

Jarosław Przybyciński¹, Ewa Kwiatkowska¹, Małgorzata Marchelek-Mysliwiec¹,
Kazimierz Ciechanowski¹, Sebastian Kwiatkowski²

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Pacjenci wysokoimmunizowani jako problem dzisiejszej transplantologii — opis przypadku i przegląd literatury

Highly sensitized patients as a contemporary transplantation problem — case report and literature review

ABSTRACT

It has been proven that kidney transplantation is the best method of renal replacement therapy. In the group waiting for kidney transplantation, a high proportion of recipients are highly-immunized — those whose panel reactive antibodies (PRA) is 80% or more. The waiting time for a donor in this group is the longest. To avoid excessive waiting time, actions are taken to remove circulating donor specific antibodies (DSA) and limit their production. This pro-

cedure is called desensitization. In this article, we will discuss the available desensitization methods, their efficacy and side effects. We will also describe the case of the fourth kidney transplant in a highly-immunized patient — as a problem that we will deal with more and more often.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 3, 178–186

Key words: highly immunized patient, desensitisation, immunoglobulins, plasmapheresis, rituximab, bortezomib, DSA antibody monitoring

WSTĘP

Udowodniono, że przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego. Zmniejsza śmiertelność pacjentów [1] oraz poprawia jakość życia i jest kosztoszczędna [2, 3]. Obecnie w Polsce wykonuje się około 1 tys. przeszczepień nerek rocznie; liczba ta uległa stabilizacji w ciągu ostatnich 8 lat. Ważnym problemem, który chcą szerzej omówić autorzy niniejszej pracy, są biorcy wysokoimmunizowani, czyli tacy, u których przeciwciała limfocytotoksyczne (PRA, *panel reactive antibodies*) liczą 80% i więcej.

Do immunizacji dochodzi poprzez wcześniejsze przetoczenia preparatów krwi, trans-

plantację narządów oraz ciąży. Chociaż wysoka immunizacja powoduje, że pacjent jest preferowanym biorcą w czasie doboru narządów, to dodatnia reakcja *cross-match* eliminuje go z transplantacji. Według danych Poltransplantu średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki pacjenta wysokoimmunizowanego wynosił w Polsce w 2015 roku 3 lata i 7,5 miesiąca, a więc prawie rok dłużej niż w wypadku ogółu pacjentów zgłaszanych do pierwszego przeszczepienia. Stanowi to barierę, która wymaga pokonania.

Test PRA oparty na cytokosyczości zależnej od dopełniacza stanowi podstawę oceny immunizacji, ale ma on liczne ograniczenia. Należą do nich: losowość materiału komórek,

►► Średni czas oczekiwania na przeszczepienie nerki pacjenta wysokoimmunizowanego wynosił w Polsce w 2015 roku 3 lata i 7,5 miesiąca, a więc prawie rok dłużej niż w wypadku ogółu pacjentów zgłaszanych do pierwszego przeszczepienia◀◀

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Ewa Kwiatkowska
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Powstańców Wielkopolskich 72,
70–11 Szczecin
tel./faks: 91 466 11 96
e-mail: ewakwiat@gmail.com

zależność od jakości dopełniacza, słaba reakcja z antygenami głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II (mały odsetek limfocytów B w krwi obwodowej) [4]. Dodatkowo test jest weryfikowany pod mikroskopem, a więc subiektywnie, a niskie stężenia przeciwciał mogą pozostać niewykryte. Dlatego też test ten nie doszacowuje poziomu alloprzeciwciał. Dowodem na to jest różnica między odsetkiem pacjentów immunizowanych i wysokoimmunizowanych na liście oczekujących do przeszczepienia w Polsce a takimi odsetkami na listach w Europie i na świecie. W Polsce wśród osób zgłoszonych do przeszczepienia nerki jest 10% pacjentów z PRA wyższym niż 50% i 3,3% z PRA wyższym niż 80%. W Stanach Zjednoczonych na liście *United Network for Organ Sharing* (UNOS) pacjenci immunizowani z PRA powyżej 50% stanowią 60% (vs. 10% w Polsce), a wysokoimmunizowani z PRA powyżej 80% — 15,8% (vs. 3,3% w Polsce). Spowodowało to konieczność wprowadzenia bezpośredniego wykrywania przeciwciał przeciw dawcy (DSA, *donor specific antibody*) w surowicy potencjalnego biorcy.

W warunkach polskich od 2016 roku wykorzystywane są do tego testy fazy stałej oparte na fluorescencji. Na podstawie średniej intensywności fluorescencji ustalono progi odcięcia powyżej 5000 MFI (*mean fluorescent intensity*). Gdy u potencjalnego biorcy stwierdzi się obecność przeciwciał DSA przeciw antygenom dawcy o takiej intensywności, zostanie od razu wykluczony z dalszego typowania na drodze tak zwanego wirtualnego *cross-match* [4]. Jeżeli intensywność testu wyniesie 2000–5000 MFI, możliwe jest dalsze typowanie na podstawie biologicznego *cross-match*, ale będzie to sygnał o zwiększonym ryzyku ostrego odrzucania humoralnego, stanowiący potrzebę silniejszej immunosupresji.

