

Böbrek naklinde terapötik plazmaferez kullanımı

The use of therapeutic plasmapheresis in renal transplantation

Merve Güner Oytun,¹ Damla Güneç,¹ Gülay Aşçı,² Mümtaz Yılmaz,² Devrim Bozkurt¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği hastalarında seçkin tedavi yöntemidir. Böbrek nakli olan hastaların, diyaliz ile karşılaştırıldığında mortalite ve morbidite riskinde belirgin azalma ve yaşam kalitelerinde artış görülmekle birlikte, nakil sonrası immünoşüpresif ilaçların kullanımı enfeksiyon riskini artırmaktadır. Böbrek nakli sonrası karşılaşılan bir diğer sorun ise akut rejeksiyondur. Akut rejeksiyon uzun dönem greft sağkalımında azalmaya yol açar, bu nedenle rejeksiyonun önlenmesi ve ortaya çıktığında uygun tedavi uygulanması önemlidir. Immünoşüpresif ilaçlardaki gelişmelerle akut rejeksiyon sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. Bu derleme ile akut rejeksiyon tedavisinde plazmaferez kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Akut rejeksiyon; böbrek nakli; terapötik plazmaferez.

ABSTRACT

Renal transplantation is the outstanding treatment for patients with the end-stage renal failure. Although renal transplant recipients have lower mortality and morbidity risk, and improvement in quality of life when compared to dialysis, the posttransplant immunosuppressive drugs increase the risk of infection. Another problem encountered after the transplantation is acute rejection. Acute rejection causes decrease in long-term graft survival, therefore it is important to prevent the rejection and apply proper treatment. A significant reduction in the frequency of acute rejection is obtained due to the developments in immunosuppressive drugs. In this review, we aimed to assess the use of plasmapheresis in the treatment of acute rejection.

Keywords: Acute rejection; renal transplantation; therapeutic plasmapheresis.

Aferez, çeşitli renal, hematolojik, romatolojik, endokrinolojik ve nörolojik hastalıkların yönetiminde kullanılan ekstrakorporeal bir tedavi yöntemidir. Aferez, sitaferez ve plazmaferez olarak uygulanabilir.

Plazmaferez, plazmanın ve plazmada serbest halde bulunan patojenik antikorların ve diğer toksik maddelerin uzaklaştırılarak yerine %0.9 salin ve %5 albümin kombinasyonun konmasıyla uygulanır. Ancak trombotik trombositopenik purpura gibi trombotik mikroangiopati (TMA)'leri tedavi etmek için uygulanacak plazmaferezde, taze donmuş plazma ile sıvı replasmanı ve eksik trombotik faktörlerin yerine konması amaçlanır.^[1]

Plazmaferez endikasyonları çok kez gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir. Gullain-Barre sendromu, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler, ABO uyumsuz hematopoietik kök hücre nakilleri, ABO uyumlu ve uyumsuz böbrek nakilleri bu endikasyonlardan sadece birkaçıdır.^[2,3]

BÖBREK NAKLİ VE PLAZMAFEREZ

Böbrek nakli, son dönem böbrek hastalarında uygulanan ve yaşam kalitesini artıran bir tedavi seçeneğidir. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltır, ancak hastaların immünoşüpresif ajanların etkileri, enfeksiyon, greft disfonksiyonu, gelişebilecek sekonder maligniteler yönünden yakın takibi gereklidir.

Yeni immünsüpresif ajanların kullanıma girmesiyle daha az görülmekle birlikte, böbrek nakillerinde akut rejeksiyon hala bir sorundur. Rejeksiyonun zamanı, sıklığı, derecesi ile değişmekle birlikte akut rejeksiyon, uzun dönem greft sağkalımında azalma ve greft fonksiyonlarında azalmayla sonuçlanan ciddi bir sorundur. 2011 yılında yayınlanan ve 2005-2009 yılları arasındaki böbrek nakillerinin değerlendirildiği raporda beş yıl içinde bir defa akut rejeksiyon görülme sıklığı canlı vericisi olan böbrek alıcılarında %17, kadaverik böbrek alıcılarında %20 olarak saptanmıştır.^[4]

Böbrek naklinde plazmaferez temel olarak,

- Tekrarlayan fokal segmental glomerülosklerozis (FSGS),
- ABO uyumsuz böbrek nakli,
- Hümorale rejeksiyon ve
- Desensitizasyon protokollerinde kullanılmaktadır.

