



Optimizing Tac Level in Kidney Transplantation with Extended Release Tacrolimus for Better Long-Term Outcome

Transplantasi ginjal merupakan penatalaksanaan pilihan untuk kasus-kasus penyakit ginjal tahap akhir. Namun demikian, kesuksesan transplantasi ginjal untuk jangka panjang masih merupakan tantangan klinis. Kegagalan transplantasi ginjal disebabkan proses imunologis yang memerlukan terapi supresi imun dengan dosis optimal. Untuk itu, Perkumpulan Transplantasi Indonesia bekerja sama dengan PT Astellas, menyelenggarakan simposium bertema “Optimizing Tac Level in Kidney Transplantation with Extended-Release Tacrolimus for Better Long-Term Outcome” pada acara kongres tanggal 8 November 2019 di Malang. Dalam acara ini hadir Profesor David Rush, MD, FRCPC, FACP, FASN, sebagai pembicara tamu dan Prof. Dr. dr. Endang Susalit, Sp.PD-KGH, FINASIM sebagai moderator.



Prevention of de novo DSA to Improve Renal Allograft Survival:

Importance of Adequate Exposure to Extended Release Tacrolimus

David Nicholas Rush MD, FRCPC, FACP, FASN
Professor, Max Rady College of Medicine
Director, Transplant Manitoba Adult Kidney Program, Canada

“Penyebab utama kegagalan *graft* adalah peristiwa imunologis,” demikian Prof. Rush membuka ceramahnya. Penolakan selular oleh sel T (T-cell mediated rejection [TCMR]) berdampak buruk pada *graft* dan dapat mengakibatkan penolakan yang diperantarai antibodi (*antibody-mediated rejection* [ABMR]). “Harus diingat bahwa tidak ada terapi yang memuaskan untuk mengatasi TCMR dan ABMR, sehingga keduanya harus dicegah,” lanjut Prof. Rush. Aspek imunologis inilah yang akan dibahas lebih lanjut dan peran *extended-release tacrolimus* (TacER) dengan dosis yang adekuat untuk pencegahan kegagalan transplantasi ginjal jangka panjang.

Pembentukan antibodi HLA spesifik donor (*donor-specific antibodies* [DSA]) secara *de novo* (*dnDSA*) merupakan peristiwa penting yang

menyebabkan kegagalan transplantasi ginjal. Histopatologi dapat menunjukkan kelainan tanpa manifestasi klinis (peningkatan kreatinin atau proteinuria), mulai dari *borderline inflammation* (i1t1), *glomerulitis ringan* (g1), dan *peritubular capillaritis*.¹ Rerata waktu setelah deteksi *dnDSA* HLA class II adalah 3,3 sampai 8,3 tahun, yang terjadi tidak hanya pada pasien *dnDSA* klinis tetapi juga pada *dnDSA* subklinis.² Pembentukan *dnDNA* lebih banyak terjadi pada pasien yang mendapatkan siklosporin dibandingkan *tacrolimus*, pada pengalaman selama 12 tahun pasca-transplantasi (Gambar 1).³