W Polsce do dziś przeszczepiono nerkę ponad 20 tys. pacjentów. Coraz częściej zgłaszane są osoby do kolejnych przeszczepień tego narządu. Odsetek pacjentów wysokoimmunizowanych będzie wzrastał. By uniknąć nadmiernego oczekiwania pacjentów wysokoimmunizowanych na akceptowalnego dawcę, podejmuje się działania mające usunąć krążące przeciwciała DSA i ograniczyć ich produkcję. Postępowanie to jest zwane desensytyzacją (odczulaniem). Do tych metod zaliczamy plazmaferezy lub immunoabsorpcję, wlewy immunoglobulin czy rytuksymab. Gdy są skuteczne, doprowadzają do zaniku puli przeciwciał

i ujemnych wyników *cross-match*, ale nie mają istotnego wpływu na populację plazmocytów. Z tego powodu istnieje ryzyko przyspieszonego ostrego odrzucania graftu w momencie redukcji immunosupresji. Wpłynęło to na zastosowanie w tym wskazaniu bortezomibu mającego punkt uchwytu w plazmocytach. Choć wykazano skuteczność mniej złożonych metod, jak powtarzane wlewy dożylnych preparatów immunoglobulin (IVIg, *intravenous immunoglobulins*) w dawce 1 g/kg [5], to obecnie obowiązujące schematy zakładają użycie większych środków.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 28 lat z rozpoznaną w dzieciństwie przewlekłą niewydolnością nerek na tle nefropatii zaporowej — refluksu pęcherzowo-moczowodowy. W przeszłości, z powodu roponercza, miała usunięte obie nerki. Przeżyła trzy przeszczepienia tego narządu: w 2002 roku w Centrum Zdrowia Dziecka (nieudany z powodu zakrzepicy żyły nerkowej), w 2004 roku (funkcjonował 4 lata) i w 2010 roku (funkcjonował 5 lat). Dwie ostatnie przeszczepione nerki utraciły swoją funkcję w wyniku odrzucania. Były to odrzucania mieszane humoralno-komórkowe — leczone plazmaferezami, wlewami immunoglobulin i surowicy antytymocytovej (ATG, *antithymocyte globulin*). Pacjentkę zgłoszono do czwartego przeszczepienia nerki we wrześniu 2015 roku. Ocena PRA od 2015 do 2017 roku wskazywała na to, że chora jest immunizowana, ale nie wysokoimmunizowana. W żadnym pomiarze PRA nie miała miana umożliwiającego traktowanie w jej wypadku przeszczepu jako obligatoryjnego (tab. 1).

Tabela 1. Poziomy przeciwciał limfocytotoksycznych (PRA) od momentu zgłoszenia do czwartego przeszczepienia nerki

Data oznaczenia	PRA (%)
2017-07-12	56
2017-04-18	16
2017-01-24	33
2016-11-02	40
2016-08-10	23
2016-05-18	20
2016-02-23	26
2015-12-03	63
2015-09-09	43
2015-05-20	56

Tabela 2. Przeciwciała przeciw dawcy (DSA) w momencie zgłoszenia do przeszczepienia nerki

Locus	Specyficzność przeciwciał i MFI
A	23(11286), 24(7225), 25(5460), 32(10830), 43(60690)
B	8(13004), 18(278451), 27(18044), 35(4911), 37(16675), 38(14092), 39(3658), 41(2177), 42(4269), 44(15316), 47(14655), 49(15072), 51(15382), 52(15013), 53(14448), 54(3777), 55(3073), 57(14206), 58(14125), 59(13741), 63(10631), 67(3534), 72(2202), 76(3064), 77(10462), 78(3946)
DR	7(9922), 9(5175), 15(1952), 51(6977)
DQ	4(3512), 5(17111), 6(18959), 7(4089)

MFI — mean fluorescence intensity

Najprawdopodobniej metoda CDC (*Complement-Dependent Cytotoxicity*) nie doznaczowała liczby alloprzeciwciał. W toku poszukiwania dawców żywych, wykonując *cross-match* na lumieksie z późniejszym dodaniem dopełniacza, dowiedziono, że część obecnych przeciwciał nie wiązała dopełniacza. Pacjentka miała wysokie miana (> 5 tys.) MFI DSA w obu grupach (tab. 2). Powodowało to liczne dodatnie *cross-match* wirtualne i brak możliwości doboru dawcy.

Rozpoczęto desensytyzację, stosując powtarzane plazmaferezy 3–5 zabiegów co miesiąc z podażą wysokiej dawki immunoglobulin po ostatnim zabiegu — 2 g/kg/mc. Ponadto pacjentka otrzymała leczenie immunosupresyjne, cyklosporynę i steroidy (pacjentka nie toleruje takrolimusu — w wywiadzie powikłania neurotoksyczne; nadal ma ostatnią przeszczepioną nerkę). Zbadano poziom DSA przed plazmaferezą, po niej, a następnie 30 dni później, czyli przed kolejną plazmaferezą. Zabieg plazmaferezy skutecznie obniżał część DSA, jednak przed kolejnym takim zabiegiem poziom przeciwciał wracał do swojej normy sprzed plazmaferezy (tab. 3).

W takiej sytuacji ryzykowane byłoby wysyłanie surowicy pacjentki do potencjalnego biologicznego testu *cross-match* czy poziomu DSA tuż po plazmaferezie. Mogłoby to spowodować ujemny wirtualny i biologiczny *cross-match* i nadostre odrzucanie w sytuacji przeszczepienia nerki w odległym terminie od ostatniej plazmaferezy i podaży immunoglobulin. Dlatego posyłano surowicę sprzed kolejnego zabiegu plazmaferezy.

