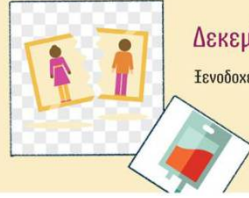




4^η Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση
Νεφρολογικού Τμήματος
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης
(στη μνήμη του Γιώργου Σακελλαρίου)



14-16
Δεκεμβρίου 2018
Ξενοδοχείο Electra Palace
Θεσσαλονίκη

Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης

Η Πλασμαφαίρεση στην αντιμετώπιση της Αντισωματικού Τύπου Απόρριψης του Νεφρικού Μοσχεύματος.

Μάριος Παπασωτηρίου

mpapasotiriou@yahoo.com



Η Πλασμαφαίρεση στην AMR

- ❖ Βασικά στοιχεία της αντισωματικού τύπου απόρριψης στη μεταμόσχευση νεφρού
- ❖ Θεραπευτικές επιλογές
- ❖ Η Π/Φ στην αντισωματικού τύπου απόρριψη
 - ❖ Οξεία
 - ❖ Χρόνια

Εκτίμηση ανοσολογικού κινδύνου

Ασθενείς υψηλού ανοσολογικού κινδύνου

- ❖ Υπερ-ευαισθητοποιημένοι
- ❖ Λήπτες από πτωματικό δότη
- ❖ Χωρίς καλή HLA συμβατότητα
- ❖ Αφροαμερικανοί

Ασθενείς χαμηλού ανοσολογικού κινδύνου

- ❖ Μη ευαισθητοποιημένοι
- ❖ Ηλικιωμένοι
- ❖ Λήπτες από ζώντες δότες
- ❖ Καλή HLA συμβατότητα

Εκτίμηση ανοσολογικού κινδύνου

Donor specific antibodies (DSA)

- ❖ Τα ειδικά έναντι του δότη anti-HLA αντισώματα (DSA) μπορεί να είναι παρόντα πριν τη μεταμόσχευση ή να εμφανίζονται de novo αμέσως μετά.

- ❖ Η παρουσία προσχηματισμένων DSA (Luminex) αυξάνει τον κίνδυνο για οξεία απόρριψη (32.3% vs. 7.1%, $P < 0.001$).

- ❖ Επηρεάζει αρνητικά τη νεφρική λειτουργία σε βάθος χρόνου (2 έτη, 32.8 vs. 47 mL/min/1.73 m², $P = 0.023$) γεγονός που αντανακλά τα περισσότερα επεισόδια οξείας απόρριψης αντισωματικού τύπου στους DSA θετικούς ασθενείς.

