

Doporučení České transplantační společnosti pro léčbu imunoadsorpcí před a po transplantaci ledviny

Níže uvedená doporučení vycházejí z recentní 7. aktualizace doporučení Americké společnosti pro aferézu (ASFA, The American Society for Apheresis) s použitím shodného systému hodnocení síly doporučení (1). Účelem doporučení je vymezit indikační kritéria imunoadsorpce v oblasti transplantační nefrologie pro potřeby aferetických center, případně dalších zdravotnických zařízení.

Tabulka 1. Kategorie definic pro terapeutickou aferézu (dle ref. 1)

Kategorie	Popis
I	Onemocnění, pro která je aferéza akceptována jako první linie terapie, buď jako samostatná léčba nebo v kombinaci s dalšími léčebnými metodami.
II	Onemocnění, pro která je aferéza akceptována jako druhá linie terapie, buď jako samostatná léčba nebo v kombinaci s dalšími léčebnými metodami.
III	Optimální role aferézy není stanovena. Rozhodnutí o indikaci je individuální.
IV	Onemocnění, pro které je dle současných znalostí aferéza neúčinná, případně vede ke zhoršeným výsledkům.

Tabulka 2. Stupně doporučení (dle ref. 1)

Doporučení	Popis	Metodická kvalita evidence podporující doporučení	Praktické doporučení
Grade 1A	Silné doporučení, vysoká kvalita evidence	RCT bez významných limitací nebo robustní evidence z observačních studií	Silné doporučení, aplikovatelné na většinu pacientů ve většině situací bez výhrad
Grade 1B	Silné doporučení, střední kvalita evidence	RCT s významnými limitacemi nebo silná evidence z observačních studií	Silné doporučení, aplikovatelné na většinu pacientů ve většině situací bez výhrad
Grade 1C	Silné doporučení, nízká nebo velmi nízká kvalita evidence	Observační studie nebo kazuistiky	Silné doporučení, které ale může být v budoucnu změněno dle kvalitnějších studií
Grade 2A	Slabé doporučení, vysoká kvalita evidence	RCT bez významných limitací nebo robustní evidence z observačních studií	Slabé doporučení, nejlepší postup se může lišit dle dalších okolností
Grade 2B	Slabé doporučení, střední kvalita evidence	RCT s významnými limitacemi nebo silná evidence z observačních studií	Slabé doporučení, nejlepší postup se může lišit dle dalších okolností
Grade 2C	Slabé doporučení, nízká nebo velmi nízká kvalita evidence	Observační studie nebo kazuistiky	Velmi slabé doporučení, alternativní způsoby léčby mohou být ekvivalentní

1. ABO kompatibilní transplantace

- a. Humorální (protilátkami zprostředkovaná) rejekce (grade 1B, kategorie I)
- b. Desenzitizace před transplantací od žijícího dárce (grade 1B, kategorie I)
- c. Desenzitizace před transplantací od zemřelého dárce (grade 1B, kategorie I)

Podklady pro léčbu

Základním účelem užití imunoadsorpce (alternativou je plazmaferéza) je odstranění dárcovsky specifických anti-HLA protilátek (DSA). DSA jsou podkladem vzniku humorální rejekce (aktivní či chronické aktivní), která je v současné době nejčastější příčinou selhání štěpu (2-4). Preformované DSA jsou přítomné již v době plánované transplantace, *de novo* DSA vznikají až po transplantaci (5). K průkazu DSA u příjemce by měly být užity citlivnější metody využívající platformu Luminex, vzhledem k riziku falešně negativních reakcí u nedostatečně citlivných testů (např. cytotoxický crossmatch, CDC). Výhodou platformy Luminex je možnost semikvantitativního hodnocení množství pomocí hodnoty MFI (mean fluorescence intensity) (6). Diagnóza humorální rejekce by měla být biopticky ověřena a splňovat aktualizovaná kritéria dle Banffské klasifikace (7).