Antikor aracılı rejeksiyon, histopatolojik olarak Banff kriterlerine göre tanı alır (Tablo 1).^[5]

Donör spesifik antikorlar (DSA), donör insan lökosit antijen (HLA)'lerine karşı alıcı tarafından üretilmiş antikorlar olup, plazmada düzeyleri saptanabilir. Yüksek düzeyde bulunan DSA'lar, alıcı ve verici arasında pozitif cross-match reaksiyonuna neden olur. ABO uyumsuz nakillerde de, ABO izoaglutinin antikorları da oluşacak immün yanıtta etkin rol oynar.

Antikor aracılı rejeksiyon ve hiperakut rejeksiyonda, erken dönem greft kaybında anti-HLA antikorlarının, ABO izoaglutinin antikorlarının ve endotelial hücre antijenine karşı gelişen antikorların etkin olduğu düşünülmektedir.^[6-8] Kadaverik böbrek nakli bekleyen hastaların %30'unda anti-HLA antikorları bulunmaktadır.^[9]

Nakil öncesi donör spesifik antikor pozitif olan hastalarda, canlı vericiden nakil sonrası anti-kor aracılı rejeksiyon daha sık gözlenmektedir. Donör spesifik antikorlar pozitif olan hastalarda, rejeksiyon görülmediği durumlarda bile greft fonksiyon kaybı daha sık gözlenmektedir. İnsan lökosit antijeni-duyarlılaşmış son dönem böbrek hastaları, bekleme listesinde daha uzun kalmakta ve bu hastalara daha az kadaverik nakil uygulanmaktadır. Desensitizasyon adı verilen bir ön işlem ile nakil öncesi DSA'larının uzaklaştırılması amaçlanmıştır.

Stegall ve ark.,^[10] plazmaferezi takip eden düşük doz intravenöz immünglobulin (IVIG) ile yüksek doz IVIG tedavisini karşılaştırmış ve plazmaferez/düşük doz IVIG kombinasyonunun daha yüksek oranda desensitizasyon sağladığı sonucuna ulaşmıştır.

Canlı vericisi olan böbrek nakillerinde, DSA'ların azaltılması ve rejeksiyonun önlenmesine yönelik tedavi rejimlerinin uygulanması için yeterli zaman vardır. Donör spesifik antikor pozitif hasta grubunda, canlı verici nakilden birkaç hafta önce başlanan plazmaferez ile IVIG kullanımı, DSA düzeylerinde belirgin azalma sağlamıştır. Yamada ve ark.nın^[11] yaptıkları çalışmada, üç seans plazmaferez sonrası DSA düzeylerinde %25.3 azalma, altı seans plazmaferez sonrası %35.5 azalma görülmüştür. Plazmaferez ile plazmadaki DSA seviyesi azalır, IVIG ile T hücre bağımlı B hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu baskılanır, böylece yeni DSA sentezi azalır. Donör spesifik antikor düzeyinin düşmesiyle birlikte B hücresi üzerindeki negatif feedback etki azalır. İntravenöz immünglobulin etkilerinin azalmasıyla birlikte, B hücrelerinden üretilen DSA miktarı artar. Antikor rebound etkisini önlemek için antikor azaltıcı tedavilerin yanı sıra, T hücre yanıtı baskılayıcı kortikosteroid, kalsinörin inhibitörü gibi tedavilerin de birlikte

Tablo 1. Banff kriterleri 2013^[5]

Morfolojik hasar (en az biri)	Endotel hasarı	Donör spesifik antikorlar
Peritübüler kapillerit veya glomerulit	Peritübüler kapillerlerde lineer C4d boyanması	Anti-HLA antikorları
Arteriyel fibrinoid nekroz	Orta düzeyde mikrovasküler inflamasyon	
Akut trombotik mikroanjyopati*	Dokuda moleküler belirteçlerin gösterilmesi	Diğer antijenlere karşı antikorlar (anti-endotelial antikor vs.)
Akut tübüler hasar*		

HLA: İnsan lökosit antijen; * Başka bir nedene bağlı olmaksızın görülen mikroanjyopati.

verilmesi, nakil sonrası rejeksiyon oranlarını azaltmaktadır.