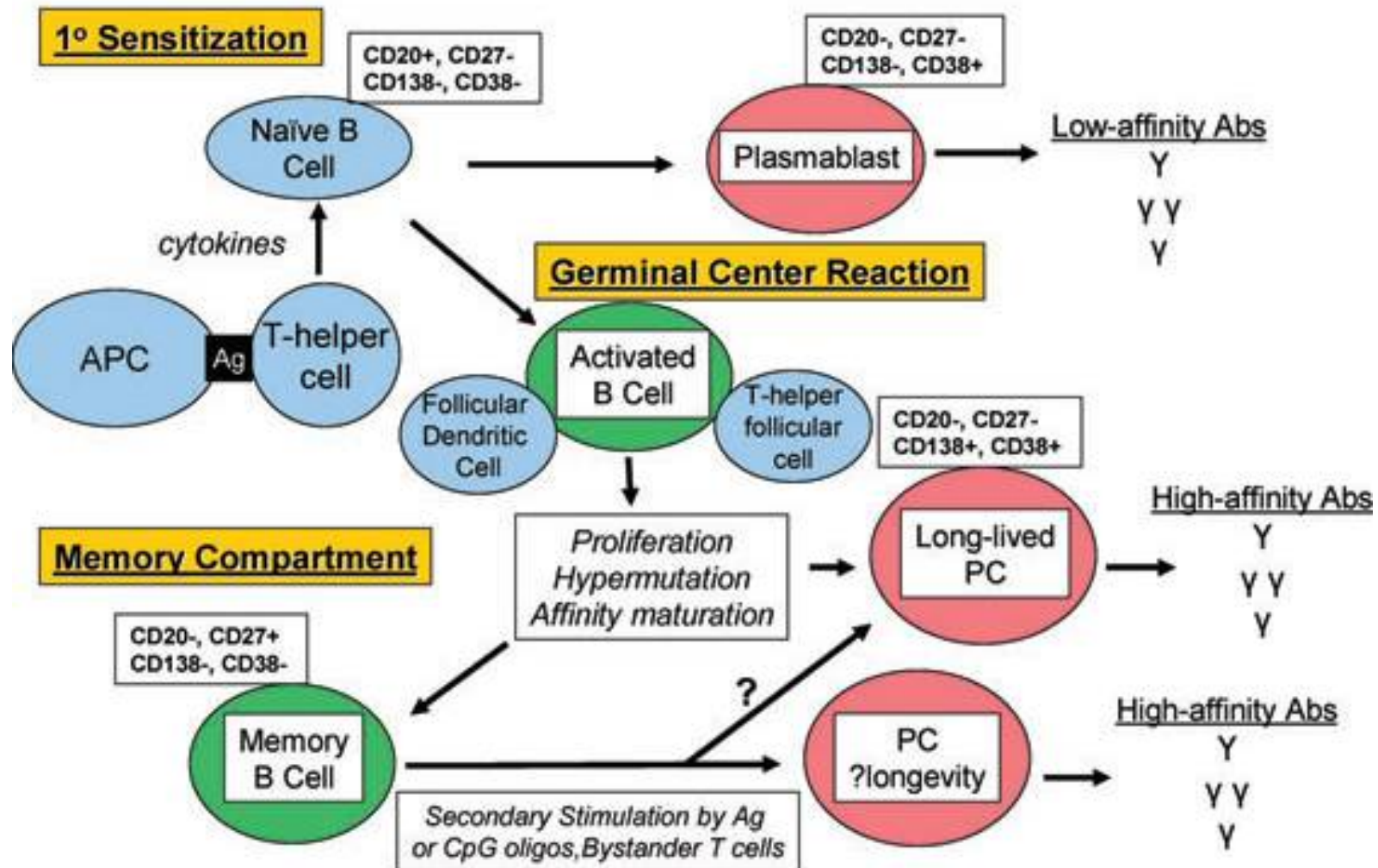
Αντισωματικού τύπου απόρριψη

Επίπτωση

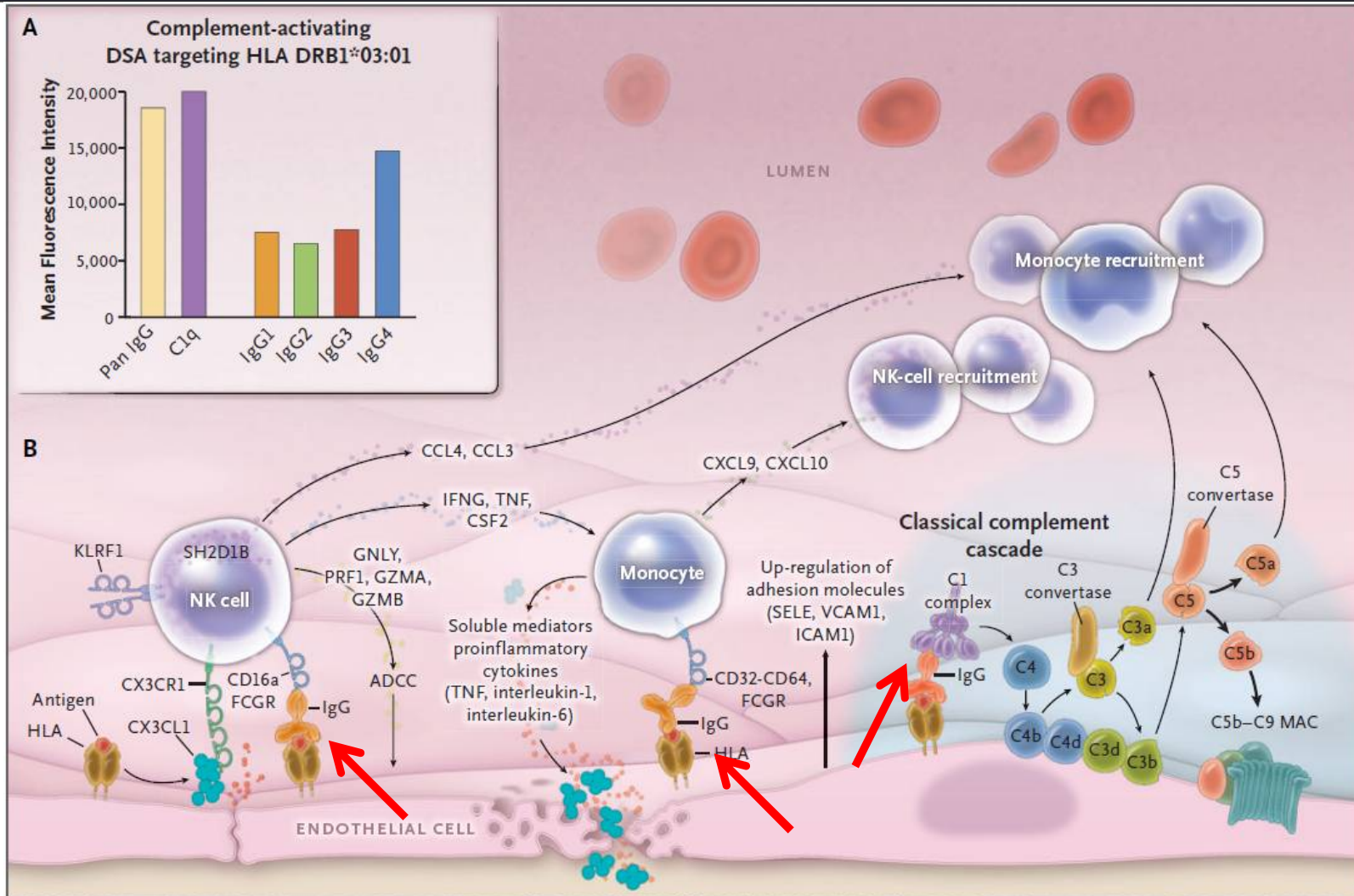
Η αντισωματικού τύπου απόρριψη (AMR) εμφανίζεται

- ❖ Στο 3% έως 10% όλων των μεταμοσχευμένων ασθενών και αφορά το 20% έως 30% των επεισοδίων οξείας απόρριψης.
- ❖ Συχνότερα τις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση.
- ❖ Στο 5% περίπου των ασθενών με αρνητικό cross-match και αρνητικό τίτλο προσχηματισμένων anti-HLA αντισωμάτων πριν τη Tx.
- ❖ Η επίπτωση είναι σημαντικά μεγαλύτερη έως και 40% στους υπερευαισθητοποιημένους ασθενείς.

Παραγωγή αντισωμάτων έναντι μολυσμού



ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ



- ❖ Τα DSAs προσδένονται στο ενδοθήλιο και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα καθώς και ανοσολογικούς μηχανισμούς μέσω των NK κυττάρων και των μονοκυττάρων.

Αντισωματικού τύπου απόρριψη

- ❖ Η παρουσία ειδικών έναντι του δότη anti-HLA αντισωμάτων αποτελεί **βασικό στοιχείο** της διάγνωσης της αντισωματικού τύπου απόρριξης.
 - ❖ Προσηματισμένα ειδικά anti-HLA αντισώματα.
 - ❖ Τα ειδικά έναντι του δότη anti-HLA αντισώματα μπορεί να προκύψουν οποιαδήποτε στιγμή μετά την Tx.

- ❖ Υπάρχουν **και μη-HLA αντισώματα**, έναντι άλλων άλλο-αντιγόνων και αυτό-αντιγόνων που εκφράζονται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.
 - ❖ Major histocompatibility complex class I polypeptide– related chain A.
 - ❖ Agonistic angiotensin II type 1 receptor.

Οξεία ενεργός Αντισωματική απόρριψη

Και τα 3 κριτήρια πρέπει να πληρούνται

- ❖ 1. Ιστολογικές αποδείξεις **οξείας ιστικής βλάβης** με τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω: Μικροαγγειακή φλεγμονή – Έσω ή διατοιχωματική αρτηρίτιδα – Οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια – Οξεία σωληναριακή βλάβη

- ❖ 2. Πρόσφατη αντισωματική αντίδραση έναντι του ενδοθηλίου με τουλάχιστον 1 από τα παρακάτω:
 - ❖ Γραμμική εναπόθεση **C4d στα περισωληναριακά τριχοειδή** (C4d2 or C4d3 IF σε κρυτομές, ή C4d > 0 IHC τομές παραφίνης)
 - ❖ Τουλάχιστον μέτρια μικροαγγειακή φλεγμονή ($[g + ptc] \geq 2$) σε απουσία υποτροπιάζουσας ή de novo ΣΝ.

- ❖ 3. Ορολογικοί δείκτες **παρουσίας ειδικών έναντι του δότη αντισωμάτων** (DSA έναντι HLA ή άλλων αντισωμάτων).

Χρόνια ενεργός Αντισωματική απόρριψη

Και τα 3 κριτήρια πρέπει να πληρούνται

Χρόνια Ενεργός αντισωματικού τύπου απόρριψη (ABMR)

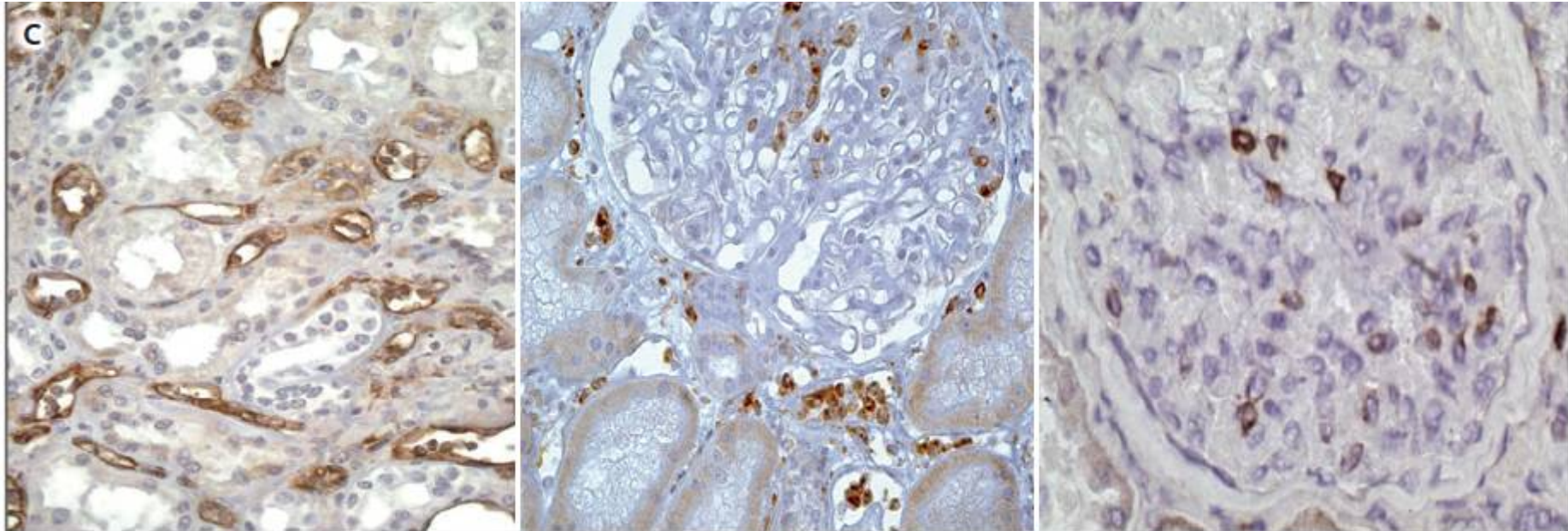
- ❖ 1. Μορφολογικά στοιχεία **χρόνιας ιστικής βλάβης** με 1 ή περισσότερα από τα παρακάτω: Σπειραματοπάθεια του μοσχεύματος (**Transplant glomerulopathy**) – Σοβαρή διαστρωμάτωση της βασικής μεμβράνης των περισκληνιακών τριχοειδών (Ηλ. Μικρ.) – Πρόσφατη ίνωση του έσω αρτηριακού χιτώνα.
- ❖ 2. **Γραμμική εναπόθεση C4d** - Μικροαγγειακή φλεγμονή
- ❖ 3. Ορολογικοί δείκτες **παρουσίας ειδικών έναντι του δότη αντισωμάτων** (DSA έναντι HLA ή άλλων αντισωμάτων).

