

Primo Case Report di utilizzo dell'Ofatumumab nel trapianto renale ABO incompatibile

cap.11 Aspetti clinici e trattamento della sclerosi tuberosa

Nicoletta Mancianti¹, Giulio Monaci², Fabio Rollo², Paola Buracchi², Andrea Guarnieri², Marina Di Luca³, Mauro Martello³, Guido Garosi²

¹ UOC Nefrologia AO Sant'Andrea, Roma, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Unive Roma

² UOC Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena.

³ UOC Nefrologia, Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro.



Nicoletta Mancianti

ABSTRACT

Gli attuali protocolli di desensibilizzazione in campo di trapianti renali ABO incompatibili combinano l'utilizzo della plasmaferesi con il Rituximab, anticorpo chimerico (umano e murino) anti-CD20. Nel 10% dei casi sono riportate reazioni da infusione alla somministrazione di Rituximab. Tali effetti avversi compromettono la riuscita del protocollo di desensibilizzazione, per cui è fondamentale valutare trattamenti alternativi per la deplezione linfocitaria B. Riportiamo il caso clinico di un uomo di 41 anni che, in seguito a reazione avversa a Rituximab, è stato sottoposto a protocollo di desensibilizzazione alternativo con Ofatumumab.

Ofatumumab essendo un anticorpo anti-CD20 completamente umanizzato sembrerebbe non indurre reazioni immunogeniche. Il paziente ha tollerato il farmaco senza effetti collaterali e con una buona efficacia clinica.

La nostra esperienza suggerisce come l'Ofatumumab possa rappresentare un valido agente alternativo di deplezione linfocitaria B nel protocollo di desensibilizzazione del trapianto ABO incompatibile.

PAROLE CHIAVE: Ofatumumab, trapianto renale, ABO incompatibile

ABSTRACT

Modern methods for desensitization protocol rely heavily on combined apheresis therapy and Rituximab, a chimeric (murine and human) anti-CD20 antibody used in ABO incompatible kidney transplants. Severe infusion related reactions due to the administration of Rituximab are reported in 10% of patients. These adverse reactions may hinder the completion of the desensitization protocol. Therefore, it's useful to test alternative B cell depleting therapies. Our clinical case focuses on a 41-year-old male who developed an adverse infusion reaction following the administration of Rituximab and was given Ofatumumab as an alternative treatment. Ofatumumab is a fully humanized monoclonal anti-CD20 antibody. As a fully humanized antibody, Ofatumumab may avoid immunogenic reactions. The patient tolerated the administration of the drug showing no signs of adverse side effects and with good clinical efficacy. Our case report suggest that Ofatumumab is a valid alternative B cell depleting agent.

KEYWORDS: Ofatumumab, kidney transplant, ABO incompatible

INTRODUZIONE

Soltanto un terzo della popolazione affetta da insufficienza renale terminale è candidata al trapianto. Le nuove opportunità terapeutiche hanno reso possibile eseguire trapianti tra donatori e riceventi con gruppi sanguigni differenti. Gli attuali protocolli di desensibilizzazione combinano l'utilizzo della plasmateresi con il Rituximab, anticorpo chimerico anti-CD20, che ha un ruolo chiave nella deplezione linfocitaria B. Nel 10% dei casi il Rituximab causa reazioni da infusione (1). Tali effetti avversi compromettono la riuscita del protocollo di desensibilizzazione, per cui è fondamentale valutare trattamenti alternativi.

Riportiamo il primo caso clinico di utilizzo dell'Ofatumumab nel trapianto renale ABO incompatibile.

Case report

Un uomo di 41 anni affetto da insufficienza renale cronica terminale secondaria a nefroangiosclerosi si presentava al nostro centro trapianti accompagnato dalla madre: potenziale donatrice di rene ABO incompatibile. Il paziente era in regolare terapia dialitica peritoneale da 18 mesi e si era sottoposto a posizionamento di duplice stent coronarico 1 anno prima.