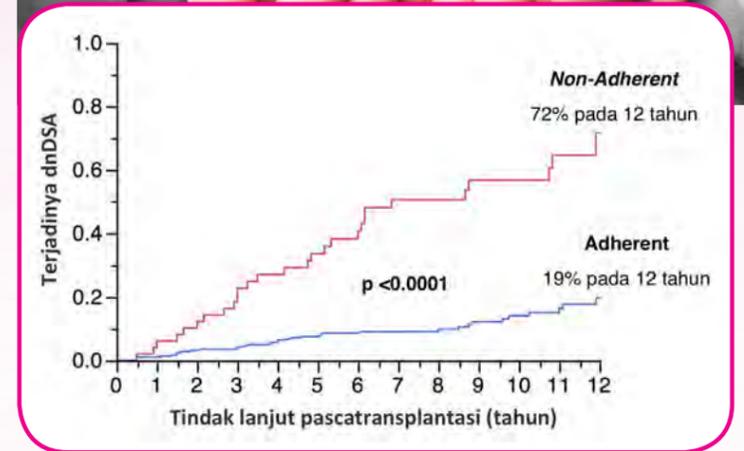
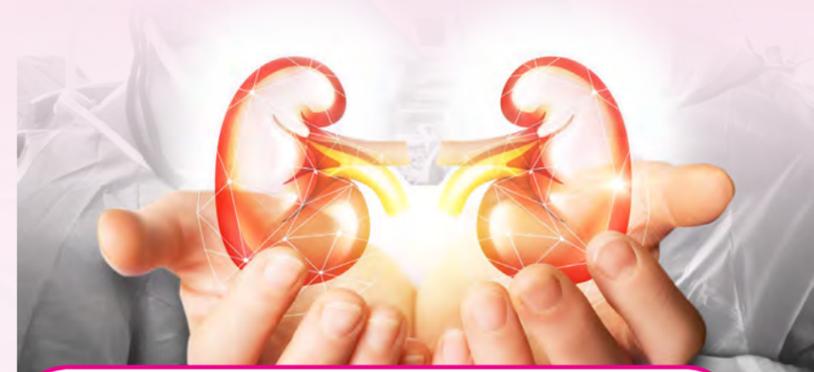
Analisis multivariat untuk mengetahui faktor-faktor risikonya *dnDSA* mendapatkan bahwa **ketidapatuhan (*non-adherence*)** sebagai faktor risiko terpenting. Pasien *non-adherence* memiliki

peningkatan risiko 6 kali lebih tinggi untuk mengalami *dnDSA* HLA-DR dan 8,5 kali lebih tinggi untuk *dnDSA* HLA-DQ. Faktor-faktor risikonya adalah **ketidakcocokan epitop (*epitope mismatch*)** HLA Class II dan **penolakan klinis** sebelum terjadinya *dnDSA*.⁴

Ketidapatuhan merupakan faktor risiko penting terjadinya *dnDSA*, selain pemilihan obat.² (Gambar 2)² memperlihatkan perbedaan kesintasan pasien berdasarkan kepatuhan. “Grafik merah adalah ‘*bad patients*’. Mereka tidak patuh pada pengobatan dan membentuk antibodi. Namun, grafik biru menunjukkan ‘*bad doctors*’. Pasien patuh berobat, tetapi tidak mendapat obat yang tepat dari dokter, sehingga terbentuk antibodi,” jelas Prof. Rush.

Pemberian *tacrolimus* sekali sehari membantu peningkatan kepatuhan. Hal ini ditunjukkan oleh sebuah studi yang membandingkan regimen *tacrolimus* sekali sehari vs. dua kali sehari setelah transplantasi. Hasilnya mendapatkan bahwa implementasi regimen lebih tinggi secara bermakna pada kelompok regimen sekali sehari ($p=0,009$). Implementasi dosis dievaluasi dengan menghitung persentase pasien yang mendapat dosis tepat selama periode penelitian.⁵

Faktor risiko kedua yang penting pada kejadian *dnDSA* adalah ketidakcocokan epitop pada masing-masing HLA class II (DR atau DQ). Di dalam epitop, terdapat unit fungsional terkecil berupa satu asam amino polimorfik atau



Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier kesintasan bebas *dn*-DSA berdasarkan perbedaan kepatuhan berobat (*adherence*).

sekumpulan asam amino polimorfik yang disebut **eplet**. Dalam satu ketidakcocokan HLA (secara keseluruhan antigen), ada banyak kemungkinan ketidakcocokan eplet. Evaluasi ketidakcocokan HLA class II di tingkat eplet meningkatkan kemampuan stratifikasi risiko kejadian *dnDSA* pascatransplantasi ginjal dan penolakan *graft*. Ada puluhan ketidakcocokan eplet dalam 1 HLA; risiko *dnDNA* meningkat jika terdapat lebih dari 11 ketidakcocokan eplet.³ Di era *precision medicine* nanti, tujuan terapi harus disesuaikan secara molekular dengan pemeriksaan ketidakcocokan eplet HLA class II.