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

C4d

CD68

NKp46



- ❖ Ενεργός αντισωματικού τύπου απόρριψη με **γραμμική εναπόθεση C4d** στα τριχοειδή (AP) και σπειραματική και τριχοειδική διήθηση από μονοκύτταρα ή μακροφάγα (CD68) και NK κύτταρα (ΔΕ, NKp46).
- ❖ Η AMR σχεδόν πάντα σχετίζεται με ένα στοιχείο TMR.

Η Πλασμαφαίρεση στην AMR

- ❖ Βασικά στοιχεία της αντισωματικού τύπου απόρριψης στη μεταμόσχευση νεφρού
- ❖ **Θεραπευτικές επιλογές**
- ❖ Η Π/Φ στην αντισωματικού τύπου απόρριψη
 - ❖ Οξεία
 - ❖ Χρόνια

Θεραπευτικές επιλογές

Στόχοι θεραπευτικών προσεγγίσεων

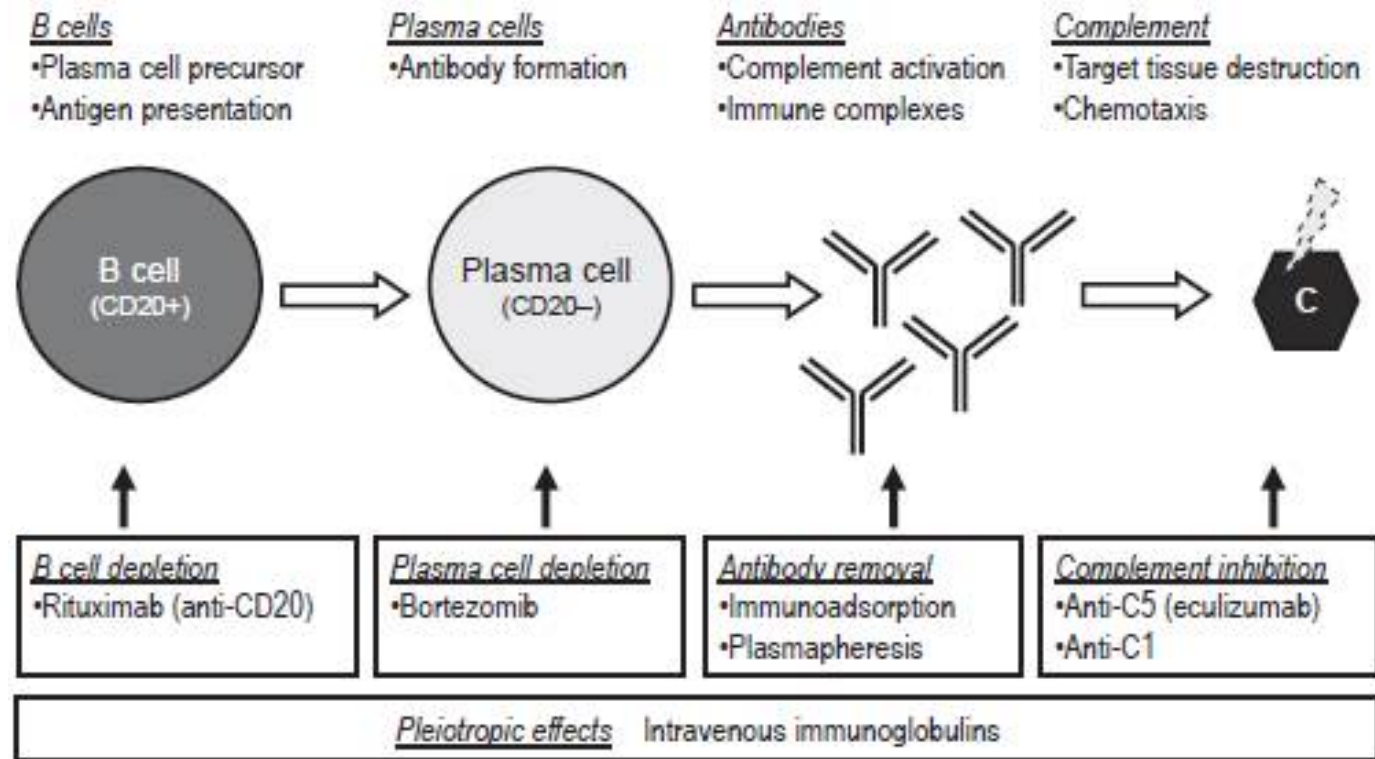
- ❖ Απομάκρυνση των ειδικών anti-HLA αντισωμάτων έναντι του δότη και η παρεμπόδιση της επίδρασής τους.
 - ❖ Μείωση της παραγωγής τους ή και τα δύο.
-
- ❖ Καμία θεραπευτική πρακτική δεν έχει λάβει έγκριση από τον FDA.
-
- ❖ Οι βασικοί άξονες της σύγχρονης αντιμετώπισης είναι η **Πλασμαφαίρεση**, η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (**IVIG**) ή και τα δύο και η χορήγηση **γλυκοκορτικοειδών**.

