



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Magdalena DurlikKlinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii im. prof. Tadeusza Orłowskiego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Leczenie odrzucania przeszczepu nerki zależnego od przeciwciał

Treatment of antibody mediated kidney transplant rejection

ABSTRACT

Antibody-mediated rejection is a relatively rare but severe complication in kidney transplantation associated with increased risk of graft loss. Diagnosis of acute and chronic AMR is based on typical histological hallmarks, deposition of C4d in peritubular capillaries and presence of DSA. Many novel and attractive treatment options have become available in recent years: antibody removal and production inhibition (plasmapheresis, IVIg), B cell depletion (Rituximab), plasma cells

depletion and apoptosis (bortezomib), complement activation inhibition (eculizumab). Standard therapy is based on PP and IVIg. Preliminary results with new agents are encouraging but require randomized clinical trials and long-term follow-up.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 2, 186–193

Key words: kidney transplantation, antibody-mediated rejection, donor specific antibodies, management of antibody-mediated rejection, IVIg, plasmapheresis, bortezomib, rituximab, eculizumab

WSTĘP

Odrzucanie przeszczepionego narządu może być spowodowane reakcją komórkową z udziałem limfocytów T lub odpowiedzią humoralną spowodowaną reakcją przeciwciał przeciwko antygenom dawcy eksponowanym na komórkach śródbłonna przeszczepu. Przez długi okres transplantolodzy koncentrowali się na diagnostyce i leczeniu reakcji komórkowej, chociaż negatywny wpływ alloprzeciwciał na przeszczepiony narząd wykryli Patel i Terasaki już w 1969 roku [1]. Jednak dopiero w ostatnich dwóch dekadach dzięki wprowadzeniu czułych metod identyfikacji przeciwciał przeciwko HLA, a przede wszystkim przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA, *donor specific antibodies*) z wykorzystaniem technik opartych o syntetyczne antygeny (Luminex) oraz metody oznaczania C4d w tkance nerkowej jako markera aktywacji układu dopełniacza, umożliwiono diagnostykę odrzucania zależnego od przeciwciał (AMR, *antibody me-*

diated rejection). W 1991 roku Feucht i wsp. po raz pierwszy opisali deponowanie złogów C4d w kapilarach okołocerkowych w przeszczepach nerek, a w 1993 roku stwierdzili związek tego zjawiska z utratą przeszczepu [2, 3]. Collins i wsp. w 1999 roku opisali zależność między odrzucaniem humoralnym i deponowaniem C4d w kapilarach okołocerkowych, a obecnością w surowicy białek przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom dawców [4]. C4d jest produktem degradacji składowej C4 układu dopełniacza, powstaje w klasycznej drodze aktywacji układu dopełniacza, a jej rola biologiczna jest nieznana. Składowa C4d jest bardziej trwała niż inne składowe dopełniacza, gdyż tworzy kowalencyjny kompleks z powierzchnią śródbłonna i błoną podstawną, a czas jej degradacji wynosi około 1–3 tygodni. Oznaczanie złogów C4d metodą immunofluorescencji lub immunoperoksydazową stało się przełomem w diagnostyce histopatologicznej przeszczepu nerkowego, a ich lokalizacja w kapilarach okołocerkowych jest

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii Instytutu Transplantologii
im. prof. Tadeusza Orłowskiego,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59
02–006 Warszawa
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

uważana za zjawisko wysoce specyficzne dla ostrego i przewlekłego odrzucania humoralnego. Oznaczanie C4d należy obecnie do standardów diagnostyki patologii przeszczepu [5]. W klasyfikacji banfijskiej pojęcie ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał po raz pierwszy pojawiło się w 2003 roku, a przewlekłe aktywne odrzucanie zależne od przeciwciał zostało wprowadzone w 2005 roku w wyniku wzrastającej liczby dowodów na udział mechanizmów humoralnych w uszkodzeniu przeszczepu. Obecnie obowiązuje klasyfikacja z Banff z 2009 roku, która obejmuje kryteria diagnostyczne ostrego i przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał [6, 7] (tab. 1).

