



AF BIOANALYTIKER ANNETTE ANDERSEN
KLINISK IMMUNOLOGISK AFDELING
RIGSHOSPITALET

ABO-uforligelig nyretransplantation

Den nye mulighed giver nyt håb til det stigende antal
nyrepatienter, som venter på transplantation

I juni 2006 blev der på Rigshospitalet foretaget den første ABO-uforligelige nyretransplantation. Dette er en fantastisk mulighed for nyrerecipienter, da ABO-barrieren før har været umulig at omgå. Barrieren bliver brudt ved for- og efterbehandling med immunsuppressive midler og fjernelse af ABO-antistoffer.

BAGGRUND

Ventelisten

Ventelisten til nyretransplantation er lang. Den 30. september 2006 ventede 555 danskere på en ny nyre. Antallet af udførte nyretransplantationer i 2006 (1/1–30/9) er opgjort til 135, hvoraf de 36 var fra levende donorer. Efter min mening kan man roligt sige, at der er akut mangel på nyredonorer. Set i dette perspektiv kan den ABO-uforligelige nyretransplantation vise sig at blive en vidunderlig mulighed for de mange nyresyge patienter på ventelisten.

Hvem venter på en ny nyre?

Nyren har den vigtige funktion at filtrere blodet for affaldsstoffer, som derefter udskilles i urinen. Desuden har den nogle endokrine funktioner, bl.a. erythropoitin, der stimulerer dannelsen af erythrocytter i knoglemarven.⁸

Patienter med manglende nyrefunktion, såsom terminal nyreinsufficiens, henvises til kronisk dialysebehandling (rensning af blodet) og kan eventuelt tilbydes nyretransplantation.⁸

IMMUNOLOGIEN VED NYRETRANSPLANTATIONER

Der er 2 immunologiske systemer, der tages hensyn til ved nyretransplantationer. HLA-systemet og ABO-systemet. ABO-systemet har størst betydning.¹

HLA-systemet

HLA-systemet kaldes også populært for vævstyper. HLA-antigener er membranbundne molekyler, som kan inddeles i 2 klasser:

MHC I. Disse antigener findes på stort set alle kroppens celler, også på nyrenes endotelceller.

MHC II. Disse antigener forekommer normalt kun på overfladen af celler, som deltager i et immunsvare, såsom dendritiske celler, makrofager og B-celler.⁹

Ved nyretransplantation ønskes der, at recipient og donor er så HLA-identiske som muligt for at undgå, at recipienten danner antistoffer mod donornyren og dermed afstøder nyren. Recipienten vævstypebestemmes, når hun kommer på venteliste.

Inden transplantationen udføres crossmatch, som er en forligningsundersøgelse mellem recipient og donor, for at afsløre, om recipienten har HLA-antistoffer mod donornyren. Er crossmatchen negativ, kan transplantationen gennemføres.⁵

ABO-systemet

Vigtigheden af dette system ved en transplantation er den unikke situation, at alle individer har naturligt forekom-

mende antistof mod det/de antigener, de selv mangler. Blodtype A har anti-B, blodtype B har anti-A, blodtype O har både anti-A og anti-B, og blodtype AB har hverken anti-A eller anti-B.¹⁰

ABO-antistoffer dannes i løbet af de første 3–6 levemåneder. Vi stimuleres til antistofdannelsen ved præsentation af ABO-antigenerne, som findes overalt i naturen omkring os.