Θεραπευτικές επιλογές

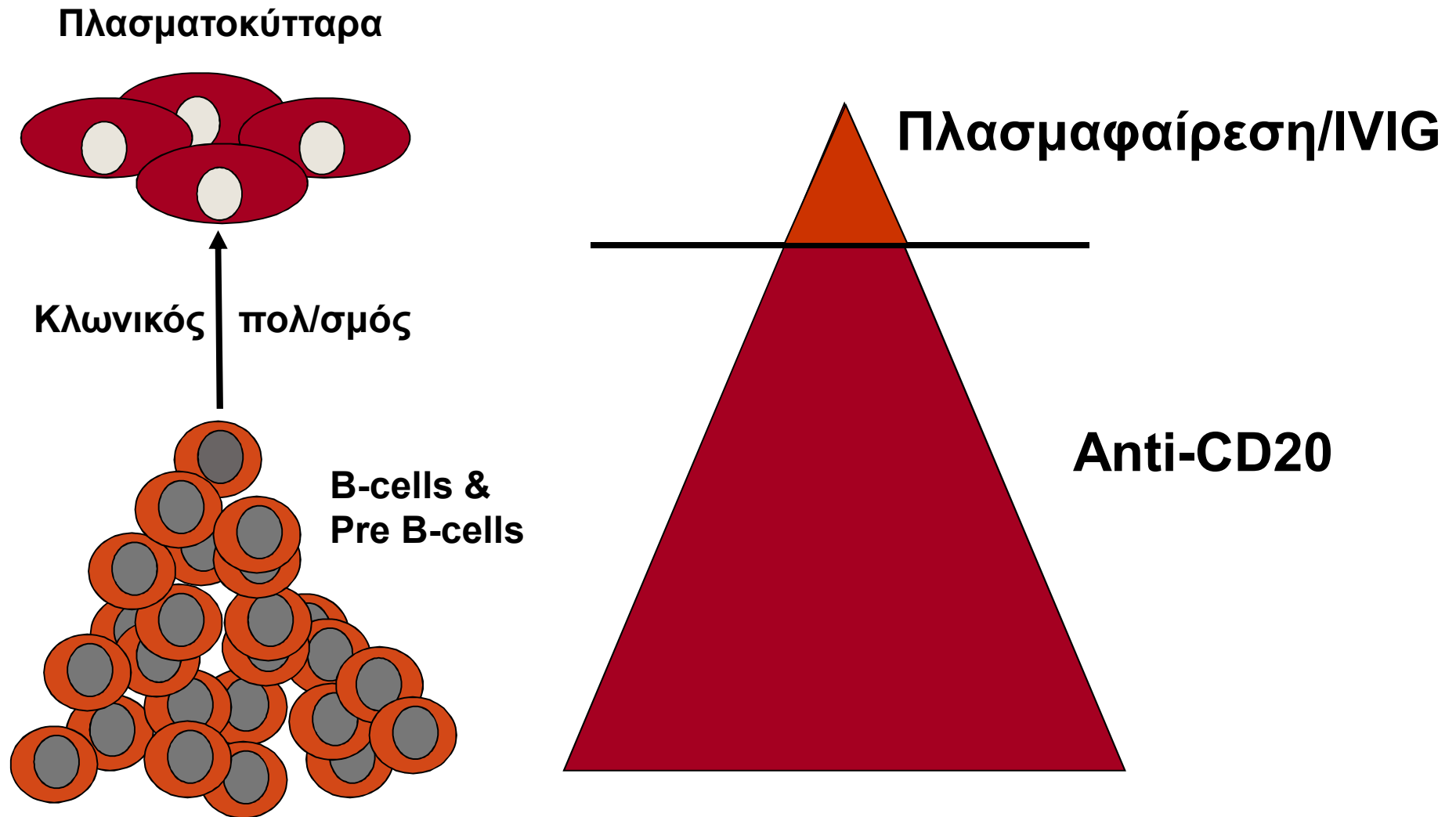
Επιδράσεις θεραπευτικών παρεμβάσεων

- ❖ Αναστολή της παραγωγής και δράσης των παθογενετικών αντισωμάτων
 - ❖ Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών,
 - ❖ Αναστολή των Β-κυττάρων με rituximab,
 - ❖ Αναστολή των πλασματοκυττάρων με bortezomib,
 - ❖ Αναστολή της οδού του συμπληρώματος με eculizumab.
- ❖ Η πλασμαφαίρεση (Π/Φ) αφαιρεί τα κυκλοφορούντα αντισώματα.
- ❖ Η χρήση της Π/Φ για την αντιμετώπιση της αντισωματικής απόρριψης ξεκινά από το 1970.

Θέση της Πλασμαφαίρεσης



Θέση της Πλασμαφαίρεσης



Θεραπευτικές επιλογές

Treatment, year of publication	1972-1976	1977-1981	1982-1986	1987-1991	1992-1996	1997-2001	2002-2006	2007-2011
Plasmapheresis	Light	Light	Dark	Light	Light	Light	Dark	Black
Column immunoadsorption					Light	Light	Light	Light
IVIg				Light	Light	Light	Dark	Black
Bortezomib								Dark
Corticosteroids	Light	Light	Dark	Dark	Light	Light	Dark	Dark
Antithymocyte antibodies		Light	Light	Light	Light	Light	Light	Light
Eculizumab		Light	Light	Light	Light	Light	Light	Light
Mycophenolate						Light	Light	Dark
Rituximab							Light	Dark
Cyclophosphamide			Light	Light	Light	Light	Light	Light
Deoxyspergualin				Light	Light	Light	Light	Light
Splenectomy				Light	Light	Light	Light	Light
Tacrolimus					Light	Light	Light	Light

Ανοσολογικός κίνδυνος και Ανοσοκαταστολή

- ❖ Βασικά στοιχεία της αντισωματικού τύπου απόρριψης στη μεταμόσχευση νεφρού
- ❖ Θεραπευτικές επιλογές
- ❖ **Η Π/Φ στην αντισωματικού τύπου απόρριψη**
 - ❖ **Οξεία**
 - ❖ Χρόνια

Περιορισμοί των έως τώρα δεδομένων

- ❖ Οι έως τώρα μελέτες εξετάζουν κατά κύριο λόγο **παρεμβάσεις σε πρώιμη οξεία AMR** (πρώτους 3 μήνες της μεταμόσχευσης).

- ❖ Οι μελέτες βασίζονται σε **διαφορετικά κριτήρια** για τη διάγνωση της οξείας AMR.

- ❖ Η πλειοψηφία των μελετών είναι **αναδρομικές, χωρίς ομάδες ελέγχου** και με **πολλαπλές ταυτόχρονες παρεμβάσεις** περιπλέκοντας έτσι τις εκτιμήσεις της συνεισφοράς κάθε παράγοντα στη συνολική αποτελεσματικότητα.

- ❖ Τέλος, οι μελέτες δεν διαθέτουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη μακροχρόνια έκβαση.

Περιορισμοί των έως τώρα δεδομένων

❖ Παρότι η βιβλιογραφία υποδεικνύει ότι η Π/Φ, με ή χωρίς **IVIG**, ή μόνο με υψηλή δόση IVIG, παρέχει ενδείξεις αποτελεσματικότητας στην οξεία AMR και μπορεί να θεωρηθεί ως **standard of care**, τα θεραπευτικά σχήματα δεν έχουν τυποποιηθεί.

- ❖ Οι προσεγγίσεις ποικίλλουν αναφορικά με
- ❖ τον όγκο αντικατάστασης,
 - ❖ τους τύπους υγρών αντικατάστασης,
 - ❖ τον αριθμό των συνεδριών Π/Φ και τη δόση,
 - ❖ το χρονοδιάγραμμα χορήγησης και τη μορφή της IVIG.

Πλασμαφαίρεση vs. placebo

*American Journal of Transplantation 2011; 11: 896–906
Wiley Periodicals Inc.*

*No claim to original US government works
Journal compilation © 2011 The American Society of
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*

Meeting Report

doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03525.x

Summary of FDA Antibody-Mediated Rejection Workshop

- ❖ Ο σχεδιασμός των μελλοντικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT) θα πρέπει να ακολουθεί ένα πρότυπο στο οποίο η πειραματική θεραπεία θα προστίθεται στην πρότυπη θεραπεία (standard of care) και θα συγκρίνεται μόνο με αυτή.