ROLA ALLOPRZECIWCIAŁ

Alloprzeciwciała mogą być skierowane przeciwko antygenom dawcy (DSA, *donor specific antibody*) lub nie wykazywać swoistości przeciwko dawcy — NDSA. U części biorców przeciwciała obecne są w momencie transplantacji, u innych powstają *de novo* po przeszczepieniu i mogą być skierowane przeciwko HLA lub nie-HLA, zarówno dawcy, jak i NDSA. Przeciwciała anti-HLA w zależności od badanych populacji, czasu po transplantacji, a także w dużej mierze od czułości i swoistości

stosowanych metod ich wykrywania stwierdza się u 1–60% biorców. Obecnie uważa się, że w patogenezie uszkodzenia przeszczepu główną rolę odgrywają powstające DSA *de novo* po transplantacji. Przeciwciała powstałe *de novo* pojawiają się zazwyczaj we wczesnym okresie po transplantacji (w ciągu 3 pierwszych miesięcy). Stanowią one ryzyko wystąpienia ostrego lub przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał [8, 9]. Pojawienie się alloprzeciwciał wyprzedza zmiany morfologiczne i czynnościowe przeszczepu, dlatego w celu wczesnego wykrywania ryzyka AMR wskazane jest monitorowanie obecności DSA co 3 miesiące w ciągu 1-go roku po transplantacji a następnie jeden raz w roku.

Ostre AMR może wystąpić przy niewykrywalnych przeciwciałach, wówczas gdy przeciwciała są związane w przeszczepionym narządzie. Częstość występowania procesu ostrego AMR wśród nieuczulonych biorców przeszczepów nerkowych wynosi około 5–7%, wśród uczulonych biorców 40–90%. Ostre AMR najczęściej występuje jako komponent mieszanego odrzucania komórkowo-humoralnego (25%), rzadko jako uszkodzenie izolowane. Przewlekłe odrzucanie przeszczepionej nerki przejawia się powolnym pogarszaniem się jej czynności obserwowanym przez miesiące, a na-

▶▶Przeciwciała powstałe *de novo* pojawiają się zazwyczaj we wczesnym okresie po transplantacji (w ciągu 3 pierwszych miesięcy)◀◀

▶▶Ostre AMR może wystąpić przy niewykrywalnych przeciwciałach, wówczas gdy przeciwciała są związane w przeszczepionym narządzie◀◀

Tabela 1. Klasyfikacja z Banff odrzucania zależnego od przeciwciał (wg Perkowskiej-Ptasińskiej [7])

Obecność złogów C4d bez uchwytneho uszkodzenia tkanek przeszczepu	<p>Serologiczne (obecność złogów DSA w krążeniu biorcy)</p> <p>Immunomorfologiczne (obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych)</p> <p>Morfologiczne (bez cech uszkodzenia tkanki nerkowej)</p>
Ostre odrzucanie zależne od przeciwciał (spełnienie 2 z 3 kryteriów rozpoznania stanowi podstawę sformułowania podejrzenia ostrego odrzucania humoralnego)	<p>Serologiczne (obecność złogów DSA w krążeniu biorcy)</p> <p>Immunomorfologiczne (obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych)</p> <p>Morfologiczne (MŚ):</p> <p>I — ATN</p> <p>II — zapalenie kapilar okołocewkowych (PTC-itis) i/lub kłębuszkowych (<i>glomerulitis</i>)</p> <p>III — odrzucanie naczyniowe, zmiany typu v3</p>
Przewlekłe aktywne odrzucanie przeszczepu (spełnienie 2 z 3 kryteriów rozpoznania stanowi podstawę sformułowania podejrzenia przewlekłego odrzucania humoralnego)	<p>Serologiczne (obecność złogów DSA w krążeniu biorcy)</p> <p>Immunomorfologiczne (obecność złogów C4d w kapilarach okołocewkowych)</p> <p>Morfologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdwojenie okonturowania kapilar kłębuszkowych (MŚ), i/lub • zwielokrotnienie okonturowania błon podstawnych kapilar okołocewkowych (ME), i/lub • włókniste pogrubienie błony wewnętrznej tętnic (MŚ), i/lub • włóknienie zrębu i zanik cewek nerkowych (MŚ)

▶▶Plazmafereza jest najszybszą i najskuteczniejszą metodą eliminacji DSA, wykonuje się wymianę 1–1,5 objętości osocza z użyciem 5-procentowego roztworu albumin bądź świeżo mrożonego osocza (FFP) ◀◀

wet lata. Objawami klinicznymi są: białkomocz, nadciśnienie tętnicze, powolny ubytek filtracji kłębuszkowej. W badaniu histopatologicznym stwierdza się przewlekłą glomerulopatię przeszczepu (TG, *transplant glomerulopathy*). Przewlekłe odrzucanie humoralne stwierdza się w 5–15% biopsji protokolarnych, początek jest przeważnie subkliniczny. Przewlekła glomerulopatia przeszczepu jest opisywana u ponad 40% biorców z przebyłym epizodem ostrego AMR. Wiąże się ona ze złym rokowaniem (< 50% 5-letnie przeżycie od chwili rozpoznania), gorszym niż IF/TA (*interstitial fibrosis/tubular atrophy*) [10, 11].