Antikor aracılı rejeksiyon, uygun olarak tedavi edilmediği takdirde, alıcıların yaklaşık yarısında greft fonksiyon kaybına neden olur. Antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde, terapötik plazmaferez, IVIG, anti-CD 20 antikoları, T-hücre yanıtını baskılayıcı tedaviler, anti-timositglobulin, bortezomib, eculizumab kortikosteroid eşliğinde veya tek başına kullanılabilir.^[12]

Antikor aracılı rejeksiyonda plazmaferez, plazma değişimi, çift filtrasyonlu plazmaferez veya immünoadsorbsiyon plazmaferez olarak uygulanabilir. Plazmaferez, DSA'ların uzaklaştırılmasında halen en hızlı ve en etkili yoldur.^[6] Plazmaferez, günlük veya gün aşırı olarak, toplam 3-5 seansta ve 1-1.5 plazma hacmi ile uygulanır.^[13]

İmmünoadsorbsiyon plazmaferez, diğer yöntemlerle kıyaslandığında antikorların uzaklaştırılmasında daha seçici bir yöntemdir. Bu yöntem ile sadece immünooglobulin G (IgG) antikoları uzaklaştırılarak diğer plazma proteinleri korunur. İmmünoadsorpsiyonla kullanılan stafilokokkal protein A, IgG1, IgG2 ve IgG4 altgruplarını bağlar. Antikor aracılı rejeksiyonda IGG3 tipinde anti-HLA antikolarının da etkin rol oynaması, immünoadsorpsiyon plazmaferezin dezavantajıdır.^[14]

Lefaucheur ve ark.nın,^[15] yüksek doz IVIG ile plazmaferez/IVIG/anti-20 antikor kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada, plazmaferez ile kombine tedavinin tek başına IVIG tedavisine kıyasla greft sağkalımında iyileşme sağladığı görülmüştür. Aynı çalışmada plazmaferez ile kombine tedavi alan grupta, DSA düzeyinde belirgin düşme saptanmıştır.^[15]

Loupy ve ark.nın^[16] yaptığı ve DSA pozitif, ABO uyumlu kadaverik böbrek alıcıları ile DSA negatif ABO uyumlu böbrek alıcılarının karşılaştırıldığı çalışmada, DSA pozitif olan alıcılarda greft kaybı daha fazla görülmüştür. Aynı çalışmada, plazmaferez/IVIG/anti-CD20 tedavi alan grupta, tek başına IVIG alan grup ile karşılaştırıldığında, benzer oranda erken dönem antikor aracılı rejeksiyon görülmesine karşın, uzun dönem greft fonksiyonu daha iyi saptanmış, bu da ilk grupta DSA düzeylerinde etkin azalmaya bağlanmıştır.^[16] Plazmaferez ile tedavi edilen antikor ilişkili rejeksiyonun uzun dönem izleminin yapıldığı başka bir

çalışmada ise beş yıllık greft sağkalımı %78 olarak bulunmuştur.^[17]

Son dönem böbrek hastalarında, böbrek nakli morbidite ve mortaliteyi azaltmakta, daha uzun hastalısız sağkalım sağlamaktadır. Donör spesifik antikor pozitif hastalarda daha sık olmakla birlikte, greft rejeksiyonu sık karşılaşılan bir sorundur. Plazmaferez gerek nakil öncesi desensitizasyon amaçlı gerekse antikor-aracılı rejeksiyon durumunda antikor yükünü azaltmada kolay ulaşılabilir bir tedavi seçeneğidir.

Hümorale rejeksiyon ve desensitizasyondan farklı olarak altta yatan hastalıkların (FSGS, membranoproliferatif glomerülo nefrit, sistemik lupus eritematozus) nüksü ve yeni gelişen TMA da greftin sağkalımını olumsuz etkiler.

