

Rituximab po transplantaci ledviny

Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatiera O, Sarwal MM. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2607–2617.

Akutní rejekce je komplexní proces poškození štěpů způsobený infiltrujícími T a B lymfocyty, makrofágy, NK buňkami a eosinofily příjemce. Předpokládá se, že B lymfocyty infiltrující štěp slouží jako antigen prezentující buňky, které regulují funkci dendritických buněk a poskytují kostimulační signál pro rejekci řízenou T lymfocyty. Současné studie prokázaly, že 20–50 % všech akutních rejekcí je spojeno s přítomností shluků B lymfocytů v rejekčním infiltrátu. Tato subpopulace B lymfocytů přitom není cílem současné imunosupresivní terapie. Dosud provedené pilotní studie použily rituximab, anti-CD20, pro léčbu protilátkami zprostředkované rejekce nebo pro léčbu steroid-rezistentních rejekcí u nemocných po transplantaci ledviny mezi dvojicí dárce-příjemce inkompatibilních v systému krevních skupin AB0, případně jako předléčbu při plánované inkompatibilní transplantaci. Více se ale rituximab používá jako indukční léčba u nemocných s vysokou frekvencí antileukocytárních protilátek v riziku rejekce. Dosud nebyla provedena prospektivní randomizovaná studie s rituximabem pro léčbu akutní rejekce. Tato studie u pediatrické populace nemocných po transplantaci ledviny měla za cíl sledovat bezpečnost, účinnost a farmakodynamický profil rituximabu pro léčbu akutní rejekce s infiltráty lymfocytů B.

Rituximab byl podáván v intravenózní infuzi v dávce 375 mg/m² čtyřikrát v týdenních intervalech. Do studie bylo zařazeno 20 nemocných (věk 2–23 let) s biopsicky ověřenou akutní rejekcí s jed-

ním nebo více klusterem B lymfocytů v biopsii. Nemocní byli randomizováni 1 : 1 k léčbě rituximabem nebo ke standardní léčbě pulsy steroidů/thymoglobulinem podle histologického nálezu. Všechny rejekce byly ověřeny biopsií, protokolární biopsie byly prováděny v prvním a v šestém měsíci. Všechny biopsie byly hodnoceny jedním patologem a pro potřeby studie bylo hodnoceno skórování CADI, Banffská klasifikace byla použita pro základní vyšetření. Imunohistochemicky byla prokázána přítomnost CD20, CD19, C4d a SV40 pozitivních buněk. Autoři vyšetřovali rovněž přítomnost protilátek proti chimérickým protilátkám a sledovali subpopulace lymfocytů.

Od roku 2004 do roku 2006 byla akutní rejekce nalezena v 55 biopsiích a u 20 z nich byla potvrzena přítomnost infiltrátů CD20+ lymfocytů. Tito nemocní byli randomizováni a zúčastnili se studie. Všichni nemocní byli léčeni čtyřmi dávkami rituximabu bez vážných nežádoucích účinků. Při první dávce měli dva nemocní hypotenzi a dušnost. Přežití nemocných bylo 100 % v obou skupinách. Thymoglobulin pro léčbu rejekce dostali čtyři nemocní ve skupině s rituximabem a tři nemocní ve skupině, kde byla původně rejekce léčena steroidy. Humorální rejekce se vyskytla častěji ve skupině léčené rituximabem (6krát) než v kontrolní skupině (dvakrát). V měsíční a v šestiměsíční protokolární biopsii byl histologický náález vyjádřený Banffským skóre výrazně zlepšen ve skupině léčené rituximabem než v kontrolní skupině (3,3→1,4 oproti 2,4→1,6 a 0,4 oproti 1,6). U tří nemocných v kontrolní skupině se v protokolárních biopsiích objevila pozitivita C4d barvení, ve skupině léčené rituximabem toto pozorováno nebylo. U devíti z 10 nemocných léčených rituximabem došlo k poklesu CD20+ pozitivního infiltrátu v protokolárních biopsiích. Funkce štěpu byla lepší ve skupině léčené rituximabem ($p = 0,02$). Selhání štěpu bylo pozorováno u dvou nemocných z každé skupiny (průměrně po devíti měsících od rejekce). Autoři zjistili, že počet periferních B lymfocytů (CD19+) v kontrolní skupině neklesl ani při užití thymoglobulinu, ale ve skupině léčené rituximabem byl pokles dlouhodobý až do 12 měsíců po léčbě. U dvou nemocných v léčené skupině bylo pozorováno snížení koncentrací imunoglobulinu IgG, v léčené skupině došlo k poklesu koncentrací IgM, největší pokles byl pozorován u nemocných, kteří současně dostali i thymoglobulin. U jednoho nemocného s hlubokým poklesem koncentrací IgG a IgM se objevily závažné ulcerace v dutině ústní, které reagovaly na podání intravenózních imunoglobulinů (0,4 g/kg). Je zajímavé, že mezi skupinami nebyly pozorovány rozdíly ve výskytu virových infekcí (CMV, EBV, BK ověřené PCR) ani bakteriálních komplikací.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Rituximab je chimérická myši/lidská monoklonální protilátka proti antigenu CD20, který je obsažen na B lymfocytech. Je indikován pro léčbu v hematologii, především pro léčbu lymfomů. Indukuje depleci (zánik) B lymfocytů v periferní krvi. V současnosti jsme svědky velkého zájmu o léčbu tímto preparátem mimo jeho schválené indikace v oblasti autoimunitních onemocnění a v nefrologii pro léčbu refrakterních glomerulonefritid. Po orgánových transplantacích se rituximab používá při indukční léčbě před transplantací přes pozitivní cross-match (při přítomnosti preformovaných protilátek proti antigenům dárce) nebo pro terapii humorální rejekce refrakterní k léčbě (Dragun, 2007). V současnosti probíhá několik studií řízených investigátory (nikoli firmami), které sledují použitelnost rituximabu jako indukčního léku v profylaxi rejekce.