Wielu autorów uważa obecnie, że główną przyczyną utraty przeszczepu nerkowego jest nie nefrotoksyczność, ale toczący się proces immunologiczny o charakterze przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał. Podkreśla się także, że współczesne schematy immunosupresji z minimalizacją lub odstawianiem CNI lub glikokortykosteroidów mogą być odpowiedzialne za rozwój przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał. Przewlekłe odrzucanie jest bowiem wyrazem niedostatecznej immunosupresji. Znaczenie przewlekłej reakcji humoralnej w patogenezie późnej utraty przeszczepu potwierdziły wyniki wielośrodkowego badania amerykańskiego *Long-term Deterioration of Kidney Allograft Function* (DeKAF Study). U 173 biorców z późnym pogorszeniem czynności nerki (średnio 7 lat po transplantacji), u których wykonano biopsję przeszczepu, wykazano u 57% chorych wykładniki odrzucania zależnego od przeciwciał w postaci obecności złożeń C4d w biopsji nerki lub DSA w surowicy. W ciągu 2 lat najgorsze przeżycie przeszczepu obserwowano w grupie biorców zarówno z obecnością C4d, jak i DSA, najlepsze z ujemnymi wykładnikami reakcji humoralnej. Stwierdzane cechy nefrotoksyczności nie miały istotnego wpływu na przeżycie przeszczepu [12].

LECZENIE

Leczenie ostrego odrzucania humoralnego jest odmienne niż komórkowego i polega na eliminacji krążących przeciwciał oraz hamowaniu ich produkcji poprzez wpływ na limfocyty B lub plazmocyty. Nie ma opracowanych standardów postępowania w ostrym odrzucaniu humoralnym. Wiedza na ten temat rozwija się dynamicznie, a coraz to nowe doniesienia z piśmiennictwa ją wzbogacają i rozszerzają. Poznanie patogenezy AMR jest podstawą

proponowanych schematów terapeutycznych. DSA są produkowane przez komórki plazmatyczne, które mogą pochodzić z okresu sprzed transplantacji lub powstawać po transplantacji z komórek B pamięci lub naiwnych. Limfocyty T są konieczne do zapoczątkowania pierwotnej odpowiedzi B-komórkowej, która generuje powstawanie komórek plazmatycznych [13, 14].

STOSOWANE METODY LECZENIA AMR OBEJMUJĄ:

- Usuwanie krążących przeciwciał
 - Plazmafereza
 - Immunoadsorpcja
- Hamowanie pozostałych przeciwciał
 - Dożylny wlew immunoglobulin — IVIg
 - Mykofenolan mofetylu (MMF)
- Hamowanie produkcji przeciwciał, deplecja limfocytów B
 - Glikokortykosteroidy (GS)
 - Przeciwciało anti-CD20 — Rytuksymab
 - Surowica antytymocytarna
 - Splenektomia
- Zahamowanie odpowiedzi T-komórkowej
 - Surowica antytymocytarna
 - MMF
 - Inhibitory kalcyneuryny (CNI)
- Deplecja i apoptoza plazmocytów
 - Inhibitor proteazomu — bortezomib
- Hamowanie układu dopełniacza
 - Przeciwciało anti-C5 — eculizumab
 - Rekombinowany inhibitor C1.

Najnowsze, obiecujące terapie docelowo oddziałują na plazmocyty lub układ dopełniacza. Zazwyczaj leczenie polega na jednoczesnym kojarzeniu kilku metod postępowania.

PLAZMAFEREZY (PP)

Plazmafereza jest najszybszą i najskuteczniejszą metodą eliminacji DSA, wykonuje się wymianę 1–1,5 objętości osocza z użyciem 5-procentowego roztworu albumin bądź świeżo mrożonego osocza (FFP). Zabiegi przeprowadza się co drugi dzień do uzyskania poprawy czynności nerki, zazwyczaj 5–7 procedur PP. Plazmafereza nie hamuje produkcji przeciwciał, dlatego łączy się ją z podawaniem 100 mg/kg IVIg po każdym zabiegu PP (do łącznej dawki 1 g/kg mc.) i 300–400 mg/kg mc. po ostatnim zabiegu PP przez 1–2 dni. Opisywano także stosowanie rytuksymabu z PP. W immunosupresji podstawowej zaleca się takrolimus i MMF jako leki mające wpływ na ograniczenie produkcji DSA.

IMMUNOGLOBULINY LUDZKIE

Działanie immunomodulacyjne IgG jest nieznane. Modyfikują one odpowiedź immunologiczną T i B komórkową.