Οξεία απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

Therapeutic strategy	Study	Country	No. of participants	Study design	Histological criteria for AMR	Acute vs. chronic AMR	Time posttransplant of AMR diagnosis (Months)	Intervention	Control	Follow-up
Antibody removal	Böhmgig 2007 ¹²	Austria	10	RCT	Banff 1997 (2003 update)	Acute AMR	9 pts: <3; 1 pt: 15	Column immunoadsorption + Tac conversion	Tac conversion	2 years
	Bonomini 1985 ¹³	Italy	44	RCT	Steroid-resistant vascular rejection	Acute AMR	PP: 11 ± 13; control: 10 ± 12	PP + MP + cyclophosphamide	MP + cyclophosphamide	4 years
	Blake 1990 ^{14,15}	Canada	38	RCT	Vascular rejection	Not reported	<3	PP + radiation + MP ± ATG	Radiation + MP ± ATG	5 years
	Allen 1983 ¹⁶	England	27	RCT	Steroid-resistant vascular rejection	Acute AMR	<3	PP + MP ± heparin	MP ± heparin	7 months
	Kirubakaran 1981 ¹⁷	Australia	24	RCT	Vascular rejection	Not reported	<3	PP + MP	MP	1 month
	Franco 1987 ¹⁸	Spain	48	Retrospective non-RCT; historical control	Steroid-resistant vascular rejection	41% chronic lesions at diagnosis	Within 12	PP + MP	MP	1 year

Therapeutic strategy	Study	No. of failures intervention (N)	No. of failures control (N)	Measure of effect (e.g., RR, HR)	Favors	95% CI lower	95% CI upper	P value	Statistical test
Antibody removal	Böhmgig 2007 ¹²	0 (5)	4 (5)	HR 0.16 ^a	No difference	0.02 ^a	1.61 ^a	0.1 ^a	Unadjusted Cox
	Bonomini 1985 ¹³	7 (23)	17 (21)	HR 0.36 ^a	PP	0.15 ^a	0.86 ^a	0.02 ^a	Unadjusted Cox
	Blake 1990 ¹⁴	10 (19)	13 (19)	HR 0.66 ^a	No difference	0.29 ^a	1.5 ^a	0.3 ^a	Unadjusted Cox
	Allen 1983 ¹⁶	11 (13)	8 (14)	HR 1.23 ^a	No difference	0.51 ^a	2.97 ^a	0.6 ^a	Unadjusted Cox
	Kirubakaran 1981 ¹⁷	8 (12)	3 (12)	HR 2.91 ^a	No difference	0.77 ^a	11 ^a	0.1 ^a	Unadjusted Cox
	Franco 1987 ¹⁸	7 (18)	13 (14)	NR	PP	NR	NR	0.001	NR
	Vangelista 1982 ¹⁹	1 (4)	3 (3)	NR	No difference	NR	NR	NR	NR

- ❖ Ετερογενείς πληθυσμοί ασθενών.
- ❖ Μη τυποποιημένα κριτήρια AMR.
- ❖ Απουσία σαφούς οφέλους της προσθήκης της Π/Φ στην αγωγή.

Μείωση των anti-HLA DSAs στην οξεία AMR

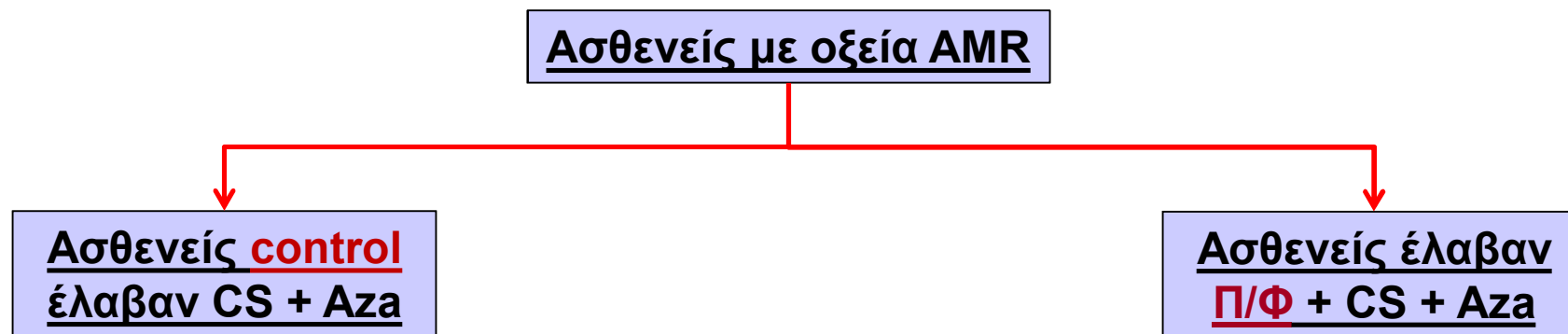
Χρήση ανοσοπροσρόφησης (IA) για τη μείωση των DSAs



Patient number	IA after index Bx	IA rescue	'Anti-cellular' treatment	Allograft function/serum creatinine (mg/dL) after randomization				
				Index Bx	21 days	6 months	12 months	24 months
Group A								
2	Yes	-	-	Dialysis	1.3	1.5	1.5	2.3
4	Yes	-	ATG	Dialysis	2.2	2.7	2.1	1.9
5	Yes	-	-	Dialysis	1.6	1.2	1.1	1.7
7	Yes	-	Steroids	Dialysis	2.9	. ¹	-	-
9	Yes	-	Steroids	Dialysis	4.9	1.2	. ²	-
Group B								
1	No	No ³	ATG/Steroids	Dialysis	Dialysis	Dialysis	Dialysis	Dialysis
3	No	Yes	Steroids	Dialysis	Dialysis	Dialysis	Dialysis	Dialysis
6	No	Yes	-	Dialysis	Dialysis	Dialysis	Dialysis	Dialysis
8	No	-	-	5	2.1	1.6	1.6	. ²
10	No	Yes	-	Dialysis	Dialysis	Dialysis	. ²	-

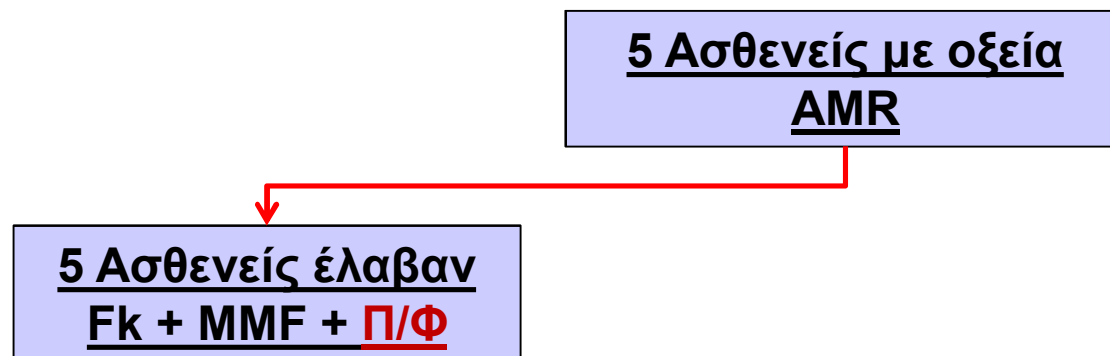
- ❖ **100% ανταπόκριση στην IA με βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος.**

Αποτελεσματικότητα Π/Φ στην οξεία AMR



- ❖ Μείωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά του δότη στην ομάδα της Π/Φ, χωρίς όμως βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος.

Soulillou JP et al. Nephron. 1983;35(3):158-62.



- ❖ Μείωση του τίτλου των αντισωμάτων κατά του δότη.
- ❖ 100% επιβίωση των μοσχευμάτων στους 19 μήνες με βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος.

Pascual M et al. Transplantation.1998;66(11):1460-4.