Test immunologici [complement-dependent cytotoxicity lymphocytotoxicity crossmatches (CDC-LT, CDC LB), luminex DSA, Match-HLA], sono stati eseguiti nel ricevente (Tabella 1).

Donatore	Ricevente
Femmina	Maschio
67 anni	41 anni
Madre	Figlio
Blood type B	Blood type 0
	Crossmatches negativo
	Luminex DSA negativo
	Match-HLA negativo
	IgG anti-B= 1:128

Tabella 1: dati demografici ed immunologici del donatore e del ricevente

Dopo aver valutato la elegibilità del donatore e del ricevente al trapianto, abbiamo proceduto con la desensibilizzazione utilizzando come linee guida il protocollo Stoccolma (Tydel et al. *AJ of Trasplantation* 2005; 5:145-148) (2) e quello del Johns Hopkins Hospital (Montgomery et al. *N Engl J Med* 2011;365:318-326) (3). Essi stabiliscono che il ricevente ABO incompatibile sia sottoposto a trattamento con anticorpo anti-CD20 (Rituximab) 4 settimane prima del trapianto e ad alcune sedute di plasmateresi per ridurre il titolo anticorpale anti-ABO. La maggioranza dei riceventi necessita di 4-5 sedute di plasmateresi per raggiungere un titolo di isoagglutinine anti-ABO inferiore o uguale a 1:8.

Il paziente è stato ricoverato per la somministrazione di Rituximab (375 mg/m² e.v.) previa premedicazione con antistaminico, antinfiammatorio e steroide e.v. (Metilprednisolone 250 mg, Clorfenamina 10 mg, paracetamolo 1 g). Tuttavia, durante l'infusione, il paziente presentava febbre, tremore, malessere e dispnea per cui si è resa necessaria la immediata interruzione del farmaco.

Data l'impossibilità di proseguire il trattamento a causa della reazione avversa, si decideva, dopo un periodo di osservazione clinica, di completare il protocollo utilizzando un altro anticorpo anti-CD20 (Ofatumumab) in associazione a plasmateresi ed a basse dosi di immunoglobuline e.v. (0,5 g/Kg).

L'Ofatumumab è stato somministrato dopo premedicazione alla dose di 300 mg e.v. 35 giorni prima del trapianto e 2000 mg e.v. 28 giorni prima del trapianto. Le sedute di plasmateresi sono state effettuate a giorni alterni (5 plasma-exchange e 1 cascade filtration) fino al raggiungimento di un titolo sufficientemente basso di isoagglutinine ($\leq 1:8$) tale da poter procedere al trapianto.

Il ciclo di desensibilizzazione è stato completato senza alcun effetto avverso.

La Figura 1 e Figura 2 mostrano il trattamento farmacologico e aferetico svolto e la progressiva riduzione del titolo di isoagglutinine.