Proponowane mechanizmy działania immunoglobuliny:

- Przeciwciała antyidiotypowe neutralizują krążące alloprzeciwciała;
- IVIg poprzez interakcję z receptorem Fc na komórkach prezentujących antygen blokują aktywację limfocytów T;
- IVIg hamują aktywność składowych dopełniacza C3b i C4b;
- IVIg hamują sekrecję i aktywność cytokin;
- IVIg hamują proliferację i aktywację limfocytów T i B;
- IVIg hamują aktywację komórek śródbłonna;
- Zwiększają apoptozę limfocytów B.

Aby osiągnąć pożądany efekt leczenia, należy stosować duże dawki IgG (1–2 g/kg mc.). W nierandomizowanych badaniach opartych na małych grupach chorych skojarzone leczenie PP + IVIg + rytuksymab okazało się bardziej skuteczne w leczeniu ostrego AMR w porównaniu z monoterapią IVIg [15].

ANTY-CD20

Rytuksymab jest to chimera mysio-ludzka skierowana przeciwko cząsteczce CD20 na limfocycie B. Powoduje lizę limfocytów B w mechanizmie cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC), cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC) oraz podbudza apoptozę limfocytów B. Cząsteczką docelową dla rytuksymabu jest antygen CD20, zlokalizowany na niedojrzałych komórkach pre-B oraz dojrzałych limfocytach B, nie ma go natomiast na komórkach plazmatycznych. Dożylnie podanie leku wywołuje szybką i długotrwałą deplecję krążących oraz tkankowych limfocytów B. Regeneracja limfocytów rozpoczyna się dopiero po około 6 miesiącach od zakończenia leczenia, a liczba limfocytów B wraca do normy w ciągu 9–12 miesięcy. Genberg i wsp. badali efekt jednej dawki rytuksymabu na populację limfocytów B znajdujących się we krwi obwodowej, w tkance nerki przeszczepionej, a także w węzłach chłonnych u 49 biorców nerki. Stosowano pojedynczą dawkę — 375 mg/m², w skojarzeniu z konwencjonalną trójlekową immunosupresją. Całkowitą deplecję komórek B krwi obwodowej stwierdzono u 78% pacjentów. Po 15 miesiącach od podania jednej dawki leku limfocyty B nie

były wykrywalne we krwi obwodowej i w tkance nerki przeszczepionej (CD19 i CD 20 poniżej 5 komórek/ μ l). Nie udało się ich całkowicie wyeliminować z węzłów chłonnych, gdzie znajdowały się jednak w znacznie zredukowanej ilości [16]. Rytuksymab jest zarejestrowany do leczenia chłoniaków non-Hodkin, a także po-transplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD). Skuteczność rytuksymabu w leczeniu AMR opisał po raz pierwszy Becker i wsp., podając u 27 biorców nerki pojedynczą dawkę leku (375 mg/m²) i uzyskując remisję u 24 chorych [17]. W wielu doniesieniach z piśmiennictwa ostatnich lat potwierdza się pewną skuteczność rytuksymabu w leczeniu ostrego AMR, zwłaszcza w skojarzeniu z zabiegami plazmaferezy i pulsami glikokortykosteroidów. Kaposztas i wsp. opisali najliczniejszą dotychczas retrospektywną grupę 54 biorców z AMR, którzy byli leczeni zabiegami PP w połączeniu z rytuksymabem lub jedynie PP. Po 24 miesiącach przeżycie przeszczepu było istotnie lepsze w grupie otrzymującej rytuksymab (90% v. 60%) [18]. Lefaucher i wsp. opisali istotnie lepsze 36-miesięczne przeżycie przeszczepu (92% v. 50%) w grupie 12 biorców leczonych PP, IVIg i rytuksymabem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną otrzymującą monoterapię IVIg [19]. Dawkowanie i czas leczenia rytuksymabem u biorców nerki nie są zdefiniowane. Większość autorów stosowała pojedynczą dawkę, ale opisano także podawanie 3–5 dawek. Brakuje prospektywnych badań randomizowanych, wyników odległych obserwacji, a kojarzenie wielu terapii uniemożliwia jednoznaczną ocenę skuteczności tego leku w leczeniu AMR. Należy pamiętać o poważnych powikłaniach infekcyjnych, które rozwijają się późno, po 3–4 miesiącach od podania leku. Zaleca się profilaktykę pneumocystydozy, monitorowanie replikacji CMV, BKV, zakażeń bakteryjnych i grzybiczych. Podstawowym ograniczeniem skuteczności rytuksymabu jest brak oddziaływania na plazmocyty produkujące DSA.

SUROWICA ANTYTYMOCYTARNA

ATG jest przeciwciałem poliklonalnym, mechanizm jego działania jest korzystny w ograniczaniu AMR i obejmuje:

- hamowanie limfocytów T-pomocniczych niezbędnych do aktywacji limfocytów B;
- lizę limfocytów B zależną od dopełniacza;
- hamowanie proliferacji limfocytów B;
- indukcję apoptozy limfocytów B;
- hamowanie cząsteczek kostymulacji i produkcji cytokin.