Nakil sonrası FSGS nüksü önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Nakil sonrası dönemde tekrarlayan FSGS'de, alıcı plazmasında bulunan "permeabilite faktörü"nü hastalık patogenezini oluşturduğu düşünülmektedir. Özellikle genç hastalar, ilk hastalığı hızlı ilerlemiş olan hastalar ve daha önceki nakillerinde hastalık nüksü yaşamış hastalarda nakil sonrası FSGS nüks oranları oldukça yüksektir. Nakil sonrası dönemde FSGS %15-50 oranında nükseden ancak yüksek oranda greft kaybına yol açabilen bir glomerülo nefrittir.^[18] Nüksün tedavisinde kortikosteroid, plazmaferez ve rituksimab önerilmektedir. Ancak genel olarak nüksün kontrol altına alınmasında başarılı değildir. Güngör ve ark.^[19] nakil sonrası nüks FSGS gelişen hastalarında, plazmaferez ile parsiyel yanıt elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Tsagalis ve ark.^[20] ise nüks FSGS tedavisi için plazmaferez ile birlikte rituksimab tedavisi uygulamış ve tam ya da tama yakın remisyon yanıtı elde etmişlerdir.

De novo TMA gelişimi de tedavide plazmaferez kullanıldığı başka bir alandır. Trombotik mikroanjiyopati gelişimi altta yatan hastalığa, kalsinörin inhibitörü mammalian target of rapamycin inhibitörü gibi ilaçlara ya da bilinmeyen nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Trombotik mikroanjiyopati gelişimi sonrası plazmaferez ile sonuçlar yüz güldürücüdür.^[21]

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Okafor C, Ward DM, Mokrzycki MH, Weinstein R, Clark P, Balogun RA. Introduction and overview of therapeutic apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:240-9.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, 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 sixth special issue. *J Clin Apher* 2013;28:145-284.
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010;25:83-177.
- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant* 2013;13:11-46.
- Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. *Am J Transplant* 2016;16:1352-7.
- Singh N, Pirsch J, Samaniego M. Antibody-mediated rejection: treatment alternatives and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23:34-46.
- Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, et al. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation* 2004;78:181-5.
- Patr P, Özkan CM, Şahin F, Saydam G. Solid Organ Nakillerinde Terapötik Aferez. *Türkiye Klinikleri J Hematol* 2015;8:90-3.
- Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2009;9:2561-70.
- Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoey S. A comparison of plasmapheresis versus high-dose IVIG desensitization in renal allograft recipients with high levels of donor specific alloantibody. *Am J Transplant* 2006;6:346-51.
- Yamada C, Ramon DS, Cascalho M, Sung RS, Leichtman AB, Samaniego M, et al. Efficacy of plasmapheresis on donor-specific antibody reduction by HLA specificity in post-kidney transplant recipients. *Transfusion* 2015;55:727-35.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009;9.
- Ahmed T, Senzel L. The role of therapeutic apheresis in the treatment of acute antibody-mediated kidney rejection. *J Clin Apher* 2012;27:173-7.
- Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant* 2014;28:494-507.
- 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;9:1099-107.
- Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Zuber J, Anglicheau D, Timsit MO, Martinez F, et al. Combined posttransplant prophylactic IVIg/anti-CD 20/plasmapheresis in kidney recipients with preformed donor-specific antibodies: a pilot study. *Transplantation* 2010;89:1403-10.
- Brown CM, Abraham KA, O'Kelly P, Conlon PJ, Walshe JJ. Long-term experience of plasmapheresis in antibody-mediated rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:3690-2.
- Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR, Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001;59:328-33.
- Gungor O, Sen S, Kircelli F, Yilmaz M, Sarsik B, Ozkahya M, et al. Plasmapheresis therapy in renal transplant patients: five-year experience. *Transplant Proc* 2011;43:853-7.
- Tsagalis G, Psimenou E, Nakopoulou L, A. Laggouranis: Combination treatment with plasmapheresis and Rituximab for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation. *Artif Organs* 2011;35:420-25.
- Chiurciu C, Ruggenti P, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy in renal transplantation. *Ann Transplant* 2002;7:28-33.