Faktor risiko ketiga *dnDSA* adalah riwayat terjadinya penolakan klinis. Diketahui bahwa terjadinya TCMR klinis dini (<1 tahun) dan inflamasi tubulointerstisial subklinis dini berhubungan dengan pembentukan *dnDSA* atau ABMR.⁶ Kejadian penolakan akut (*acute rejection* [AR]) kurang dari 1 tahun pascatransplantasi sangat jarang, tetapi AR berdampak jangka panjang pada peningkatan risiko *graft loss*. Terjadinya *graft loss* tampaknya diperantarai oleh *dnDSA* class II; proporsi pasien dengan *dnDSA* class II pada 1 tahun pascatransplantasi secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan riwayat AR dibandingkan tanpa riwayat AR (21,2% vs. 11,1%; $p=0,039$).⁶

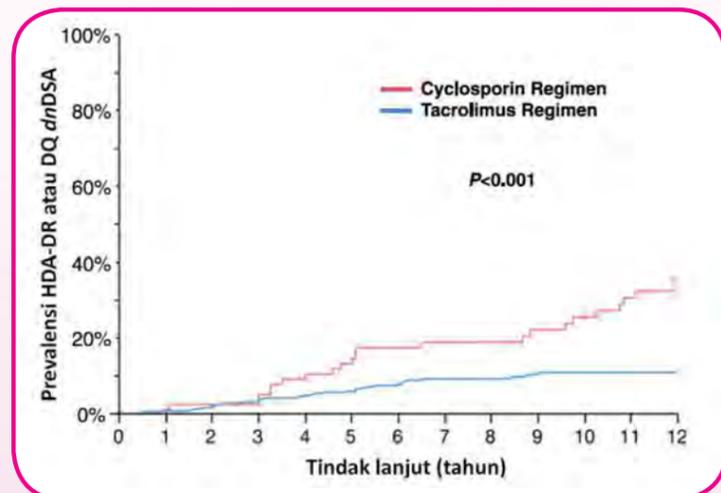
Tantangan berikutnya adalah menetapkan berapa dosis yang tepat untuk setiap pasien, yaitu kadar terendah (*trough level*, C_0) *tacrolimus* yang memberikan manfaat optimal pada pasien. Melalui serangkaian pengamatan ambang dosis, *dnDSA* lebih banyak pada pasien yang mendapat ambang *tacrolimus* <5 ng/mL.³ Penurunan dosis TacER (50% dosis standar) pada pasien transplantasi ginjal risiko rendah

(*low-risk*) tidak memperbaiki fungsi *graft* setelah 6 bulan atau 12 bulan. Rerata kadar C_0 TacER pada bulan ke-6 dan ke-12 lebih rendah pada pasien yang mendapatkan dosis rendah dibandingkan dosis standar, tetapi kejadian AR dengan *biopsy-proven acute rejection* (BPAR) jauh lebih tinggi pada kelompok yang mendapat TacER dosis rendah (11% vs. 3%).⁷ Hal ini diperkuat studi lainnya yang mendapatkan bahwa TAC dosis rendah berhubungan dengan risiko *dnDSA* pada 1 tahun dan AR serta *graft loss*.⁸

Patut dicatat bahwa estimasi laju filtrasi glomerular (eLFG) pada pasien yang mendapat TacER dosis rendah dan dosis standar tidak berbeda bermakna.⁷ Hal ini menunjukkan bahwa toksisitas *calcineurin inhibitor* (CNI) tidak berperan. Penurunan eLFG pada resipien yang stabil sama dengan orang dewasa sehat sehingga memberi kesan bahwa CNI berdampak minimal pada penurunan fungsi ginjal. Pada pasien dengan DSA, penurunan eLFG terjadi sebelum *dnDSA* terdeteksi yang memberi kesan adanya proses alloimun aktif sebelum *dnDSA*.²

Sebagai kesimpulan, penyebab utama kegagalan *graft* adalah proses imunologis, yang diawali oleh pembentukan *donor-specific antibody* (DSA). Dosis *tacrolimus* yang adekuat penting dijaga selama hidup *graft* karena kerusakan histopatologis akibat DSA tidak dapat diobati. Toksisitas obat jarang menyebabkan kegagalan *graft*. Pada pasien yang tidak diketahui ketidakcocokan HLA class II di tingkat molekular (ketidakcocokan eplet), kadar *tacrolimus* tidak boleh di bawah 6 µg/L. MD

Daftar Pustaka Ada pada redaksi



Gambar 1. Terapi dengan regimen tacrolimus berhubungan dengan prevalensi terjadinya *dnDSA* yang lebih rendah.