►►W wielu doniesieniach potwierdza się pewną skuteczność rytuksymabu w leczeniu ostrego AMR, zwłaszcza w skojarzeniu z zabiegami plazmaferezy i pulsami glikokortykosteroidów◄◄

►►Zaleca się profilaktykę pneumocystydozy, monitorowanie replikacji CMV, BKV, zakażeń bakteryjnych i grzybiczych◄◄

▶▶ Glikokortykosteroidy są leczeniem pierwszego rzutu każdej postaci ostrego odrzucania ◀◀

Ponieważ ostre odrzucanie nierzadko ma charakter mieszany z dominującym komponentem komórkowym, ATG jest często stosowane w leczeniu tej postaci odrzucania w skojarzeniu z GS, plazmaferezą [20].

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Glikokortykosteroidy są leczeniem pierwszego rzutu każdej postaci ostrego odrzucania, są skuteczne w odrzucaniu T-komórkowym, w postaci mieszanej wpływają na komponent komórkowy, a w humoralnym hamują odpowiedź B-komórkową poprzez wpływ na limfocyty T-pomocnicze. Rutynowo zaleca się pulsy metylprednisolonu 250–500 mg przez 3–5 dni.

MYKOFENOLAN MOFETYLU I TAKROLIMUS

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest lekiem antyproliferacyjnym hamującym odpowiedź humoralną i produkcję przeciwciał. Stosowany z takrolimusem hamuje odpowiedź B-komórkową w AMR. Nie należy w tych sytuacjach kojarzyć MMF z cyklosporyną, gdyż zmniejsza ona ekspozycję na MMF. Lederer i wsp. wykazali, że MMF u biorców nerki zmniejsza występowanie anty-HLA klasy I i II i DSA, zwłaszcza w grupie leczonej MMF od dnia przeszczepienia nerki [21]. W każdym przypadku AMR zaleca się stosowanie w immunosupresji podstawowej takrolimusa i MMF [22].

ECULIZUMAB

Atrakcyjnym rozwiązaniem terapeutycznym jest hamowanie układu dopełniacza. Eculizumab jest humanizowanym przeciwciałem przeciwko białku C5 dopełniacza, które hamuje powstanie kompleksu atakującego błonę (MAC, *membrane attack complex* C5b-C9). MAC jest strukturą białkową powstającą w końcowym etapie aktywacji dopełniacza. Eculizumab indukuje akomodację w komórkach śródbłonna, powoduje zmniejszenie odkładania złogów C5b-C9 (MAC) w nerce przeszczepionej. Stegall i wsp. opisali skuteczność leku w ostrym AMR u 26 chorych wysokoimmunizowanych. Częstość AMR w grupie otrzymującej eculizumab była istotnie niższa (7,7%) w porównaniu z grupą kontrolną (41,2%), a po roku TG rozwinęła się u 6,7% u leczonych eculizumabem w porównaniu z 35,7% nieotrzymujących anty-C5 [23]. Eculizumab nie ma rejestracji do leczenia AMR, jedynie do nocnej napadowej hemoglobinurii i atypowego HUS. Kolejnym ogranicze-

▶▶ Bortezomib powoduje deplecję komórek plazmatycznych, więc zmniejsza produkcję DSA ◀◀

niem jego stosowania jest bardzo wysoka cena (jedna ampulka 300 mg — 6000 USD).

INHIBITOR FRAKCJI C1 DOPEŁNIACZA

Nowym obiecującym lekiem jest rekombinowany ludzki inhibitor frakcji C1 dopełniacza (rhC1INH). Ma on hamować na początkowym etapie aktywację układu dopełniacza drogą klasyczną. Wykazano jego skuteczność w zapobieganiu AMR u szympanów. Lek jest obecnie w fazie I/II badań klinicznych [24].