Na przypadku opisywanej pacjentki widać, że plazmafereza i podaż immunoglobulin nie dają trwałego efektu desensytyzacji; efekt jest jedynie krótki, tymczasowy. To dobra metoda do zastosowania jako procedura przygotowawcza w momencie przeszczepienia narządu. Należałoby zastosować leki zmniejszające produkcję przeciwciał. Z powodu braku doj-

ścia naczyniowego status pacjentki na liście oczekujących został zmieniony na *urgens*.

W październiku 2017 roku otrzymano ujemny biologiczny *cross-match* między potencjalnym dawcą i surowicą pacjentki (wirtualny nie został wykonany, ponieważ ostatni pomiar DSA był sprzed pół roku). W stosunku do antygenów dawcy w klasie I były trzy *mismatch*, a w klasie II — 1 *mismatch*. Według schematu stosowanego w Heidelbergu u pacjentów wysoko immunizowanych dopuszcza się jedynie jeden lub dwa *mismatch*, jednak sytuacja przedstawianej pacjentki była szczególna. Obecność licznych DSA w obu klasach w wysokim mianie powodowało dodatnie *cross-match* wirtualne z wszystkimi (> 10) dotychczasowymi potencjalnymi dawcami; ponadto brak dojścia naczyniowego (hemodializa na ostatnim możliwym dojeździe) zagrażał jej życiu. Nieprzeszczepienie tej nerki naraziłoby pacjentkę na dalszy czas oczekiwania i zagrożenie życia.

Kobiecie przeszczepiono nerkę z dobrym efektem — nastąpiło natychmiastowe podjęcie funkcji. Przed przeszczepieniem pobrano DSA, wykonano zabieg plazmaferezy, a następnie w indukcji zastosowano przeciwciała przeciw limfocytom T. Stwierdzono dwa gotowe przeciwciała w grupie pierwszej przeciw antygenom dawcy w mianie poniżej 2000 MFI anty-A25 1970 MFI i anty-B18 1764 MFI. Przeciwciała te są monitorowane od momentu przeszczepienia nerki według schematu stosowanego w Heidelbergu: 0, 7, 30, 180, co 6 miesięcy. Po przeszczepieniu nerki miano anty-A25 obniżyło się do wartości nieoznaczalnych i utrzymuje się takie do dziś. Miano anty-B18 narosło do wartości 3979 MFI, a następnie zaczęło się obniżać i osiągnęło wartość miana nieoznaczalnego. Nie stwierdzono nowych DSA. Niestety nie są znane pozostałe antygeny dawcy, szczególnie DQ. Pacjentka otrzymuje wysokodawkową immunosupresję. W tabeli 4 podano antygeny dawców nerki.

Tabela 3. Przeciwciała przeciw dawcy (DSA) i ich poziomy przed zabiegiem plazmaferezy i podaży immunoglobulin, po nim i 30 dni później

Locus	Czas	MFI
A	Przed zabiegiem	A23(12614), A32(10872), A24(8576), A25(5348)
A	Po zabiegu	A23(6382), A32(5781), A24(3182), A25(1970)
A	30 dni po zabiegu	A23(13671), A32(11813), A24(7365), A25(3399)
B	Przed zabiegiem	B27(116)15, B37(10635), B44(14448), B51(14428), B49(13608), B63(13967), B38(14835), B57(13798), B59(13933), B52(13644), B53(13682), B58(14716), B77(11241), B47(12820), B8(8708), B18(4891), B35(3054), B78(2917), B42(2595), B76(1985), B67(1816), B39(1660)
B	Po zabiegu	B27(12511), B37(13416), B44(7907), B51(8747), B49(8560), B63(6581), B38(8174), B57(7780), B59(6477), B52(6847), B53(6260), B58(6927), B77(4491), B47(6081), B8(5177), B18(1764), B35(brak), B78(brak), B542(brak), B76(brak), B67(brak), B39(brak)
B	30 dni po zabiegu	B27(20808), B37(19471), B44(18273), B51(17608), B49(17390), B63(17009), B38(16954), B57(16415), B59(16002), B52(14353), B53(14011), B58(13348), B77(10714), B47(9984), B8(7865), B18(3397), B35(2456), B78(2261), B42(1838), B76(brak), B67(brak), B39(brak)
DR	Przed zabiegiem	DR7(7921), DR9(4004), DR51(4447)
DR	Po zabiegu	DR7(3119), DR9(brak), DR51(2323)
DR	30 dni po zabiegu	DR7(6905), DR9(2152), DR51(1818)
DQ	Przed zabiegiem	DQ6(17412), DQA1 1:02(177412), DQA1 1:03(16683), DQA1 1:01(16437), DQ5(16437), DQ7(4292), DQA1 2:01(4292), DQA1 06:01(3241), DQA1 05:05(3148), DQA1(05:03(2870), DQ4(2693), DQA1 03:03(2214)
DQ	Po zabiegu	DQ6(15176), DQA1 1:02(12249), DQA1 1:03(15176), DQA1 1:01(10456), DQ5(10456), DQ7(brak), DQA1 2:01(brak), DQA1 06:01(brak), DQA1 05:05(brak), DQA1 05:03(brak), DQ4(brak), DQA1 03:03(brak)
DQ	30 dni po zabiegu	DQ(18799), DQA1 1:02(15203), DQA1 1:03(18799), DQA1 1:01(15203), DQ5(14279), DQ7(brak), DQA1 2:01(2706), DQA1 06:01(brak), DQA1 05:05(brak), DQA1 05:03(brak), DQ4(brak), DQA1 03:03(brak)

