

Bortezomib v léčbě humorální rejekce

Walsh RC, Everly JJ, Brailey P, et al. Proteasome inhibitor-based primary therapy for antibody-mediated renal allograft rejection. *Transplantation* 2010;89:277–284.

Přítomnost dárcovsky specifických protilátek při akutní rejekci je spojena s horším osudem transplantované ledviny. Naopak nemocní s akutní celulární rejekcí bez těchto protilátek mají výsledky transplantací lepší. Léčebná opatření proti humorální imunitní odpovědi, která rychle sníží výskyt dárcovsky specifických protilátek, mají výsledky podobné léčbě celulární rejekce.

Protilátky jsou tvořeny především zralými plazmatickými buňkami. Dosavadní strategie pro léčbu protilátkami zprostředkované (humorální) rejekce sestávají z plazmaferéz, intravenózních imunoglobulinů, rituximabu a králičího antithymocytárního globulinu. Tyto postupy likvidují nezralé B-lymfocyty, ale ani jeden z nich neovlivňuje zralé plazmatické buňky, které protilátky tvoří. Bortezomib je inhibitor proteasomů, který působí přímo na plazmatické buňky. Z dosud provedených studií je zřejmé, že bortezomib rychle a trvale snižuje dárcovsky specifické protilátky a je účinnější než intravenózní imunoglobuliny, králičí antithymocytární globulin a rituximab. Proto může být považován za možnou alternativu k léčbě humorální rejekce.

Bortezomib byl dosud použit pouze k léčbě humorálních rejekcí refrakterních k dosavadní léčbě. Logicky dalším krokem bylo proto vyzkoušet tento přípravek v primární léčbě humorální rejekce.

Humorální rejekce byla definována podle aktuální verze Banffské klasifikace (update 2007) jako přítomnost dvou ze tří ukazatelů: dárcovsky specifické protilátky, histologické změny a pozitivní barvení C4d v peritubulárních nebo glomerulárních kapilárách. Barvení C4d bylo provedeno při každé biopsii a dárcovsky specifické protilátky byly stanoveny metodou Luminex. Léčba humorální rejekce spočívala v kombinaci podání bortezomibu, rituximabu a plazmaferéz. Plazmaferézy byly provedeny v citrátové antikoagulaci a byly provedeny proti roztoku s 5% albuminem. Po plazmaferéze byl podán bortezomib (1,3 mg/m²) v intravenózní injekci a po ní následovala injekce s rituximabem (375 mg/m²). Další plazmaferézy byly provedeny ve 4., 8. a 11. dni a po každé plazmaferéze byl podán bortezomib. Třicet minut před každou injekcí bortezomibu byl podán methylprednisolon (100/50 mg i.v.). Plazmaferézy po léčbě humorální rejekce byly provedeny 14., 16. a 18. den.

Podle tohoto nového protokolu byli léčeni dva pacienti. První pacient byl 23letý muž po transplantaci od žijícího nepříbuzného dárce. Příjemce měl 0% panel protilátek, negativní cross-match, žádnou shodu v A, B a DR loku HLA systému, jedna shoda byla zaznamenána v DQ a v Bw loku. V anamnéze příjemce již byly dvě neúspěšné transplantace. Po transplantaci byl pacient léčen indukční imunopresí s thymoglobulinem (5× 1,5 mg/kg), MMF (2 g/den), tacrolimem (10–15 ng/ml) a steroidy, které byly vysazeny sedmý potransplantační den. Třináctý den byla provedena biopsie pro zhoršení funkce štěpu. V biopsii byla prokázána akutní rejekce zprostředkovaná protilátkami. Nemocný byl léčen podle nového, výše popsaného schématu. Kontrolní biopsie byla provedena 28. pooperační den, tedy 14 dní po zahájení léčby. V této biopsii již bylo patrné jen minimálně pozitivní C4d barvení a bylo zaznamenáno výrazné snížení hladin protilátek proti dárcovským antigenům. Z nežádoucích účinků autoři zaznamenali pouze přechodnou anémii a během šesti měsíců se nevyskytly oportunní infekce ani tumory.