BORTEZOMIB

Najwięcej doniesień z piśmiennictwa w ostatnim okresie jest poświęconych skuteczności w leczeniu AMR bortezomibu, leku działającego na plazmocyty. Bortezomib (PS-341, Velcade -*Millenium Pharmaceuticals*) jest małą cząsteczką, trójpeptydem z wbudowanym atomem Boru, który wiąże się swoiście z 26S proteazomu. Jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem proteazomu, organellum komórkowego zawierającego proteazy i zajmujące się degradacją białek zużytych w trakcie życia komórki. Bortezomib hamuje degradację czynników proapoptotycznych i komórka jest niszczone w mechanizmie programowanej śmierci. Szlak NFκB odgrywa kluczową rolę w przeżyciu komórek B pamięci i długo żyjących plazmacytów. Aktywacja szlaku NFκB jest kontrolowana poprzez degradację jego inhibitora — IκB przez kompleks proteazomu. Zahamowanie NFκB jest spowodowane utrzymaniem wysokiego stężenia jego inhibitora — IκB przez bortezomib. Bortezomib powoduje deplecję komórek plazmatycznych, więc zmniejsza produkcję DSA. Został on zsyntetyzowany w 1995 roku, a w 2003 roku dopuszczony przez FDA do leczenia szpiczaka mnogiego. Dostępny jest w postaci dożylniej, w 80% wiąże się z białkami, metabolizuje w wątrobie, czas półtrwania wynosi około 9–15 godzin. Dawkowanie to 1,3 mg/m²/dawka, 4 dawki (1., 4., 7., 11. doba). Jego główne działania niepożądane to obwodowa polineuropatia u 30% chorych, trombocytopenia i neutropenia [25]. Everly i wsp. wykazali skuteczność bortezomibu u 6 biorców nerki z nawracającym AMR [26]. Trivedi i wsp. opisali zastosowanie leku w protokole indukcji tolerancji u 11 biorców nerki od żywego dawcy [27]. Flechner i wsp. zastosowali bortezomib w leczeniu AMR u 20 biorców w skojarzeniu z PP i IVIg i uzyskali przeżycie przeszczepu w 85% po 10 miesiącach, spadek DSA o 50%, stwierdzili także znaczącą efektywność w podgrupie biorców z wyjściowo lepszą czynnością nerki (P kreat < 3,0 mg/dl) [28]. Walsh i wsp. wykazali lepszą skuteczność bortezomibu

we wczesnym (< 6 miesięcy) AMR u 13 biorców nerki w porównaniu z 17 epizodami późnego AMR, manifestującą się większą redukcją DSA i poprawą obrazu morfologicznego przeszczepu [29]. Waiser i wsp., porównując efekt leczenia AMR bortezomibem (1,3 mg/m² *iv*, dzień 1., 4., 8., 11.) 10 biorców z historyczną grupą kontrolną 9 pacjentów otrzymujących jedną dawkę (500 mg) rytuksymabu (wszyscy otrzymali PP i IVIg 30 g), wykazali istotnie lepszą skuteczność bortezomibu w 18-miesięcznej obserwacji (utrata przeszczepu 4/10 v. 8/9) [30]. Tak więc wstępne wyniki skuteczności bortezomibu w AMR są zachęcające, jednak dla ich potwierdzenia konieczne są wyniki prospektywnych, randomizowanych badań klinicznych, które są w toku.

SPLENEKTOMIA

Śledzona jest największym narządem limfatycznym człowieka i odgrywa istotną rolę w produkcji alloprzeciwciał. Usunięcie śledziony prowadzi do eliminacji prekursorowych i dojrzałych plazmacytów produkujących DSA. Opisano skuteczność splenektomii jako terapii ratunkowej w pojedynczych przypadkach ciężkiego AMR opornego na inne metody leczenia. Jednak ze względu na ryzyko powikłań infekcyjnych i ryzyko zabiegu operacyjnego nie jest to zalecana metoda leczenia AMR [31].

PRZEWLEKŁE AMR

Czynnikami ryzyka przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał są: ostre AMR, immunizacja przed przeszczepieniem nerki. Dlatego ważna jest identyfikacja pacjentów wysokiego ryzyka immunologicznego, którzy są najbardziej narażeni na wystąpienie zarówno ostrego, jak i przewlekłego odrzucania zależnego od przeciwciał. W przewlekłym AMR aktywacja układu dopełniacza powoduje subkliniczne uszkodzenie śródbłonna naczyń. Jednakże powolna reakcja immunologiczna prowadzi nieuchronnie do nieodwracalnego uszkodzenia przeszczepu. Ponieważ w zaawansowanych stadiach glomerulopatia przeszczepu jest nieodwracalna, celowe jest wczesne wykrywanie zmian poprzez monitorowanie u chorych podwyższonego ryzyka DSA i wykonywanie biopsji protokolarnych. Z teoretycznego punktu widzenia wszystkie terapie ostrego AMR mogłyby znaleźć zastosowanie w leczeniu przewlekłego AMR, ale w praktyce nie ma w literaturze doniesień opartych na badaniach klinicznych. W pojedynczych przypadkach stosowano IVIg, rytuksymab lub bortezomib. Inne terapie wymagające ciągłego, powtarzanego stosowania jak PP czy eculizumab mają

ograniczone zastosowanie ze względu na wysokie koszty. Ponieważ zmiany związane z TG są nieodwracalne, w chwili obecnej nie ma uzasadnienia stosowania w przewlekłym AMR toksycznych terapii, zanim nie uzyska się potwierdzenia skuteczności w wynikach badań klinicznych. Najważniejszym postępowaniem jest zapobieganie AMR poprzez stosowanie adekwatnej immunosupresji obejmującej GS, takrolimus i mykofenolan mofetylu i monitorowanie biorcy.