MFI — mean fluorescence intensity

METODY ODCZULANIA

IMMUNOGLOBULINY DOŻYLNIE

Pierwsze próby z użyciem immunoglobulin w desensytyzacji miały miejsce pod koniec lat 90. XX wieku. W badaniu NIH IG02 dowiedziono, że podanie pacjentowi czterech comiesięcznych wlewów IVIg w dawce 2 g/kg mc. (tzw. protokół wysokodawkowy) umożliwiło transplantację u 35% pacjentów. Postępowanie to było bezpieczne i kosztoszczędne mimo wysokiej ceny preparatu [6]. Chociaż sposób działania IVIg nie jest do końca poznany, uważa się, że w grę wchodzi kilka czynników, między innymi: hamowanie proliferacji limfocytów B i T, hamowanie produkcji przeciwciał i apoptoza limfocytów B, hamowanie dojrzewania komórek prezentujących antygen, hamowanie cytokin prozapalnych oraz aktywności dopełniacza [7]. Dodatkowym plusem jest obecność w preparacie immunoglobulin przeciw cytomegalowirusowi (CMV) i wirusowi BK. Problemem pozostaje wzrastający poziom DSA już po transplantacji i, przez to, ryzyko odrzucania związanego z przeciwciałami.

PLAZMAFEREZA

Założeniem tej metody jest usunięcie puli krążących przeciwciał DSA. Zazwyczaj potrze-

Tabela 4. Antygeny dawców nerek

Data przeszczepu	A	B	DR
2017-10-01	1,25	7,18	4,13
2010-05-10	3,0	7,0	11,15
2004-07-17	2,3	27,37	4,7
2002-10-01	11,31	40,0	4,0

ba 2–4 zabiegów. Jeśli dostępny jest żywy dawca, można zaplanować leczenie bezpośrednio przed przeszczepieniem. W innym przypadku zabiegi trzeba powtarzać. Konieczne jest monitorowanie obecności przeciwciał testem fazy stałej. Problem stanowią ponowna zwiększona produkcja przeciwciał po przeszczepieniu oraz ryzyko ostrego i przewlekłego odrzucania [8].

Jeszcze większą skutecznością charakteryzuje się połączenie obu opisanych metod. Z powodzeniem stosowano wtedy zarówno niskie dawki immunoglobulin (100 mg/kg mc.), uzależniając czas leczenia od poziomu przeciwciał DSA [9].

Innym sposobem działania jest proponowany przez badaczy japońskich krótkoterminowy schemat wysokodawkowy. Zakłada on plazmaferezę i następnie codziennie podanie IVIg w dawce 1 g/kg mc. Schemat ten umożliwił bezpieczną i szybką desensytyzację po sekwencyjnym podaniu co najmniej 3 g/kg IVIg [10].

▶▶ Podanie pacjentowi czterech comiesięcznych wlewów IVIg w dawce 2 g/kg mc. (tzw. protokół wysokodawkowy) umożliwiło transplantację u 35% pacjentów. Postępowanie to było bezpieczne i kosztoszczędne mimo wysokiej ceny preparatu ◀◀

▶▶ Założeniem tej metody jest usunięcie puli krążących przeciwciał DSA ◀◀

RYTUKSYMAB

Rytuksymab jest przeciwciałem klonalnym anty-CD-20. Po związaniu z limfocytami B powoduje ich śmierć. Impulsem do jego wprowadzenia do terapii były liczne przypadki ostrego odrzucania humoralnego (ABMR, *antibody-mediated rejection*) u biorców po przebytej desensytyzacji. Spowodowane jest to wcześniej opisywaną aktywnością komórek pamięci zdolnych do odtworzenia puli przeciwciał. Efekt ten potwierdzono w 2014 roku w randomizowanym badaniu z użyciem placebo. W grupie, która oprócz standardowych plazmaferez oraz IVIg otrzymała rytuksymab (pojedynczą dawkę 1 g), obserwowano lepszą czynność graftu oraz mniejszą częstość odrzucania związanego z przeciwciałami oraz utraty graftu w okresie do 12 miesięcy [11]. Badanie nie wykazało jednak istotności statystycznej, ponieważ musiano je przerwać już po włączeniu 13 pacjentów z uwagi na dużą częstość zdarzeń niepożądanych (ostre odrzucanie nerki przeszczepionej), które — jak się później okazało — wystąpiło w grupie placebo.

W badaniu przeprowadzonym u 52 pacjentów uzyskano podobne wyniki: znamiennej mniejszą częstość ostrego odrzucania związanego z przeciwciałami oraz lepsze 3-letnie przeżycie graftu w grupie, w której dodatkowo podano rytuksymab. Potwierdzono również trwałe obniżenie poziomu DSA u pacjentów otrzymujących ten lek [12]. Standardowo stosowanym schematem jest podaż 375 mg/m² BSA w ciągu 1. miesiąca desensytyzacji lub 1 g w połowie pierwszego miesiąca protokołu [7]. W trakcie wlewu leku może wystąpić anafilaksja i należy jej zapobiegać przez podanie steroidów i leków przeciwhistaminowych.