Οξεία απόρριψη: Πλασμαφαίρεση



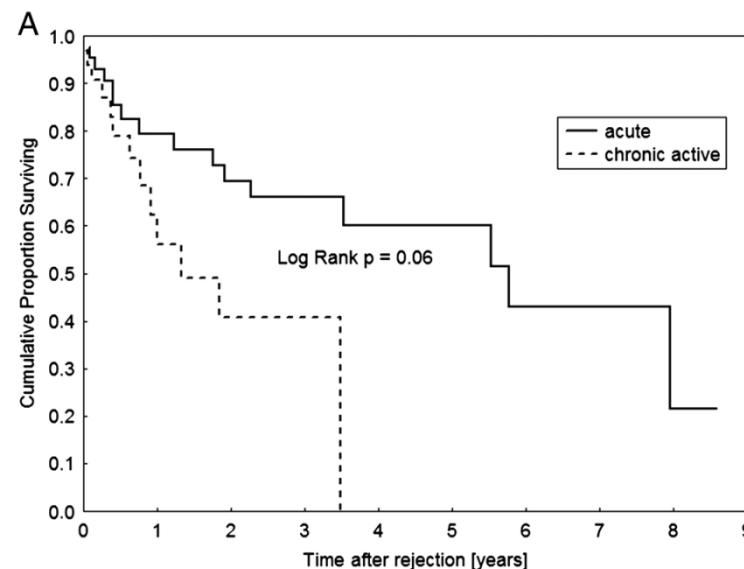
- ❖ Αγωγή με **500 mg CS (3 day pulses), Π/Φ – IVIG.**
- ❖ 4 – 6 συνεδρίες Π/Φ με χορήγηση IVIG
- ❖ Σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας με κρεατινίνη ορού από 4,6 mg/dl σε 1,9 και 1,8 mg/dl στους 3 μήνες και 1 έτος μετά την αγωγή.

Οξεία απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

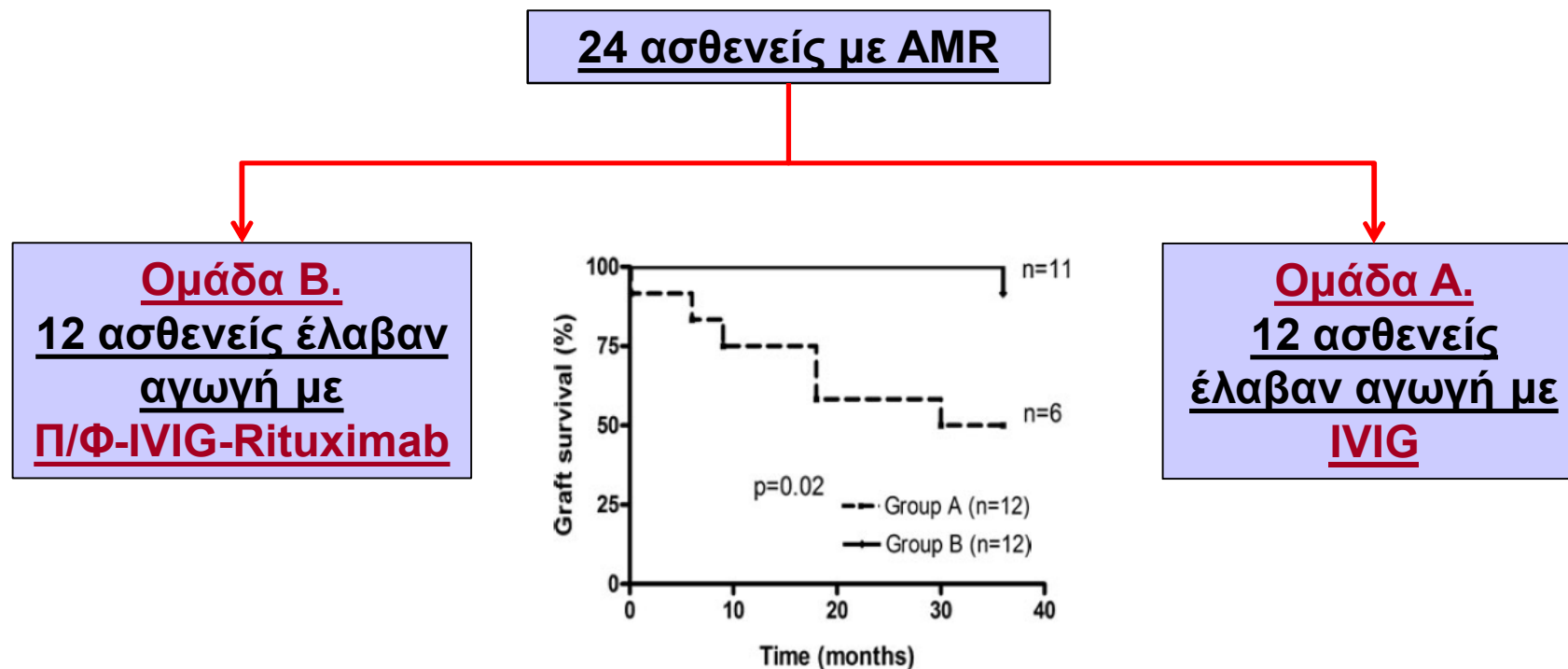
43 ασθενείς με Tx νεφρού και οξεία AMR

Αγωγή με **Π/Φ – IVIG (low dose) – CS.**

- ❖ 8 (4-17) συνεδρίες Π/Φ.
- ❖ Σημαντική βελτίωση (70%) ή σταθεροποίηση (20%) της νεφρικής λειτουργίας 1 έτος μετά την αγωγή.
- ❖ Επιβίωση των μοσχευμάτων στο 79% και 60% των περιπτώσεων 1 και 3 έτη μετά το επεισόδιο.



Οξεία απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

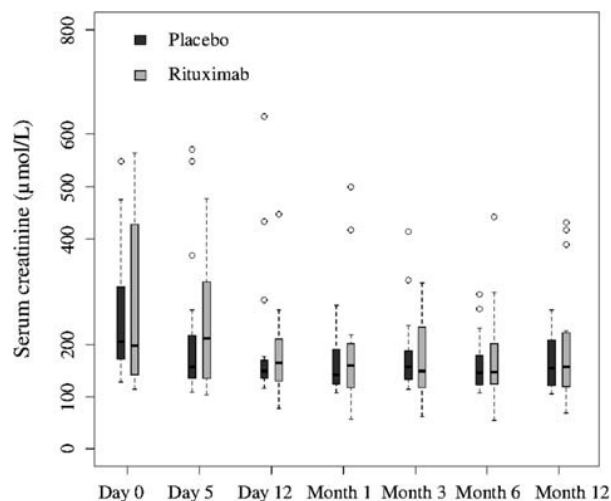


- ❖ Σημαντικά αυξημένη επιβίωση του μοσχεύματος στους 36 μήνες (91,7% vs 50%).
- ❖ Χαμηλότερα επίπεδα DSAs στους ασθενείς που έλαβαν Π/Φ.

RITUX -ΕΡΑΗ

40 ασθενείς με AMR

21 ασθενείς έλαβαν
αγωγή με
Π/Φ-IVIG-CS-
Rituximab



19 ασθενείς έλαβαν
αγωγή με
Π/Φ-IVIG-CS-
Placebo

- ❖ Η νεφρική λειτουργία βελτιώθηκε και στις 2 ομάδες ήδη από τη 12 ημέρα και χωρίς διαφορές στα επίπεδα της κρεατινίνης και της πρωτεϊνουρίας 1, 3, 6, και 12 μήνες μετά.
- ❖ Τα **DSAs** μειώθηκαν σημαντικά και στις 2 ομάδες χωρίς ωστόσο διαφορά μεταξύ τους.