ABO-antistoffer er oftest af IgM-karakter, kan også være IgG. De kan aktivere komplement og kan ved 37°C forårsage hæmolyse.¹

A- og B-antigenerne er kulhydratkæder bundet enten på et protein eller et lipid. Kulhydraterne bliver sat på ved hjælp af glycosyltransferaser. A- og B-antigenerne findes på nyrenes endotelceller.¹ Her er det så, vi kommer til problemets kerne, ABO-barrieren, hvor ABO-antistofferne kan reagere med A- og B-antigenerne på nyren og forårsage hyperakut afstødning af donornyren.¹

Organafstødning

Der er 3 typer af organafstødning: Den hyperakutte afstødning sker efter få minutter til timer efter transplantationen. Den skyldes antistoffer, som er dannet i forvejen mod donornyren. Antistofferne binder sig til nyrens endotelceller, og komplementsystemet aktiveres.²

Den akutte afstødning kan optræde fra få dage til år efter transplantationen. Den skyldes udvikling af antigen-specifikke T-celler og/eller antistoffer mod donornyren.²

● ARTIKEL SOM EKSAMENSPROJEKT

● Artiklen er skrevet som eksamensopgave på valgmodulet Klinisk Immunologi ved den Sundhedsfaglige Diplomuuddannelse, CVU Øresund i efteråret 2006.

De studerende har skullet udforme deres eksamensopgave som en statusartikel til dbio's fagblad ud fra fagbladets retningslinjer for faglige artikler. Opgaven er en diskussion af en problemstilling, der har afsæt i en konkret bioanalytikerfaglig praksis.

Modulet Klinisk Immunologi er et internetbaseret deltidsmodul, hvor de fleste deltagere har gået på arbejde ved siden af studiet.

Case fra Rigshospitalet

Den 14. juni 2006 blev der udført en ABO-uforligelig nyretransplantation med levende donor på Rigshospitalet. Nyrerecipienten har blodtypen A, og donor har blodtypen AB. Donor er recipientens far. I dette tilfælde er det recipientens anti-B, der skal fjernes, så det ikke reagerer med B-antigenerne på donornyrens endotelceller og dermed afstøder nyren.

Da transplantationen er godkendt, modtager blodbanken løbende blodprøver til antistoftitreringer af anti-B. Ved titreringerne anvendes 3 teknikker. 2 glas-teknikker: 20°C saltvandsteknik for at påvise IgM-antistoffer og IAT-teknik for at påvise IgG-antistoffer. Den 3. teknik er også en IAT-teknik i gelkort, som påviser IgG. De erythrocytter, recipientens plasma testes over for, er kendte erythrocytter af type B fra blodbankens panel. Målet er at reducere anti-B titeren til 1:4 i glasteknik. Dette skal opnås, inden at transplantationen vil blive udført.⁵

28 dage før transplantationen behandles med Retuximab.

14 dage før transplantationen opstartes den immunsuppressive terapi.

5, 4, 2 og 1 dag før transplantationen udføres immunadsorption med Glyco-sorb. Der udføres anti-B-titerbestemmelse på prøve både før og efter adsorptionen.

P.g.a sygdom hos recipient udskydes transplantationen, og der foretages yderligere 2 adsorptioner før transplantationen.

Ved adsorptionen på dagen før transplantation indgives IVIG.

Transplantation gik fint.

Efter transplantationen er recipienten de første 13 dage blevet fulgt dagligt med antistoftiterbestemmelse for at holde øje med, at mængden af anti-B ikke stiger. På disse 13 dage er der også foretaget 3 immunadsorptioner mere på dag 3, 6 og dag 9.

Derefter er der udført antistoftiterbestemmelse i alt 5 gange, her påvises ingen stigning af mængden af anti-B.⁶ Se skema bilag 1.

Så den første nyretransplantation med en ABO-uforligelig donor i Danmark ser ud til at være en succes.

Den kroniske afstødning sker måneder til år efter transplantationen. Den skyldes også udvikling af antigen-specifikke T-celler og/eller antistoffer mod donornyren.

UNDTAGELSEN: NÅR DONOR ER A₂'ER.

Undertyper

Der er dog en undtagelse, hvor ABO-barrieren er af mindre betydning, og hvor det har vist sig muligt at nyretransplantere hen over den. Personer,

som har blodtypen A, kan inddeles i forskellige undertyper. De mest almindelige er A₁ og A₂. I den europæiske befolkning er 80 % undertypen A₁, og 20 % er undertypen A₂. Forskellen på undertyperne, som er interessant for os, er som følger:

A₁-typen udtrykker mange flere antigener end A₂. Antigenerne er stærkt udtrykt på nyren.