Co ważne, nie stwierdzono większej częstości powikłań infekcyjnych w grupie po podaniu rytuksymabu, poza częstszą wiremiami wirusa BK [13–15]. W jednym z badań stwierdzono nawet mniejszą częstość występowania infekcji wywołanych CMV i wirusem Epsteina-Barr w protokole z użyciem IVIg, rytuksymabu i alemtuzumabu. Związane było to z deplecją leukocytów będących rezerwuarem tych wirusów, ochronnym wpływem IVIg przy częściowo zachowanej odporności biorcy [16]. Inne istotne powikłanie to późna neutropenia pojawiająca się po co najmniej 4 tygodniach od podania leku. Powikłanie to może mieć związek z epizodami ostrego odrzucania komórkowego [17, 18]. Obecnie trwają badania nad wprowadzeniem do transplantologii obinutuzumabu — nowego przeciwciała charakteryzującego

się większą i dłużej trwającą deplecją komórek CD-20 [7].

BORTEZOMIB

Bortezomib, działając jako inhibitor proteosomu, doprowadza do apoptozy plazmocytów. Jest to szczególnie istotne, ponieważ komórki te słabo reagują na wcześniej opisane terapie i mogą w sposób ciągły produkować DSA, a przez to przyczyniać się zarówno do niepowodzenia desensytyzacji, jak i do odrzucania zależnego od przeciwciał [7]. Szczególnie dotyczy to długo żyjących plazmocytów w szpiku kostnym, śledzionie i węzłach chłonnych [19]. Chociaż udowodniono, że monoterapia bortezomibem nie jest skuteczna [20, 21], liczone na silny efekt synergistyczny z dotychczasowymi schematami leczenia. Po zastosowaniu schematu leczenia IViG, rytuksymabem oraz bortezomibem uzyskano znaczącą redukcję czasu oczekiwania na przeszczepienie nerki u biorcy wysokoimmunizowanego. Dodatkowo obserwowano niższą częstość odrzucania graftu przy braku ciężkich działań niepożądanych [22]. Do najczęstszych działań niepożądanych bortezomibu należą trombocytopenia i neuropatia.

INNE TERAPIE

Ekulizumab — monoklonalne przeciwciało wiążące czynnik C5 dopełniacza — jest stosowany między innymi w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. Jego możliwe zastosowanie w transplantologii wiąże się z faktem, że cytotoksyczność przeciwciał DSA jest związana w głównej mierze z dopełniaczem. Rzeczywiście, udowodniono znaczne zmniejszenie epizodów wczesnego odrzucania związanego z przeciwciałami po takim leczeniu. Niestety mimo stosowania leku w dłuższym okresie przeżycie graftu było podobne jak w grupie leczonej standardowo. Dzieje się tak, ponieważ przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał i glomerulopatia przeszczepu mogą być powodowane przez mechanizmy niezależne od dopełniacza lub napędzane przez wcześniejsze stadia pobudzenia dopełniacza. Problemem jest również bardzo wysoki koszt leku [7, 23, 24].

Szersze zahamowanie czynności dopełniacza może umożliwić inhibitor esterazy C1. Nie tylko pozwala to uniknąć powstawaniu kondycjonowania mieloablacyjnego (MAC, *myeloablative conditioning*), ale również zmniejsza napływ komórek zapalnych zależny od C3 i C5. Obecnie trwają badania nad szerszym zastosowaniem tego leku w transplantologii [7].

▶▶ Chociaż dowiedziano, że monoterapia bortezomibem nie jest skuteczna, udowodniono znaczne zmniejszenie epizodów wczesnego odrzucania związanego z przeciwciałami po takim leczeniu. Niestety mimo stosowania leku w dłuższym okresie przeżycie graftu było podobne jak w grupie leczonej standardowo ◀◀

▶▶ W badaniu przeprowadzonym u 52 pacjentów uzyskano podobne wyniki: znamiennej mniejszą częstość ostrego odrzucania związanego z przeciwciałami oraz lepsze 3-letnie przeżycie graftu w grupie, w której dodatkowo podano rytuksymab ◀◀

Innym lekiem jest tocilizumab — przeciwciało blokujące receptor dla interleukiny 6 (IL-6), która stymuluje przekształcenie limfocytów B w plazmablasty, pobudza komórki Th17 oraz hamuje powstawanie limfocytów regulatorowych [7]. Udowodniono, że zablokowanie IL-6 stanowi drogę do zmniejszenia powstawania przeciwciał DSA oraz odrzucania zależnego od przeciwciał i glomerulopatii przeszczepu [25]. W 2015 roku w czasie niewielkiego badania I/II fazy udowodniono, że tocilizumab wraz z IVIg pozwolił na skuteczną transplantację u pacjentów opornych na standardową terapię immunoglobulinami, rytuksymabem i plazmaferezą. Wykazano bezpieczeństwo tego schematu oraz brak epizodów ostrego odrzucania związanego z przeciwciałami w czasie stosowania leku [26]. Wskazuje to na potrzebę badań z udziałem większej liczby pacjentów.

Kolejną potencjalną terapią jest rozszczepianie i unieczynnianie immunoglobiny G (IgG), a więc także DSA. Trwają prace nad użyciem do tego endopeptydazy IgG produkowanej przez bakterie *S. pyogenes*. Pod wpływem tego enzymu dochodzi do wieloetapowego rozszczepienia cząstek IgG — w pierwszej kolejności do odłączenia fragmentu Fab. Przewodzone badania I i II fazy udowodniły dużą skuteczność tej terapii. Już po godzinie od podania leku dochodziło do dużego spadku poziomu przeciwciał IgG powodującego negatywną *cross-match*. Ujemny *cross-match* u uczulonych pacjentów utrzymywał się co najmniej przez tydzień. Znane są już przypadki przeszczepień pacjentów po takim przygotowaniu i do tej pory nie notowano niepowodzeń w okresie potransplantacyjnym przy stosowaniu standardowej immunosupresji. Do działań niepożądanych należały: reakcje alergiczne, infekcje oraz wzrost poziomu enzymów wątrobowych, bez cech niewydolności wątroby [7]. Istotnym problemem może okazać się pojawianie się przeciwciał przeciw leкови, które mogą czasowo lub stale hamować jego działanie [7].