Αφαίρεση Ανοσοσφαιρινών με Π/Φ

- ❖ Οι ανοσοσφαιρίνες που βρίσκονται στον εξω-αγγειακό χώρο εισέρχονται εντός των αγγείων με ρυθμό 1–3% / h. που φθάνει σε plateau μετά από 24 h.
- ❖ 3 καθημερινές συνεδρίες αναμένεται να αφαιρέσουν το 70% του αρχικού φορτίου ανοσοσφαιρινών.
- ❖ 5 συνεδρίες σε διάστημα 7 έως 10 ημερών αναμένεται να αφαιρέσουν το 90% του αρχικού φορτίου ανοσοσφαιρινών.

Συχνότητα – Διάρκεια Πλασμαφαίρεσης

- ❖ Π/Φ καθημερινά για 5 d (range 4–7 d) και μετά παρ' ημέρα για 5 d.

Pascual M et al. Transplantation 1998; 66: 1460–1464.

- ❖ Π/Φ καθημερινά για 5 d (range 4–7 d).

Crespo et al. Transplantation 2001; 71: 652–658.

- ❖ Π/Φ παρ' ημέρα για 12 d.

Montgomery et al Transplantation 2000; 70: 887–895.

- ❖ Π/Φ καθημερινά για 9 d. (range 2–17 sessions).

Faguer et al Transplantation 2007; 83: 1277–1280.

- ❖ Π/Φ X 8 συνεδρίες (κάθε 1–3 d).

Brown et al. Transplant Proc 2009; 41: 3690–3692

- ❖ Π/Φ X 8 συνεδρίες (range 4–17) σε διάστημα 18 ημερών (range 3–36).

Gubensek J et al. Therap Apher Dialysis 2016; 20(3):240–245

Όγκος ανταλλαγής Πλάσματος

- ❖ Η τυπική διαδικασία Π/Φ περιελάμβανε **αφαίρεση ενός όγκου πλάσματος** και αντικατάσταση κατά **100%** του όγκου αφαίρεσης.

Montgomery et al Transplantation 2000; 70: 887–895.

- ❖ Ο όγκος πλάσματος υπολογίστηκε με την εξίσωση $(0.65 \times \text{Σωμ. Βάρος σε kg}) \times (1 - \text{hematocrit})$ και ο **όγκος ανταλλαγής ήταν μεταξύ 1 και 1.4 όγκους πλάσματος**.

Brown et al. Transplant Proc 2009; 41: 3690–3692

Υγρό αναπλήρωσης

❖ 50% του υγρού αναπλήρωσης ως δ/α αλβουμίνης 5% και 50% ως N/S 0,9%, ή

❖ 100% του υγρού αναπλήρωσης ως δ/α αλβουμίνης 5%.

Montgomery et al Transplantation 2000; 70: 887–895.

❖ 80% του υγρού αναπλήρωσης ως δ/α αλβουμίνης 4.5% και 20% ως N/S 0.9%.

Brown et al. Transplant Proc 2009; 41: 3690–3692

❖ 100% του υγρού αναπλήρωσης ως δ/α αλβουμίνης 3% (30 g/L) με προσθήκη FFP (10 –20 mL/kg ΣΒ) σε περίπτωση χαμηλών επιπέδων ινωδογόνου.

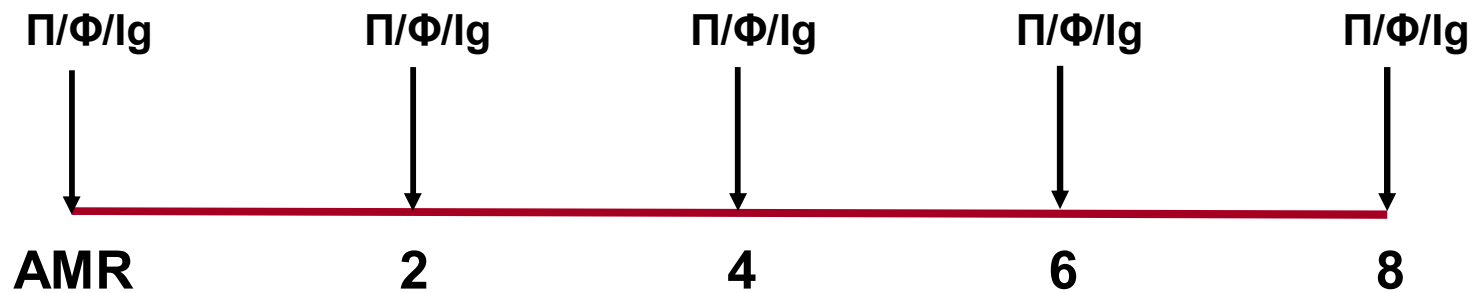
Gubensek J et al. Therap Apher Dialysis 2016; 20(3):240–245

Τυπικό πρωτόκολλο αντιμετώπισης AMR

Πλασμαφαίρεση – Ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος

IVIg – 100mg/kg μετά κάθε συνεδρία Π/Φ

Ώσεις κορτιδών



Ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής

Επίδραση της Π/Φ στη λοιπή αγωγή

Drug	Plasma Protein Binding/Volume of Distribution	Removal by Plasma Exchange	Suggested Dose and Timing Adjustments
Prednisone/prednisolone ^{95,96}	90-95% PB Vd 0.6-0.7 L/kg	No; <1% removal	No supplemental dose required. Administer dose post-TPE.
Cyclophosphamide ⁹⁶	12% PB Vd 0.8 L/kg	No; expect minimal removal (% NR)	No supplemental dose required. Administer dose post-TPE.
Rituximab ^{97,98}	PB NR Vd 0.06 L/kg	Yes; 65% removal	
Intravenous immunoglobulin ⁹⁹	41-57% PB Vd 0.05-0.13 L/kg	Yes; expect substantial removal (% NR)	
Thymoglobulin ¹⁰⁰	PB NR Vd 0.12 L/kg	Yes; expect substantial removal (% NR)	
Eculizumab ¹⁰¹	PB NR Vd 0.11 L/kg	Yes; expect substantial removal (% NR)	Delay in subsequent TPE may be required. Supplemental dose recommended by manufacturer. Administer dose post-TPE. Delay in subsequent TPE may be required.

- Χωρίς ανάγκη συμπληρωματικής δόσης, εκτός του eculizumab.
- Χορήγηση πάντα μετά την Π/Φ.

Η Πλασμαφαίρεση στην AMR

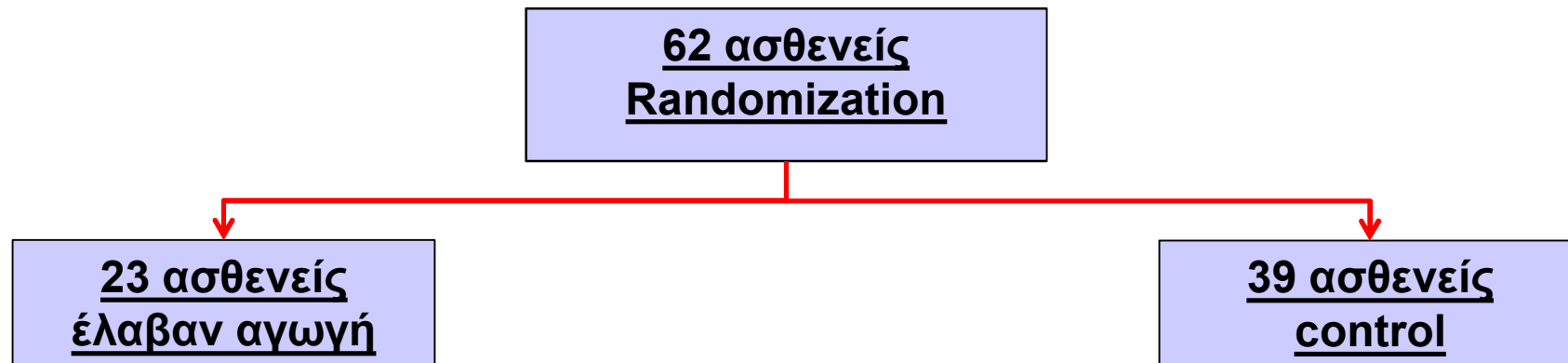
- ❖ Βασικά στοιχεία της αντισωματικού τύπου απόρριψης στη μεταμόσχευση νεφρού
- ❖ Θεραπευτικές επιλογές
- ❖ **Η Π/Φ στην αντισωματικού τύπου απόρριψη**
 - ❖ Οξεία
 - ❖ **Χρόνια**

Χρόνια απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

- ❖ Τα στοιχεία για τους ασθενείς με χρόνια απόρριψη είναι ακόμα πιο περιορισμένα σε σχέση με αυτά των ασθενών με οξεία αντισωματικού τύπου απόρριψη.