Reasumując, odrzucanie zależne od przeciwciał jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem u biorców przeszczepu nerki, ale obciążonym dużym ryzykiem utraty przeszczepu. W ostatnim okresie pojawiło się wiele obiecujących terapii, głównie skierowanych na limfocyty B, plazmocyty i układ dopełniacza (rytuksymab, bortezomib, eculizumab), których skuteczność wymaga jednak potwierdzenia w wynikach randomizowanych badań klinicznych, a w chwili obecnej może prowadzić do nieuzasadnionej polipragmazji, ciężkich powikłań infekcyjnych i wysokich kosztów [32]. Nie ma jednego zalecanego schematu leczenia AMR. Większość autorów zaleca rozpoczęcie leczenia pulsami glikokortykosteroidów, immunosupresję podstawową obejmującą prednizon, takrolimus i MMF. Jako leczenie pierwszego rzutu stosuje się PP z podawaniem IVIg 100 mg/kg mc. po każdym zabiegu (docelowo 1g/kg mc.). W przypadku nieskuteczności tego postępowania leczeniem drugiego rzutu może być rytuksymab (jedna dawka 375 mg/m²) lub bortezomib (4 dawki, 1,3 mg/m²/dawka), każda dawka poprzedzona zabiegiem plazmaferezy. Jako terapię ratunkową można rozważyć eculizumab lub splenektomię. Zalecane jest monitorowanie DSA co tydzień przez 4–12 tygodni, następnie co miesiąc przez 3 miesiące. Wzrost DSA jest wskazaniem do powtórzenia biopsji nerki. Przy istniejącym komponente komórkowego odrzucania opornego na pulsy GS skuteczna może być surowica antytymocytarna [33]. W Polsce nie ma możliwości stosowania nowych terapii ze względu na brak rejestracji tych leków do stosowania w transplantologii (eculizumab, bortezomib, rytuksymab).

PODSUMOWANIE

Rozpoznanie AMR opiera się na obrazie patomorfologicznym, obecności złogów C4d w kapilarach okołocewkowych i stwierdzeniu DSA w surowicy biorcy.

Nowe czułe techniki diagnostyczne pozwalają monitorować DSA u biorców przeszczepów.

▶▶ Usunięcie śledziony prowadzi do eliminacji prekursorowych i dojrzałych plazmacytów produkujących DSA◀◀

▶▶ Nie ma jednego zalecanego schematu leczenia AMR. Większość autorów zaleca rozpoczęcie leczenia pulsami glikokortykosteroidów, immunosupresję podstawową obejmującą prednizon, takrolimus i MMF◀◀

▶▶ Należy monitorować biorców z grup ryzyka AMR, ponieważ wczesne rozpoznanie i leczenie poprawiają rokowanie ◀◀

Leczenie AMR polega na usuwaniu przeciwciał przeciwko dawcy (DSA) i hamowaniu ich produkcji. Konwencjonalna terapia obejmuje pulsy glikokortykosteroidów, plazmaferezy i duże dawki dożylnych IgG. Innowacyjne terapie wymagające przeprowadzenia badań

klinicznych to: rytuksymab, bortezomib i eculizumab. W immunosupresji podtrzymującej zaleca się takrolimus i MMF.

Należy monitorować biorców z grup ryzyka AMR, ponieważ wczesne rozpoznanie i leczenie poprawiają rokowanie.

STRESZCZENIE

Odrzucanie przeszczepu nerki zależne od przeciwciał jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem związanym ze zwiększonym ryzykiem gorszego przeżycia i utraty przeszczepu. Zostały opracowane kryteria diagnostyczne ostrego i przewlekłego odrzucania humoralnego oparte na obrazie patomorfologicznym, obecności złogów C4d w kapilarach okołocewkowych i stwierdzenia przeciwciał przeciwko antygenom HLA dawcy w surowicy pacjenta. W ostatnich latach wprowadzono wiele metod leczenia odrzucania zależnego od przeciwciał: usuwanie przeciwciał i hamowanie ich

produkcji, deplecja limfocytów B (rytuksymab), deplecja i apoptoza plazmocytów (bortezomib), hamowanie układu dopełniacza (eculizumab). Leczeniem pierwszego rzutu jest plazmafereza i IVIg, natomiast nowe, obiecujące terapie wymagają potwierdzenia skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 2, 186–193