Způsob užití a evidence

Imunoadsorpce je indikována k léčbě humorální rejekce po transplantaci od žijícího nebo zemřelého dárce. V případě preformovaných DSA je imunoadsorpce indikována k desenzitizační léčbě, tj. ke snížení množství DSA na akceptovatelnou hranici, která umožní úspěšnou transplantaci ze žijícího dárce. Při absenci žijícího dárce lze imunoadsorpci použít u vysoce senzitivovaných čekatelů na transplantaci od zemřelého dárce bez reálné naděje na transplantaci, kdy snížení množství anti-HLA protilátek umožní alokaci štěpu od zemřelého dárce. Imunoadsorpce je v rámci léčby humorální rejekce či desenzitizace prováděna jako součást kombinace s další léčbou (např. rituximab, bortezomib, intravenózní imunoglobuliny, eculizumab, steroidy + udržovací imunosuprese). Efekt imunoadsorpce či plasmferézy v léčbě humorální rejekce je ověřen řadou studií zahrnujících randomizované kontrolované studie (2, 8, 9). V případě desenzitizace před transplantací od žijícího dárce je k dispozici evidence z rozsáhlých observačních studií s výrazným snížením mortality pacientů (10-12) na rozdíl od kontroverzních výsledků periprocedurální desenzitizace před transplantací od zemřelého dárce (13, 14).

Technické aspekty

Indikována je antigen nespecifická imunoadsorpce (kolony obsahující: stafylokokový protein A [Immunosorba], syntetický peptid GAM [Globaffin] nebo polyklonální ovčí antihumánní Ig protilátky [Therasorb]), objem očištěné plasmasy na proceduru: 2 – 2,5 násobek plasmatického objemu. V případě humorální rejekce jsou obvyklé denní či obdenní procedury, jejichž počet je určen vývojem renální funkce, poklesem DSA či kontrolní biopsií štěpu. U desenzitizační léčby jsou denní či obdenní procedury prováděny do poklesu DSA k akceptovatelným hodnotám (<1000 – 1500 MFI) před transplantací ze žijícího dárce či k dosažení negativního cytotoxického crossmatche u transplantace ze zemřelého dárce.

2. ABO inkompatibilní transplantace

- a. Desenzitizace před transplantací od žijícího dárce (grade 1B, kategorie I)
- b. Humorální (protilátkami zprostředkovaná) rejekce (grade 1B, kategorie II)

Podklady pro léčbu

Základním účelem užití imunoadsorpce (alternativou je plazmaferéza) je odstranění přirozených isohemaglutininů (anti-A a/nebo anti-B) u příjemce, které reagují s příslušnými antigeny

potencionálního žijícího dárce v případě ABO inkompatibility s následnou těžkou hyperakutní humorální rejekcí (15). ABO inkompatibilní transplantace zvyšuje pool žijících dárců až o 1/3 (1). V případě léčby humorální rejekce u ABO inkompatibilní transplantace je imunoadsorpce indikovaná analogicky jako u ABO kompatibilní transplantace.

Způsob užití a evidence

Imunoadsorpce je indikovaná k desenzitizaci před transplantací s cílem snížit titer isohemaglutininů (IgG a IgM) na akceptovatelnou mez umožňující provedení transplantace. Hodnota přijatelného titru se v různých centrech pohybuje v rozmezí od 1:4 do 1:32 (15). Desenzitizace je prováděna současně s imunomodulací, nejčastěji s použitím rituximabu a udržovací imunosuprese (15, 16). Přes vyšší výskyt humorální rejekce existuje rozsáhlá evidence dokladující obdobné přežívání štěpů po ABO inkompatibilní transplantaci od žijícího dárce po desenzitizaci jako u ABO kompatibilní transplantace (15, 17-19). Výjimkou jsou data z USA s mírným zhoršením přežití štěpu při desenzitizační léčbě plazmaferézou, tj. bez imunoadsorpce (20).