A₂-typen udtrykker færre antigener end A₁. Disse er svagt udtrykt på nyren.

¹

Erfaringer med donorer med blodtype A₂ til recipienter med blodtypen 0 eller B

I 1974 i Sverige udførte man 20 ABO-uforligelige nyretransplantationer, hvor recipienterne var af blodtype 0, og nyredonorerne var blodtype A₂. Recipienterne fik immunsuppressive midler. Ud af 20 transplantationer blev 8 nyre afstødt inden for en måned.¹

Der har efterfølgende været succesfulde transplantationer af denne type i USA. Recipienterne var enten blodtype B eller 0.

BILAG 1.

Udvalgte antistoftiterbestemmelser af anti-B hos recipienten.⁶

	Titer 20oC glasteknik IgM	Titer IAT glasteknik IgG	Titer IAT gelteknik IgG
Forundersøgelse	1:32	1:32	1:16
Dagen før nyre-transplantation. Efter 6 Glycosorbadsorptioner	1:2	0	0
Dag 13 efter nyre-transplantation. Efter 3 Glycosorbadsorptioner	1:1	1:1	0
12 uger efter nyre-transplantationen.	1:2	1:1	1:1

95 % af recipienterne i USA med type B er i den heldige situation, at deres anti-A-titer er lav ≤ 4 , hvilket betyder, at de naturligt ikke har meget antistof mod A-antigenerne.³ Dette har været af stor betydning for nyrepatienter af type B, som venter på en nekronyre, da de erfaringsmæssigt venter længe på en nyre af blodtype B. De har da mulighed for at modtage en nyre fra en donor med typen A₂.³

De amerikanske erfaringer viser, at hvis anti-A-titeren er ≤ 8 , behøves ingen antistofreduktion.³ Derimod hvis anti-A-titeren var ≥ 64 , havde 3 ud af 4 patienter afstødt donornyren af typen A₂.¹

Efter min mening må man ud fra ovenstående konkludere, at titerbestemmelsen af ABO-antistofferne er yderst vigtig, inden en ABO-uforligelig nyretransplantation finder sted.

ABO-ANTIGENER STÆRKT UDTRYKT PÅ NYREN

Erfaringer fra udlandet

De første ABO-uforligelige nyretransplantationer fandt sted i USA i 1950-60'erne. Det gik ikke godt. Ud fra de dårlige erfaringer konkluderede man, at ABO major uforlig mellem recipient og donor gjorde en nyretransplantation umulig.³

Nyretransplantationer med levende donorer hen over ABO-barrieren blev afprøvet igen i Belgien i 1982. Fra 1982 til 1989 blev der udført 39 ABO-uforligelige nyretransplantationer. Inden transplantationen nedsatte man recipientens anti-A/-B-titer til ≤ 4 med 3-5 plasmafereser. Der blev anvendt immunsuppressive midler og miltfjernelse under transplantationen. 78 % af donornyrerne fungerede i 2 år efter transplantationen.³

I slutningen af 1980'erne begyndte Japan også på denne type transplantationer med levende donorer.¹

Til dato (2006) er der rapporteret 400 ABO-uforligelige nyretransplantationer i Japan. Recipienterne er behandlet med plasmaferese og immunoabsorption (fjerner uspecifikt antistoffer) for at nedsætte anti-A/-B-titeren før transplantationen. Desuden er der givet immunsuppressive midler. Under transplantationen er milten blevet fjernet i 98 % af tilfældene.