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, odrzucanie zależne od przeciwciał, przeciwciała przeciwko antygenom dawcy, leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał, dożylne wlewy IgG, plazmafereza, bortezomib, rytuksymab, eculizumab

Piśmiennictwo

1. Patel R., Terasaki P.I. Significance of the positive cross-match test in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280: 735–739.
2. Feucht H.E., Schneeberger H., Hillebrand G. Capillary deposition of C4d complement fragment and early renal graft loss. *Kidney Int.* 1993; 43: 1333–1338.
3. Feucht H.E., Felber E., Gokel M.J. i wsp. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin. Exp. Immunol.* 1991; 86: 464–470.
4. Collins A.B., Schneeberger E.E., Pascual M.A. i wsp. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 2208–2214.
5. Covin R.B. Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1046–1056.
6. Sis B., Mengel M., Haas M. i wsp. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (3): 464–471.
7. Perkowski-Ptasińska A. Histopatologia przeszczepu nerkowego. Durlik M. (red.). Index Copernicus International S.A., Warszawa 2010.
8. Terasaki P.I., Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: Results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194–1197.
9. Mao Q., Terasaki P.I., Cai J. i wsp. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 864–871.
10. Gloor J.M., Sethi S., Stegall D. i wsp. Transplant glomerulopathy: subclinical incidence and association with alloantibody. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 2124–2132.
11. Moreso F., Carrera M., Goma M. i wsp. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012; 93: 41–46.
12. Gaston R.S., Cecka J.M., Kasiske B.L. i wsp. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2009; 90: 68–74.
13. Singh N., Pirsch J., Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant. Rev.* 2009; 23: 34–46.
14. Fehr T., Gaspert A. Antibody-mediated kidney allograft rejection: therapeutic options and their experimental rationale. *Transplant International* 2012, epub ahead of print.
15. Jordan S.C., Vo A.A., Nast C.C. i wsp. Use of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in sensitized patients awaiting transplantation: the Cedars-Sinai experience. *Clin. Transp.* 2003; 8: 193–198.
16. Genberg H., Jansson A., Wernerson A. i wsp. Pharmacodynamics of rituximab in kidney transplantation. *Transplant.* 2007; 84: S33–S36.
17. Becker Y.T., Becker B.N., Pirsch J.D. i wsp. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 996–1001.
18. Kaposztas Z., Podder H., Mauiyyedi S. i wsp. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin. Transplant.* 2009; 23: 63–67.
19. Lefaucher C., Nochy D., Andrade J. i wsp. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1099–107.
20. Bachler K., Amico P., Honger G. i wsp. Efficacy of induction therapy with ATG and intravenous immunoglobulins in patients with low-level donor-specific HLA-antibodies. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1254–1262.

21. Lederer S.R., Frierdich N., Banas B. i wsp. Effects of mycophenolate mofetil on donor-specific antibody formation in renal transplantation. *Clin. Transplant.* 2005; 19: 168–174.
22. Takemoto S.K., Zeevi A., Feng S. i wsp. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 1033–1041.
23. Stegall M., Diwan T., Raghavaiah S. i wsp. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2405–2413.
24. Tillou X., Poirier N., Le Bas Bernardet S. i wsp. Recombinant human C1-inhibitor prevents acute antibody-mediated rejection in alloimmunized baboons. *Kidney Intern.* 2010; 78: 152–159.
25. Walsh R.C., Alloway R.R., Gimita A.L. i wsp. Proteasome inhibitor-based therapy for antibody-mediated rejection. *Kidney Intern.* 2012, epub ahead of print.
26. Everly M.J., Everly J.J., Susskind B. i wsp. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008; 86: 1754–1761.
27. Trivedi H.L., Terasaki P.I., Feroz A. i wsp. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009; 87: 1555–1561.
28. Flechner S.M., Fatica R., Askar M. i wsp. The role of proteasome inhibition with bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection after kidney only or kidney-combined organ transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 1486–1492.
29. Walsh R., Brailey P., Grinita A. i wsp. Early and late acute antibody-mediated rejection differ immunologically and in response to proteasome inhibitor. *Transplantation* 2011; 91: 1218–1226.
30. Waiser J., Budde K., Schitz M. i wsp. Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27: 1246–1251.
31. Locke J.E., Zachary A.A., Haas M. i wsp. The utility of splenectomy as rescue treatment for severe acute antibody mediated rejection. (*czasopismo?*) 2007; 7: 842–846.
32. Archodeacon P., Chan M., Neuland C. i wsp. Summary of FDA antibody-mediated rejection workshop. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 896–906.
33. Lucas J., Co J.P., Nwaogwugwu U.T. i wsp. Antibody-mediated rejection In Sidney transplantation: an update. *Expert Opin. Pharmacotherapy* 2011; 12: 579–592.