Technické aspekty

Indikovaná je antigen specifická imunoadsorpce (kolona GlycosorbABO) se selektivním odstraněním isohemaglutininů (17). Nevýhodou této procedury je nemožnost opakovaného užití kolony s vysokou cenou léčby. Obdobných výsledků lze docílit nespecifickou imunoadsorpcí (kolony obsahující: stafylokokový protein A [Immunosorba], sytetický peptid GAM [Globaffin] nebo polyklonální ovčí antihumánní Ig protilátky [Therasorb]), objem očištěné plasmy na proceduru: 2 – 2,5 násobek plasmatického objemu (18). Nízká vazebná kapacita pro IgM může být limitací nespecifické imunoadsorpce, kterou lze vyřešit kombinací s plazmaferézou (15). Procedury jsou prováděny v denním či obdením režimu, doba léčby je dána dosažením akceptovatelného titru isohemaglutininů s vysokou dependencí na vstupním titru.

Doporučení České transplantační společnosti pro léčbu imunoadsorpcí před a po extrarenální transplantaci

Doporučení vycházejí z konsenzu ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) z r. 2018 (21). Vzhledem k absenci hodnocení síly doporučení v uvedené publikaci není ani v doporučení ČTS grading použit. K technickému provedení imunoadsorpční procedury lze vycházet z textu v příslušných kapitolách týkajících se transplantace ledviny.

1. Transplantace srdce a plic

- a. Desenzitizace příjemců s vytvořenými anti HLA protilátkami
- b. Léčba akutní humorální rejekce

2. Transplantace jater

V transplantologii jater nejsou k použití imunoadsorpce jasná a pevná doporučení.

Reference

1. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from

- the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of clinical apheresis* 2016;31(3):149-162.
2. Becker LE, Susal C, Morath C. Kidney transplantation across HLA and ABO antibody barriers. *Curr Opin Organ Transplant* 2013;18(4):445-454.
 3. Naesens M, Kuypers DR, De Vusser K, Evenepoel P, Claes K, Bammens B et al. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. *Transplantation* 2014;98(4):427-435.
 4. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009;9(3):527-535.
 5. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen JP, Higgins S, Viglietti D et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(6):1912-1923.
 6. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant* 2018;18(7):1604-1614.
 7. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufousse C, Glotz D, Seron D et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* 2018;18(2):293-307.
 8. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009;9(5):1099-1107.
 9. Bohmig GA, Wahrmann M, Regele H, Exner M, Robl B, Derfler K et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2007;7(1):117-121.
 10. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016;374(10):940-950.
 11. Morath C, Becker LE, Leo A, Beimler J, Klein K, Seckinger J et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoabsorption. *Transplantation* 2012;93(8):827-834.
 12. Klein K, Susal C, Schafer SM, Becker LE, Beimler J, Schwenger V et al. Living donor kidney transplantation in patients with donor-specific HLA antibodies enabled by anti-CD20 therapy and peritransplant apheresis. *Atherosclerosis Supplements* 2013;14(1):199-202.
 13. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikic Z, Yoo D et al. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(8):1342-1351.
 14. Bartel G, Wahrmann M, Regele H, Kikic Z, Fischer G, Druml W et al. Peritransplant immunoabsorption for positive crossmatch deceased donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010;10(9):2033-2042.
 15. Bohmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(12):732-747.
 16. Lo P, Sharma A, Craig JC, Wyburn K, Lim W, Chapman JR et al. Preconditioning Therapy in ABO-Incompatible Living Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2016;100(4):933-942.
 17. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tyden G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85(12):1745-1754.
 18. Becker LE, Siebert D, Susal C, Opelz G, Leo A, Waldherr R et al. Outcomes Following ABO-Incompatible Kidney Transplantation Performed After Desensitization by Nonantigen-Specific Immunoabsorption. *Transplantation* 2015;99(11):2364-2371.
 19. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K et al. ABO-Incompatible Living Kidney Transplants: Evolution of Outcomes and Immunosuppressive Management. *Am J Transplant* 2016;16(3):886-896.

20. Axelrod D, Segev DL, Xiao H, Schnitzler MA, Brennan DC, Dharnidharka VR et al. Economic Impacts of ABO-Incompatible Live Donor Kidney Transplantation: A National Study of Medicare-Insured Recipients. *Am J Transplant* 2016;16(5):1465-1473.
21. Kobashigawa J, Colvin M, Potena L, Dragun D, Crespo-Leiro MG, Delgado JF et al. The management of antibodies in heart transplantation: An ISHLT consensus document. *J Heart Lung Transplant* 2018;37(5):537-547.