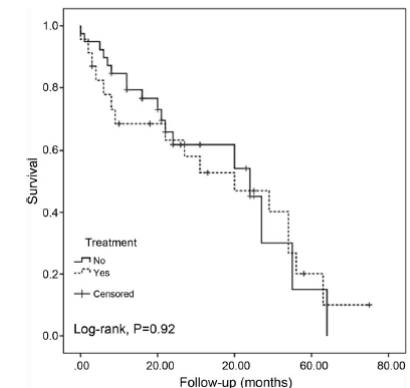
Χρόνια απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

Ενεργός Χρόνια AMR



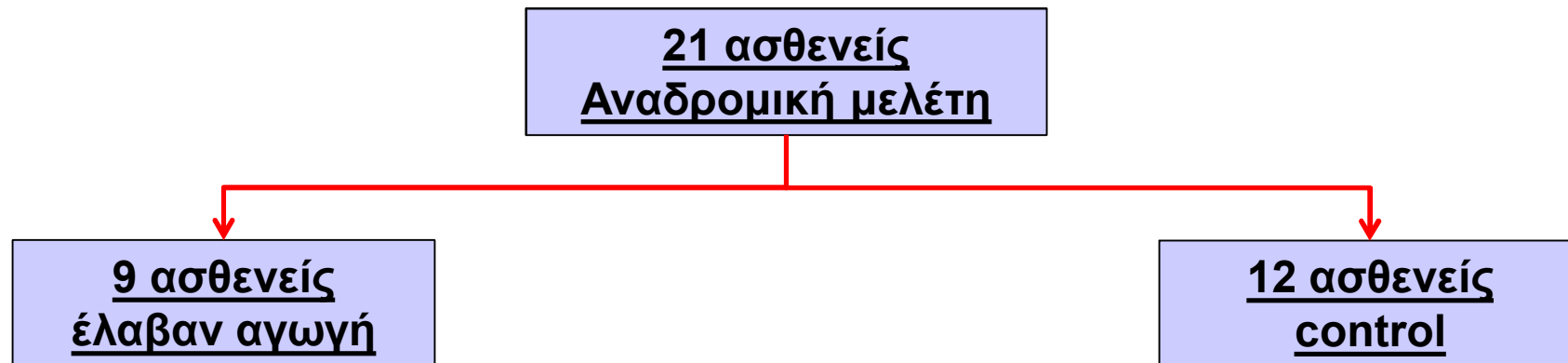
Αγωγή με Π/Φ – IVIG – Rituximab. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δεν έλαβαν αγωγή.

- ❖ Χωρίς σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος.
- ❖ Χωρίς σημαντικές διαφορές στην απώλεια των μοσχευμάτων και τη μείωση του eGFR στα 1 και 2 έτη.
- ❖ Διπλασιασμός της επίπτωσης των λοιμώξεων.



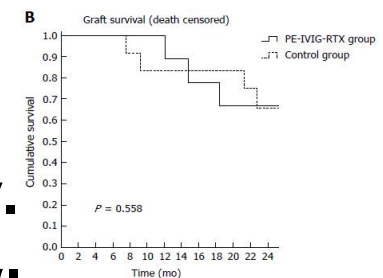
Χρόνια απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

Ενεργός Χρόνια AMR



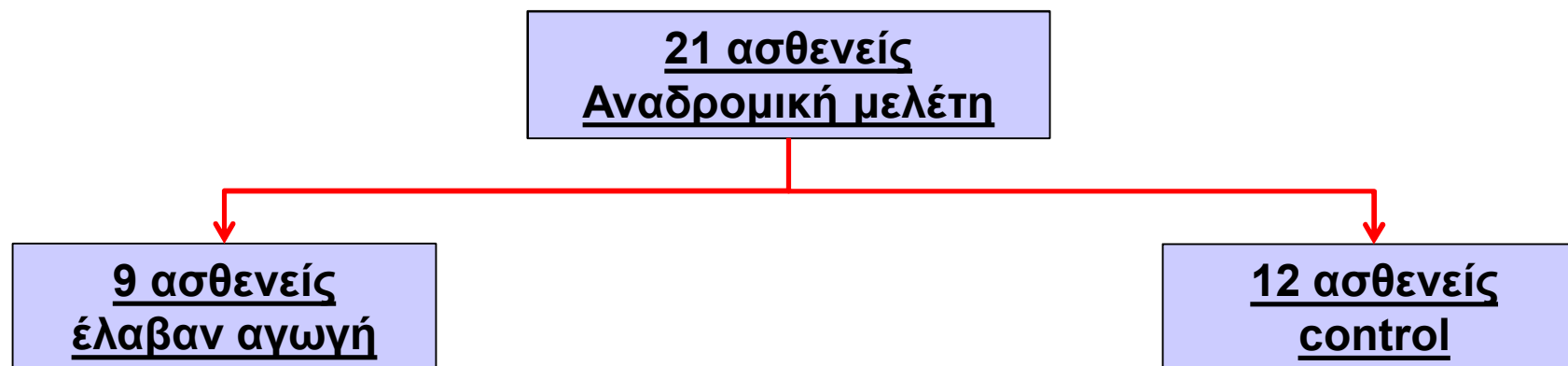
Αγωγή με Π/Φ – IVIG – Rituximab. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δεν έλαβαν αγωγή.

- ❖ Χωρίς διαφορά στην επιβίωση των μοσχευμάτων.
- ❖ Χωρίς διαφορά στη νεφρική λειτουργία (eGFR) και πρωτεϊνουρία στους 24 μήνες.
- ❖ Βελτίωση μόνο των δεικτών μικροαγγειακής φλεγμονής σε βιοψίες επανελέγχου στους ασθενείς υπό αγωγή.



Χρόνια απόρριψη: Πλασμαφαίρεση

Ενεργός Χρόνια AMR



Περισσότερες επιπλοκές στους ασθενείς με αγωγή

	PE-IVIG-RTX group (n = 9)	Control group (n = 12)
Infections		
Pyelonephritis and urinary tract infections	1	0
Gastrointestinal (diarrhea, ileitis)	2	0
Respiratory infection (bronchiolitis)	1	0
Acute cholecystitis	1	0
Cancers	0	2
Death	1	1

Συμπερασματικά

- ❖ **Αποτελεσματική αντιμετώπιση της οξείας AMR με την εφαρμογή Π/Φ.**
- ❖ **Μειωμένη αποτελεσματικότητα της Π/Φ στην αντιμετώπιση της χρόνιας AMR.**
- ❖ **Μικρή συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (<3%) ιδίως όταν χρησιμοποιείται δ/α αλβουμίνης.**
- ❖ **Ο αριθμός των Π/Φ κυμαίνεται στις 5 καθημερινές ή παρ' ημέρα συνεδρίες με ανταλλαγή ενός όγκου πλάσματος.**