V této komentované studii se autoři rozhodli použít rituximab pro léčbu rejekcí s přítomnými infiltráty CD20 pozitivních buněk. V předchozích, již publikovaných studiích byla právě přítomnost infiltrátů pro klidové a aktivované B lymfocyty (mají na svém povrchu CD19 a CD20 antigeny) považována za riziko pro rychlou ztrátu štěpu. Význam těchto infiltrátů zůstává nejasný, protože není typický pro akutní rejekci zprostředkovanou protilátkami. B lymfocyty mohou sloužit jako antigen prezentující buňky, ale aktivované B lymfocyty se mohou dále vyvíjet v plasmatické buňky tvořící protilátky (Bagnasco, 2007). V poslední době ale některé experimentální práce ukazují, že přítomnost B lymfocytů může naopak být i výhodou pro dlouhodobou funkci štěpu. Každopádně je role infiltrátu B lymfocytů při rejekci nejasná.

U dětí je při rejekci až 50 % infiltrátu na rozdíl od dospělých tvořeno B lymfocyty. Možná proto byla provedena tato prospektivní randomizovaná studie. Počet zařazených pacientů byl ale velmi malý, takže lze spíše říci, že šlo o studii fáze I klinického zkoušení. Jako jistě matoucí faktor, který ovlivnil výsledky, bylo neřízené použití thymoglobulinu. I když výsledky studie favorizují použití rituximabu (lepší renální funkce, zlepšení histologického nálezu), je tato studie spíše základem pro další randomizované studie fáze II klinického zkoušení.

Literatura

Bagnasco SM, Tsai W, Rahman MH, et al. CD20-positive infiltrates in renal allograft biopsies with acute cellular rejection are not associated with worse graft survival. *Am J Transplant* 2007;7:1968–1973.

Dragun D, Rudolph B. Novelities in diagnostics and therapy of antibody mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 8):viii50–viii53.

C1q nefropatie – co o ní víme?

Vizjak A, Ferluga D, Rožič M, Hvala A, Lindin J, Levart TK, Jurčič V, Jennette JC. Pathology, clinical presentation and outcomes of C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2237–2244.

C1q nefropatii (C1qN) poprvé popsali Jennett a Hipp v roce 1985. Byla definována jako nefropatie s nápadnými dominujícími depozity C1q složky komplementu u nemocných, kteří nesplňovali kritéria pro systémový lupus erythematosus (LE). Od tohoto onemocnění se musí pečlivě odlišit také membranoproliferativní GN 1. typu, kde se depozita C1q též často vyskytují. Prevalence výskytu C1qN mezi biopsickými centry velmi kolísá (0,2–16 %), nepochybně častější je ale výskyt v dětském a adolescentním věku. Nejčastěji se C1qN manifestuje jako steroid-rezistentní nefrotický syndrom (NS) či asymptomatická proteinurie. Světelná mikroskopie vykazuje velmi různorodou škálu postižení, od normálního nálezu, přes rysy fokálně sklerotizující léze, až k proliferativní formě glomerulonefritidy. Klinická manifestace onemocnění do určité míry předvídá odpověď na imunosupresivní terapii. Nefrotický syndrom většinou velmi špatně odpovídá na léčbu, zatímco malé močové nálezy bývají spojeny s dobrou renální prognózou (Markowitz et al., 2003; Fukuma et al., 2006).

V komentovaném článku si skupina autorů ze slovinské Ljubljane dala za cíl vyhodnotit patologické nálezy u 72 nemocných s C1qN a posoudit vztah histologických změn s klinicko-laboratorními nálezy. Věkové rozložení bylo od 2 do 66 let, mužů bylo 68,1 %. Prevalence tohoto onemocnění byla 1,9 % mezi všemi renálními biopsiemi, které na tomto pracovišti byly provedeny v letech 1985–2005.

Pro imunofluorescenční (IF) vyšetření byla dominantní pozitivita C1q, která byla přítomna ve střední až silné intenzitě ve všech