De ABO-uforligelige nyretransplantationer er blevet sammenlignet med ABO-forligelige. Nyrens 1-års overlevelse var bedre for de ABO-forligelige nyretransplantationer, 96 % mod 84 % hos de ABO-uforligelige. Derimod var langtidsoverlevelsen for nyren (≥ 4 år) nærmest ens i de 2 grupper.³

Komplikationer

Plasmaferese-behandlingen af recipienten er ikke uden risiko, da den ikke selektivt fjerner ABO-antistofferne, men også mange andre serumproteiner og antistoffer. Derved kan recipienten risikere komplikationer med infektiøse sygdomme.³

Miltfjernelse udgør også en risiko for recipienten, da recipienten livslangt vil være mere tilbøjelig til at blive smittet med blodbårne infektioner.³ Milten fjernes for at forhindre mængden af ABO-antistoffer i at stige efter transplantationen. Milten er et opholdssted for antistofproducerende plasmaceller.³

I Stockholm mener man, at miltfjernelse, forstærket immunsuppressiv behandling og gentagne plasmafereser øger sygeligheden og endda dødeligheden hos recipienterne.⁴

Efter min mening er det nogle risikofyldte komplikationer, som følger med i behandlingen af ABO-uforligelige nyretransplantationer. Det er nok også grunden til, at Danmark først kommer på banen nu, da nye behandlingsmuligheder er tilgængelige.

BEHANDLINGEN I DANMARK

Den svenske protokol

Danmark kan nu tilbyde ABO-uforligelig nyretransplantation med levende donor. Nyrerecipienten behandles efter en protokol udviklet i Stockholm, Sverige. Behandlingen består i at fjerne ABO-antistofferne, holde dem på et lavt niveau og prøve at forhindre, at de vender stærkt tilbage de første kritiske uger. Protokollen indeholder følgende:

Immunoabsorption med Glycosorb. Glycosorb er lav-molekylære kulhydratsøjler, hvor A- og B-blodtypeantigener er hæftet til et sepharose matrix. Nyrerecipientens plasma renses gennem Glycosorbsøjlerne ved plasmaferese, og derved fjernes anti-A/anti-B specifikt ved, at antistofferne opfanges af antigenerne i søjlen. Herved beholder nyrerecipienten alle andre antistoffer og proteiner i blodet, som kan afhjælpe eventuelle infektioner.⁴

Retuximab er et medikament, som indeholder et monoklonalt antistof, som binder sig specifikt til CD20. CD20 findes på alle umodne og modne B-celler. Derved fjernes B-cellerne fra recipientens blod og nedsætter koncentrationen af antistoffer i blodet.² B-cellen er en lymfocyt, som efter stimulering udvikler sig til en antistofproducerende plasmacelle⁹. Plasmacellen har ikke markøren CD20 på sin overflade og rammes derfor ikke af Retuximab.² Som jeg ser det, kan plasmacellerne fortsat danne de antistoffer, de er blevet instrueret i at danne, men der udvikles ingen nye plasmaceller, så længe Retuximab virker. Retuximab i kombination med IVIG menes at erstatte miltfjernelsen, da medikamentet også forhindrer et opsving i mængden af antistoffer. Efter 6 måneder vil B-cellerne vende



FAKTA

En antistoftiterbestemmelse er et semikvantitativt udtryk for antistofkoncentrationen.



ORDFORKLARING

IAT: Indirekte Antiglobulin Test.
Endotelceller: Et tyndt lag celler, som sidder på indersiden af alle blodkar.

Endokrin: Kirtel, som udskiller hormoner til blodet.

tilbage, og dermed undgås den livslange risiko for infektiøse sygdomme.³

IVIG er gammaglobulin indgivet intravenøst, altså direkte ind i blodbanen. Selve virkningen er uklar, som jeg forstår det. Det har muligvis 2 funktioner:

1. Det er et immunregulerende medikament. Det kan nedsætte effekten af antistoffer og komplementaktiviteten.³
2. Gammaglobulinet kan virke beskyttende mod infektioner hos immun-suppressive patienter.

Immunsuppressive medikamenter: Der anvendes Prograf, Prednisolon, CellCept og Tacrolimus.⁵

Tolerance

Det er vigtigt at holde antistofmængden lav de første 3 uger efter transplantationen, da der på dette tidspunkt er størst fare for akut afstødning. Hvis antistofmængden stiger inden for de første 10 dage, afstødes 90 % af donornyrerne.