MONITOROWANIE PRZECIWCIAŁ

Dzięki możliwości oznaczenia przeciwciał DSA i ich specyficznej intensywności uzyskano nowe narzędzie — w celu nie tylko oceny możliwości przeszczepienia nerki po leczeniu odczulającym, ale również monitorowania w okresie po skutecznej transplantacji. Mimo to wciąż istnieje wiele problemów, które wymagają rozwiązania. Jednym z nich jest trud-

ność w interpretacji klinicznej średniego poziomu fluorescencji przeciwciał. Choć ustalane są arbitralne granice wyników uznawanych za dodatnie, to w istocie nie oddają one w pełni siły oddziaływania przeciwciał [27].

Dzieje się tak, ponieważ przeciwciało może reagować w wieloma antygenami obecnymi w teście; antygeny ulegają ponadto dość szybkiemu wysyceniu przez badane przeciwciała. Dodatkowo wiele zależy od czynników hamujących dopełniacz. Efekt ten może być niejednorodny w stosunku do poszczególnych badanych przeciwciał i w jednym z badań obserwowano go w ponad 70% przypadków [28]. Jednym z możliwych sposobów obiektywizacji poziomu fluorescencji jest rozcieńczanie próbek [27].

Inny problem to niejednorodność przeciwciał i trudne do przewidzenia konsekwencje kliniczne obecności DSA. Zdarza się, że mimo obecności przeciwciał nie dochodzi do epizodu odrzucania ani glomerulopatii graftu. W innym przypadku dochodzi do ostrego lub przewlekłego odrzucania. Chociaż wysoki poziom immunofluorescencji może wskazywać na znaczenie kliniczne, ważne są tu również inne czynniki — na przykład zdolność przeciwciał do wiązania dopełniacza. Udowodniono, że takie przeciwciała, zwłaszcza wiążące składnik C3d, stanowią największy czynnik utraty graftu, a odrzucanie przebiega wtedy dynamicznie [29].

Kolejnym istotnym aspektem jest rodzaj podklasy przeciwciał IgG. Wyróżniamy typy 1 i 3, wiążące dopełniacz, oraz 2 i 4 — niemające takich właściwości. W badaniu 125 pacjentów z odrzucaniem zależnym od przeciwciał stwierdzono, że ostre odrzucanie wiązało się z IgG3, a subkliniczne — z IgG4, przy czym IgG3 szybciej uszkadzały graft niż IgG4 (te wiązały się bardziej z glomerulopatią i zmianami przewlekłymi. W dużym badaniu potwierdzono przydatność identyfikacji IgG3 wiążących dopełniacz jako najbardziej szkodliwych. W innej próbie, dotyczącej epizodów ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał u pacjentów z blokadą terminalnego szlaku dopełniacza z użyciem ekulizumabu, stwierdzono, że pojawiały się one wraz z przeciwciałami DSA w klasie immunoglobiny M (IgM) [23]

WYNIKI

Narastająca liczba pacjentów wysokoimmunizowanych oczekujących na przeszczepienie nerki stanowi olbrzymie wyzwanie dla systemu opieki zdrowia. Znalazło to od-

▶▶Chociaż procedury te są bardzo kosztowne, znajdują uzasadnienie w obliczu poprawy jakości życia pacjentów po przeszczepieniu i możliwości zakończenia dializoterapii◀◀

▶▶Dostępne wyniki badań sugerują, że poziom fluorescencji poniżej 3000 MFI w momencie przeszczepienia nie zwiększa ryzyka odrzucenia zależnego od przeciwciał◀◀

▶▶Konieczne jest wprowadzenie w Polsce algorytmu identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka utraty graftu, stworzenie dla nich korzystnego systemu alokacji oraz wprowadzenie schematu leczenia przed- i potransplantacyjnego, który stałby się również procedurą płatną przez Narodowy Fundusz Zdrowia◀◀

zwierciedlenie w systemach alokacji narządów w wielu krajach, gdzie tacy biorcy są premiowani. Doprowadziło to do skrócenia czasu oczekiwania na przeszczep — na przykład w Stanach Zjednoczonych z około 17 lat do 3,2 roku. Niemniej jednak wciąż istnieją pacjenci, którzy bez swoistego leczenia nie mają szans na dobór narządu. By wyjść temu na przeciw, opracowano wiele protokołów terapii odczulającej, która jest stosowana od wielu lat z dobrym skutkiem. Dodatkowo pomocny jest rozwój diagnostyki serologicznej pozwalającej identyfikować i monitorować obecność swoistych przeciwciał DSA.