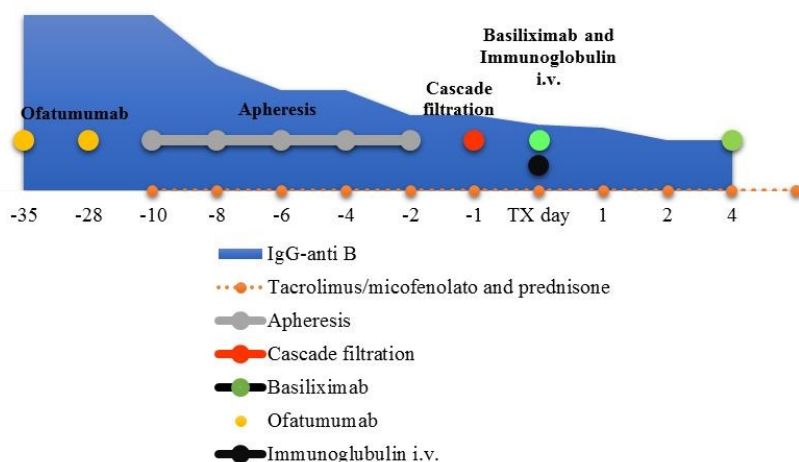


Figura 1. Protocollo di desensibilizzazione con Ofatumumab

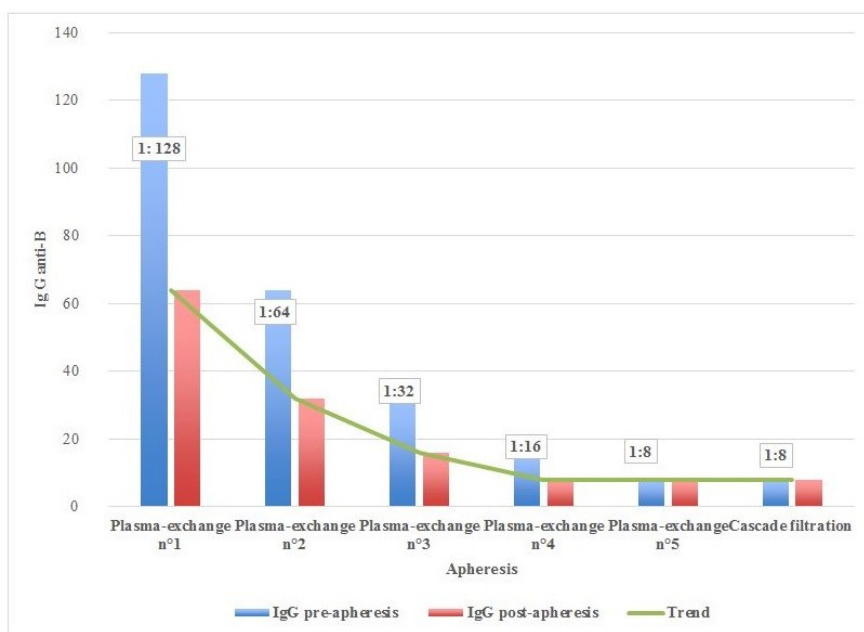


Figura 2. Titolo di isoagglutinine IgG anti-B durante le sedute di plasmateresi

La tripla immunosoppressione è stata iniziata alla prima seduta di plasmateresi con la somministrazione di Tacrolimus (0,15 mg/Kg/die), Micofenolato mofetile (1000 mg x 2/die) e

Prednisone (25 mg/die). Il giorno del trapianto ed in quarta giornata post-operatoria è stato somministrato Basiliximab, anticorpo anti-CD25, alla dose di 20 mg e.v.

In seguito al protocollo di desensibilizzazione il paziente è stato sottoposto a trapianto renale da donatore ABO incompatibile, senza complicanze chirurgiche. I livelli ematici terapeutici del Tacrolimus, durante il periodo post-operatorio, sono stati stabiliti a 10-15 ng/ml per poi essere ridotti a 6-10 ng/mL dopo circa 3 mesi dal trapianto. Il paziente è stato inoltre sottoposto a terapia di profilassi per *Pneumocystis jirovecii* con Sulfametossazolo e Trimetoprim. Non è stata effettuata terapia di profilassi per Cytomegalovirus (CMV) in quanto il paziente risultava CMV-IgG positivo.

Il decorso clinico è stato caratterizzato da una buona funzionalità del graft con valori di creatinemia ad 1 mese dal trapianto pari a 1,6 mg/dl. I livelli di isoagglutinine IgG anti-B sono state periodicamente dosate dopo il trapianto ed hanno raggiunto valori di 1:2. Sei settimane dopo il trapianto il paziente ha presentato una riattivazione sintomatica da CMV per cui è stato sottoposto a terapia mirata.

Discussione

Le reazioni da infusione secondarie a somministrazione di Rituximab colpiscono una significativa percentuale di pazienti (10%), limitando l'utilizzo di tale farmaco. Il Rituximab è un anticorpo chimerico (murino e umano) costituito da un'immunoglobulina glicosilata con una regione costante di origine umana e una regione variabile di origine murina (4). Studiare anticorpi anti-CD20 alternativi è utile nell'ottica di ottenere nuove opzioni terapeutiche. Attualmente sono disponibili tre anticorpi umanizzati anti CD20: Ofatumumab, Obinutuzumab and Ocrelizumab (5). Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di questi farmaci nel trapianto renale.