Hvis donornyren overlever de første 3 uger, er der ingen forbindelse mellem afstødning og antistoftiter. Det vil sige, at selvom antistoftiteren stiger, vil det ikke forårsage afstødning af nyren. Det er blevet påvist gentagne gange, at donornyren fungerer fint selv ved tilstedeværelse af uforligelige ABO-antistoffer i recipienten og komplement-fixer på nyrens endotelceller. Dette kaldes tolerance.³

Hvordan tolerancen opstår, har man ikke helt fundet ud af endnu, men der er flere bud på det. Nogle bud går på, at antistoffet mod nyren ændrer specificitet eller subklasse. Andre går på, at det er donornyren, som udtrykker enten overlevelsantigener³ eller antigener, som modvirker den fulde komplementaktivering.

I nogle tilfælde kan tolerancen modvirke akut skade på nyren, men ikke modvirke den snigende vævsskade, som kan føre til kronisk afstødning af donornyren.²

Konklusion/perspektivering

Ved hjælp af en effektiv behandlingsprotokol ser det efter min mening ud til, at det er lykkedes at bryde ABO barrieren ved nyretransplantation. Recipienten udsættes ikke for øget risiko for afstødning eller øget fare for infektiøs sygdom. Det kan blive en fantastisk mulighed for alle nyresyge, som i dag venter på en ny nyre. Muligheden for, at man kan modtage en nyre fra en levende donor, øges betragteligt, når man kan se bort fra ABO major uforlig. Flere vil kunne modtage en nyre fra familiemedlemmer og ægtefælle/samlever.

At omgå ABO-barrieren med nekrodonorer er ikke muligt på grund af den lange forbehandling af recipienten. I sagens natur foregår disse transplantationer altid akut.

Bioanalytikerne i blodbanken har fået en ny opgave, da antistoftreringen af ABO-antistofferne spiller en stor rolle i både for- og efterbehandlingen af nyrerecipienten. Antistoftreringerne skal udføres mange sammenhængende dage i træk. Hvilket betyder, at en del af dem vil foregå som vagtarbejde i weekenden. Endnu kan ingen vel spå om, hvor mange det årligt kommer til at dreje sig om.



LITTERATURLISTE

Artikler:

1. Rydberg, L. (2001) ABO-incompatibility in solid organ transplantation. Department of Clinical Chemistry and Transfusion Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg. Transfusion Medicine 2001, 11, 325-342.
2. Colvin, Robert B., mfl. (2005) Antibody-Mediated Organ-Allograft Rejection. Nature reviews/ immunology. Volume 5 oktober 2005.
3. Warner, Paul R., mfl. (2006) ABO-Incompatible Solid-Organ Transplantation. Pathology Patterns Review 2006;125(Suppl 1):S000-S000.
4. Tyden, Gunnar, mfl. (2006) The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. Departments of Transplantation Surgery, Karolinska University Hospital, Stockholm. Xenotransplantation 2006; 13: 105-107.

Andre kilder

5. Sørensen, Søren Schwartz (2005) ABO inkompatibel nyretransplantation med levende donor. Vejledning fra nefrologisk afdeling Rigshospitalet. 9. oktober 2005.
6. Upublicerede resultater fra Serologilaboratoriet, Blodbanken, Rigshospitalet, København (2006) Oversigt over antistoftreringer på nyrerecipient.
7. Transplantationsgruppens website (2006) Ventelister. Kilde Scandia-transplant.

Bøger:

8. Lorenzen, Ib, mfl. Medicinsk Kompendium, bind 2. Kapitel 50. Nyresygdomme.
9. Agger, Ralf, mfl. (2005) Immunologi 4. udgave 2005. Kapitel 7.
10. Klein, Harvey G. mfl. (2005) Mollison's. Blood Transfusion in Clinical Medicine. 11. udgave 2005. Kapitel 4.