Druhým pacientem byla 41letá příjemkyně ledviny od syna, která se s dárce neshodovala po jednom antigenu v A, B, DR, DQ a Bw loku v HLA systému, měla 0% panel reaktivních protilátek, negativní cytotoxický i FACS cross-match. Imunosuprese sestávala z indukce thymoglobulinem (4× 1,5 mg/kg/den), MMF (2 g/den), tacrolimu a steroidy, které byly vysazeny sedmý pooperační den. Funkce štěpu se rychle rozvinula, ale sedmý den se koncentrace kreatininu zvýšila a vyšetření protilátek ukázalo na zatím nízkou hodnotu nově vzniklých dárcovsky specifických protilátek. Třináctý den byla provedena biopsie štěpu, která již ukázala na silnou depozici C4d v glomerulárních kapilárách. Opakované vyšetření dárcovsky specifických protilátek ukázalo na zjevné zvýšení anti-HLA B7. Léčba této humorální rejekce byla zahájena podle uvedeného protokolu s tím, že plazmaferézy byly provedeny pouze dvě pro obavy z krvácivých komplikací. Již 20. den po operaci byl zaznamenán výrazný pokles hodnot dárcovsky specifických protilátek a rovněž funkce štěpu se zcela normalizovala. Protilátky nebyly detekovatelné po dobu dvou měsíců po léčbě. Ve třetím měsíci byly ale detekovány nově vzniklé protilátky proti antigenům dárce. Biopsie odhalila chronickou fibrózu, ale C4d barvení bylo negativní. Funkce štěpu se nezhoršila. Přesto se autoři rozhodli podat znovu bortezomib (4× 1,3 mg/m²) + rituximab (1× 375 mg/m²). Injekcím bortezomibu opět předcházely plazmaferézy. Odpověď na tuto opakovanou léčbu byla rychlá a trvalá. Funkce štěpu zůstala výborná, protilátky ani proteinurie nebyly detekovatelné po dalších pět měsíců. Z nežádoucích účinků byla zaznamenána anémie, průjem a periferní neuropatie, která se rychle upravila.

Autoři již přijali podání bortezomibu jako základní léčbu rejekce zprostředkované protilátkami.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Akutní, protilátkami zprostředkovaná rejekce se vyskytuje u 5–10 % případů krátce po transplantaci ledviny. Za jedinou možnou léčbu je dosud považována kombinace plazmaferéz a IVIG, řada center používá navíc rituximab a účinný je i antithymocytární globulin. Tato léčba je ekonomicky velmi náročná a její výsledky jsou krátkodobě efektivní, funkce štěpu se reparuje. Na druhé straně ale vzniká proteinurie jako následek strukturálního poškození při chronických změnách. Ty jsou způsobeny pokračující tvorbou protilátek proti HLA antigenům dárce. Bohužel, dosud používané terapeutické postupy nejsou s to zablokovat tvorbu protilátek, jenom sníží vzrávání B-lymfocytů. V konečném důsledku pak dojde ke zkrácení funkce štěpu.

Rizikovými faktory pro vznik rejekce zprostředkované protilátkami jsou doba strávená na dialýze, předchozí senzitivizace HLA antigeny, přítomnost panel-reaktivních protilátek, svou roli hrají pravděpodobně také donor-reaktivní paměťové T-lymfocyty. V principu ale platí, že etiologie této rejekce je špatně definována a stále zůstává mnoho otazníků.

Bortezomib je inhibitor proteasomů, který je registrován k léčbě mnohočetného myelomu. Jeho první použití v transplantační oblasti bylo uveřejněno v roce 2009 (Trivedi, 2009). Trivedi s Terasakim použili bortezomib u indických pacientů, kteří neměli prostředky na pořízení imunopresiv. Transplantované ledviny byly funkční i bez imunopresiv, nicméně absence biopsií a abnormální renální funkce vylučuje generalizaci tohoto pilotního pozorování. Druhou nedávnou zkušenost s bortezomibem publikovali autoři této komentované práce v roce 2008. Nejdříve bortezomib s úspěchem použili pro léčbu refrakterních rejekcí (Everly, 2008). Jejich pozitivní výsledky pak vyústily ve změnu

schématu s tím, že se rozhodli použít modifikovaný protokol bortezomib-plazmaferézy-rituximab jako léčbu první linie i pro případy akutní, protilátkami zprostředkované rejekce s cílem zamezit chronickým změnám.

I když se o bortezomibu v transplantologické obci v posledním roce široce diskutuje, zatím se běžně nepoužívá. Léčba bortezomibem je rovněž ekonomicky náročná a je spojena s celou řadou nežádoucích účinků. Neurotoxicita je jedním z nich. Do doby, než budou provedeny prospektivní studie anebo alespoň publikovány další patientské soubory, je třeba přehnaný optimismus brzdít. Vyřešení bezpečnosti uvedeného léčebného postupu se zatím jeví jako zásadní před tím, než bude používán ve více centrech. Každopádně ale jde o inovační postup, který má šanci definitivně eliminovat tvorbu dárcovsky specifických protilátek.

Literatura

Everly MJ, Everly JJ, Susskind B, et al. Bortezomib provides effective therapy for antibody- and cell-mediated acute rejection. *Transplantation* 2008;86:1754.

Trivedi HL, Terasaki PI, Feroz A, et al. Abrogation of anti-HLA antibodies via proteasome inhibition. *Transplantation* 2009;87:1555.