L'Ofatumumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1) che si lega specificamente a un epitopo della molecola CD20. Tale legame induce il reclutamento e l'attivazione della via del complemento che conduce alla lisi cellulare (6, 7) anche nelle cellule che hanno sviluppato resistenza al Rituximab. Infine, essendo un anticorpo completamente umanizzato, sembrerebbe non indurre reazioni immunogeniche (8).

Ad oggi l'Ofatumumab è approvato ed utilizzato nelle malattie maligne ematologiche con risultati incoraggianti specialmente nella popolazione di pazienti resistenti o intolleranti al Rituximab (9–13). Nelle patologie immuno-mediate è stato utilizzato sporadicamente solo in alcuni casi clinici: sindrome nefrosica pediatrica resistente al Rituximab (14), nefrite lupica (15) e vasculiti ANCA-associate (8).

In tutti questi studi è stato ben tollerato ed ha avuto una buona efficacia clinica.

Questo è il primo caso in cui Ofatumumab è stato utilizzato in un protocollo di trapianto renale, rappresentando un valido agente alternativo di deplezione linfocitaria B specialmente nei pazienti intolleranti al Rituximab.

Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per definire il ruolo di Ofatumumab nel trapianto renale.

BIBLIOGRAFIA

1. Vogel WH, et al. Infusion reactions: Diagnosis, Assessment and Management. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2010, 10.1188/10.CJON.E10-E21
2. Tyden G, et al. Implementation of a Protocol for ABO-Incompatible Kidney Transplantation – A Three-Center Experience With 60 Consecutive Transplantations. *AJ of Trasplantation* 2005; 5:145-148
3. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011; 365:318-326
4. Pescovitz MD. Rituximab an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: History and Mechanism of Action *Journal of Transplantation* 2006; 6: 859–866
5. Knepper TC, et al. Novel and expanded Oncology drug approvals of 2016-part 2: new options in the management of hematologic malignancies. *Oncology*, 2017, 15;31(2)
6. Capuano C, Romanelli M, et al. Anti-CD20 therapy acts via Fc γ R1IIIA to diminish responsiveness of human natural killer cells. *Cancer Reserch* 2015, 75(19); 4097-108.
7. Tomita A. Genetic and epigenetic modulation of CD20 expression in B-cell malignancies: molecular mechanisms and significance to rituximab resistance. *J Clin Exp Hematop* 2016, 56(2):89-99
8. McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre series. *Rheumatology* 2016, 55:1437-1442
9. Linden MA, Bachanova V, et al. Trasformed large B-cell lymphoma in rituximab-allergic patient with chronic lymphocytic leukemia after allogenic stem cell transplant: successful treatment with ofatumumab. *Leuk Lymphoma* 2013 January, 54(1): 174-176.
10. Laurenti L, Innocenti I, et al. New developments in the management of chronic lymphocytic leukemia: role of ofatumumab. *Onco Targets and Therapy* 2016, 9 421-429
11. Barth MJ, Mavis C, et al. Ofatumumab exhibits enhanced in vitro and in vivo activity compared to Rituximab in preclinical models of mantle cell lymphoma. *Clinical Cancer Reserch* 2015, 21(19) 4391-7
12. Czuczman MS, Fayad L, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood* 2012, 119(16):3698-3704
13. Bologna L, Gotti E et al. Ofatumumab is more efficient than rituximab in lysing B chronic lymphocytic leukemia cells in whole blood and in combination with chemotherapy. *The Journal of Immunology* 2013, 190:231-239
14. Biswanath Basu MD, et al. Ofatumumab for rituximab resistant nephrotic syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2014, 370.
15. Loberg Haarhaus M, Svenungsson E, et al. Ofatumumab treatment in lupus nephritis patients. *Clinical Kidney Journal* 2016, vol.9, no. 4, 552-555

Corrispondenza a:

Dott.ssa Nicoletta Mancianti

UOC Nefrologia AO Sant'Andrea, Roma, Sapienza Università di Roma

mancianti25121988@gmail.com