Chociaż procedury te są bardzo kosztowne, znajdują uzasadnienie w obliczu poprawy jakości życia pacjentów po przeszczepieniu i możliwości zakończenia dializoterapii. Dużym problemem jest jednak okres po transplantacji obciążony większym ryzykiem odrzucenia związanego z przeciwciałami. Dzieje się tak na skutek odtwarzania usuniętych przeciwciał DSA przez komórki pamięci. Dodatkowo, w dużym, wieloośrodkowym badaniu obserwowano wyższą śmiertelność pacjentów po przeszczepieniu od niezgodnego w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) żywego dawcy w porównaniu z przeszczepieniem od zgodnego dawcy zmarłego. Efekt ten zależał silnie od miana przeciwciał i faktu, czy występował dodatni test *cross-match* [30]. Dostępne wyniki badań sugerują, że poziom fluorescencji poniżej 3000 MFI w momencie przeszczepienia nie zwiększa ryzyka odrzucenia zależnego od przeciwciał [31].

Ważnym aspektem poprawiającym rokowanie jest też brak DSA wiążących C1q w momencie przeszczepienia. Zwracano także

uwagę na większe ryzyko odrzucenia zależnego od przeciwciał w przypadku występowania przeciwciał DSA przeciwko antygenom klasy II [32].

Inne prace dowodzą większej częstości odrzucenia zależnego od przeciwciał, gorszego przeżycia graftu u pacjentów z obecnymi przed przeszczepieniem DSA. Powikłania te były związane z odtworzeniem puli przeciwciał, zwłaszcza anty-DQ [33]. Powoduje to potrzebę ciągłego postępu we wprowadzaniu nowych leków i schematów leczenia. Przykładem jest stale doskonalony protokół z Heidelbergu opisujący sposoby doboru i przygotowania biorcy, leczenia odczulającego i późniejszego monitorowania, co pozwala osiągnąć bardzo dobre rezultaty leczenia [34].

W kolejnym badaniu, polegającym na 6-letniej obserwacji porównawczej pacjentów po przeszczepieniu nerki wymagających i niewymagających desensetyzacji, obserwowano większy odsetek odrzucenia zależnego od przeciwciał w krótkim okresie po przeszczepieniu. Co ciekawe, w okresie dłuższym nie stwierdzono różnic w częstości tego powikłania, być może z powodu lepszej współpracy w przyjmowaniu immunosupresji wśród biorców wysokoimmunizowanych [35]. Podobne dobre wyniki długoterminowe potwierdzono w innych badaniach [36–38].

Wszystko to pozwala z optymizmem patrzeć na możliwość przeszczepienia narządu u pacjentów wysokoimmunizowanych. Konieczne jest wprowadzenie w Polsce algorytmu identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka utraty graftu, stworzenie dla nich korzystnego systemu alokacji oraz wprowadzenie schematu leczenia przed- i potransplantacyjnego, który stałby się również procedurą płatną przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

STRESZCZENIE

Udowodniono, że przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego. W grupie oczekujących na przeszczepienie nerki coraz większy odsetek stanowią biorcy wysokoimmunizowani, czyli tacy, u których przeciwciała limfocytotoksyczne (PRA) liczą 80% i więcej. Czas oczekiwania na dawcę w tej grupie jest najdłuższy. By uniknąć nadmiernego oczekiwania, podejmowane są działania mające usunąć krążące przeciwciała przeciw dawcy (DSA) i ograniczyć ich produkcję. Postępo-

wanie to jest zwane desensytyzacją (odczulaniem). W artykule omówiono dostępne metody desensytyzacji, ich skuteczność i działania niepożądane. Opisano również przypadek czwartej transplantacji nerki u pacjentki wysokoimmunizowanej — jako problem, z którym medycyna ma coraz częściej do czynienia.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 3, 178–186

Słowa kluczowe: pacjent wysokoimmunizowany, desensytyzacja, immunoglobuliny, plazmafereza, rytuksymab, bortezomib, monitorowanie przeciwciała DSA

1. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. i wsp. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *NEJM* 1999; 341 (23): 1725–1730.
2. Axelrod D.A., Schnitzler M.A., Xiao H. i wsp. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am. J. Transplant.* 2018.
3. Abecassis M., Bartlett S.T., Collins A.J. i wsp. Kidney Transplantation as Primary Therapy for End-Stage Renal Disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) Conference. *CJASN* 2008; 3 (2): 471–480.
4. Bączkowska T., Dębska-Ślizień A., Durlik M. i wsp. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2016.
5. Gozdowska J. Przygotowanie i przeszczepienie nerki u pacjenta wysoko immunizowanego. *Forum Nefrol.* 2008; 1 (3): 147–151.
6. Jordan S.C., Tyan D., Stablein D. i wsp. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (12): 3256–3262.
7. Sethi S., Choi J., Toyoda M., Vo A., Peng A., Jordan S.C. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J. Immunol. Res.* 2017: 6804678.
8. Tipjajae P., Ingsathit A., Kantachuesiri P. i wsp. Outcome of Pretransplantation Therapeutic Plasma Exchange in Highly Sensitized Deceased-donor Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017; 49 (6): 1249–1255.
9. Kakuta Y., Satoh S., Watarai Y. i wsp. Successful Desensitization of T cell Flow Cytometry Crossmatch Positive Renal Transplant Recipients Using Plasmapheresis and Super High-Dose Intravenous Immunoglobulin. *Transplantation Direct.* 2018; 4 (1): e336.
10. Montgomery R.A., Lonze B.E., King K.E. i wsp. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (4): 318–326.
11. Macklin P.S., Morris P.J., Knight S.R. A systematic review of the use of rituximab for desensitization in renal transplantation. *Transplantation* 2014; 98 (8): 794–805.
12. Vo A.A., Choi J., Cisneros K. i wsp. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014; 98 (3): 312–319.
13. Hwang S.D., Chung B.H., Oh E.J. i wsp. Effect of Pretransplant Rituximab Use on Posttransplant Clinical Outcomes in Patients with High Panel Reactive Antibody Scores. *Nephron.* 2015; 130 (4): 239–244.
14. Kahwaji J., Sinha A., Toyoda M. i wsp. Infectious Complications in Kidney-Transplant Recipients Desensitized with Rituximab and Intravenous Immunoglobulin. *CJASN* 2011; 6 (12): 2894–2900.
15. Barbosa D., Kahwaji J., Puliyanda D. i wsp. Polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients after desensitization with IVIG and rituximab. *Transplantation* 2014; 97 (7): 755–761.
16. Toyoda M., Shin B.-H., Ge S. i wsp. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J. Immunol. Res.* 2017: 5672523.
17. Ishida H., Inui M., Furusawa M., Tanabe K. Late-onset neutropenia (LON) after low-dose rituximab treatment in living related kidney transplantation — single-center study. *Transpl. Immunol.* 2013; 28 (2–3): 93–99.
18. Kabei K., Uchida J., Iwai T. i wsp. Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab and mycophenolate mofetil. *Transpl. Immunol.* 2014; 31 (2): 92–97.
19. Woodle E.S., Shields A.R., Ejaz N.S. i wsp. Prospective Iterative Trial of Proteasome Inhibitor-Based Desensitization. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 101–118.
20. Guthoff M., Schmid-Horch B., Weisel K.C., Häring H.U., Königsrainer A., Heyne N. Proteasome inhibition by bortezomib: effect on HLA-antibody levels and specificity in sensitized patients awaiting renal allograft transplantation. *Transpl. Immunol.* 2012; 26 (4): 171–175.
21. Moreno Gonzales M.A., Gandhi M.J., Schinstock C.A. i wsp. 32 Doses of Bortezomib for Desensitization Is Not Well Tolerated and Is Associated With Only Modest Reductions in Anti-HLA Antibody. *Transplantation* 2017; 101 (6): 1222–1227.
22. Jeong J.C., Jambaldorj E., Kwon H.Y. i wsp. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation. *Medicine* 2016; 95 (5): e2635.
23. Bentall A., Tyan, D.B., Sequeira F. i wsp. Antibody mediated rejection despite inhibition of terminal complement. *Transpl. Int.* 2014; 27: 1235–1243.
24. Cornell L.D., Schinstock C.A., Gandhi M.J., Kremers W.K., Stegall M.D. Positive Crossmatch Kidney Transplant Recipients Treated With Eculizumab: Outcomes Beyond 1 Year. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1293–1302.
25. Choi J., Aubert O., Vo A. i wsp. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am. J. Transplant.* 2017; 17 (9): 2381–2389.
26. Vo A.A., Choi J., Kim I. i wsp. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation* 2015; 99 (11): 2356–2363.
27. Tambur A.R., Wiebe C. HLA Diagnostics: Evaluating DSA Strength by Titration. *Transplantation* 2018; 102 (supl. 1): S23–S30.
28. Tambur A.R., Herrera N.D., Haarberg K.M. i wsp. Assessing Antibody Strength: Comparison of MFI, C1q, and Titer Information. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (9): 2421–2430.
29. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13 (1): 182–192.
30. Orandi B.J., Garonzik-Wang J.M., Massie A.B. i wsp. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (7): 1573–1580.
31. Zecher D., Bach C., Staudner C. i wsp. Characteristics of donor-specific anti-HLA antibodies and outcome in renal transplant patients treated with a standardized induction regimen. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (4): 730–737.
32. Schinstock C.A., Gandhi M., Cheungpasitporn W. i wsp. Kidney Transplant with Low Levels of DSA or Low Posi-

- tive B-Flow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation* 2017; 101 (10): 2429–2439.
33. Lee K.W., Park J.B., Cho C.W. i wsp. The Impact of Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen (HLA) Antibody Rebound on the Risk of Antibody Mediated Rejection in Sensitized Kidney Transplant Recipients. *Ann. Transplant.* 2017; 22: 166–176.
 34. Susal C., Fichtner A., Tonshoff B., Mehrabi A., Zeier M., Morath C. Clinical Relevance of HLA Antibodies in Kidney Transplantation: Recent Data from the Heidelberg Transplant Center and the Collaborative Transplant Study. *J. Immunol. Res.* 2017: 5619402.
 35. Kahwaji J., Jordan S.C., Najjar R. i wsp. Six-year outcomes in broadly HLA-sensitized living donor transplant recipients desensitized with intravenous immunoglobulin and rituximab. *Transpl. Int.* 2016; 29 (12): 1276–1285.
 36. Kim Y.C., Yu M.Y., Lee J.P. i wsp. The effect of desensitization therapy in kidney transplantation. *Clin. Exp. Nephrol.* 2018; 22 (1): 179–187.
 37. Nakamura T., Ushigome H., Watabe K. i wsp. Influences of Pre-formed Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies in Living-Donor Renal Transplantation: Results With Graft Immunocomplex Capture Fluorescence Analysis. *Transplant. Proc.* 2017; 49 (5): 955–958.
 38. Okada D., Okumi M., Kakuta Y. i wsp. Outcome of the Risk-stratified Desensitization Protocol in Donor-specific Antibody-positive Living Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Study. *Transpl. Int.* 2018.