

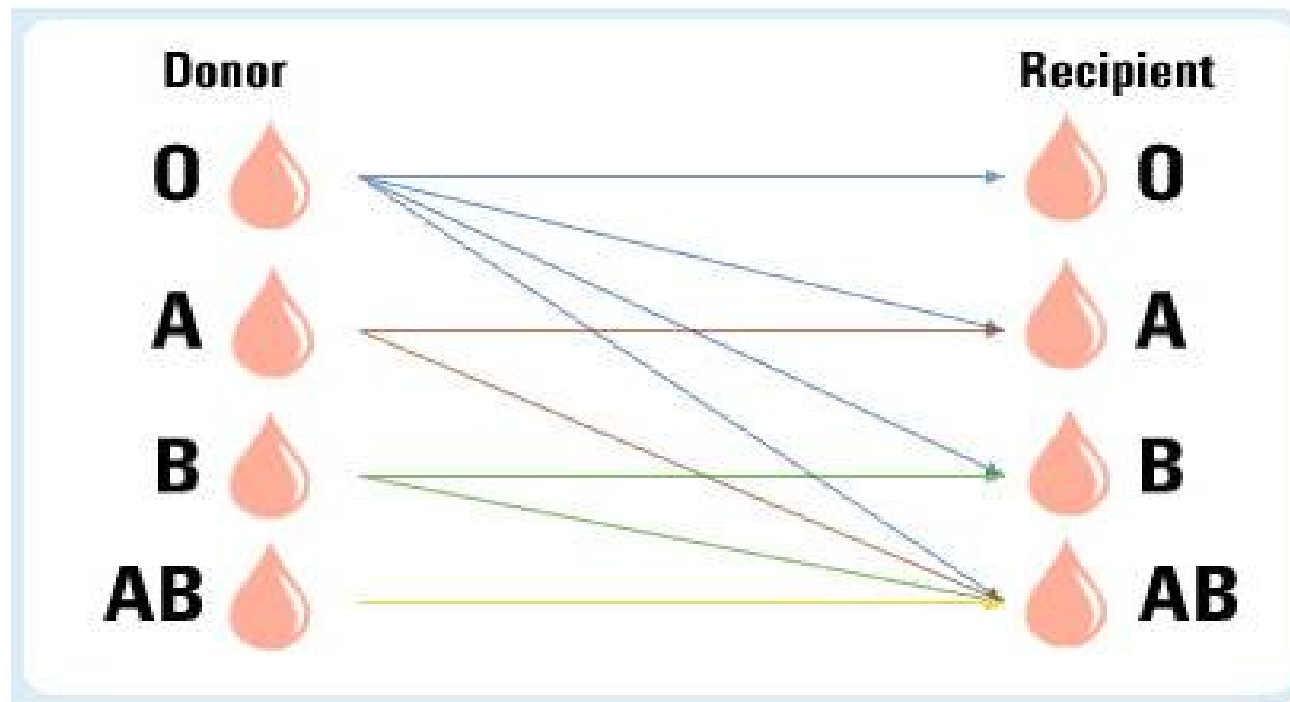
---

# Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΛΗΠΤΩΝ

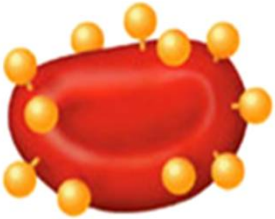






ΦΙΛΙΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΗΣ

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού,  
Ιατρική Σχολή, Ε.Κ.Π.Α, ΓΝΑ «Λαϊκό»

## ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ



## ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΟΜΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

<b>Antigen A</b> 	<b>Antigen B</b> 	<b>Antigens A and B</b> 	<b>Neither antigen A nor B</b> 
<b>Anti-B antibody Plasma</b> 	<b>Anti-A antibody Plasma</b> 	<b>Neither Anti-A nor Anti-B antibodies Plasma</b>	<b>Anti-A and Anti-B antibodies Plasma</b> 

Εκφράζονται με αραίωση (1:2, 1:32..., 1:256) μετά συγκόλληση  
Τίτλος IgM και IgG αντισωμάτων

# ASFA GUIDELINES 2016

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Renal transplantation, ABO compatible	TPE/IA	Antibody mediated rejection	I	1B
	TPE/IA	Desensitization, LD	I	1B
	TPE/IA	Desensitization, DD	III	2C
Renal transplantation, ABO incompatible	TPE/IA	Desensitization, LD	I	1B
	TPE/IA	Antibody mediated rejection	II	1B
	TPE/IA	A <sub>2</sub> /A <sub>2</sub> B into B, DD	IV	1B
Focal segmental glomerulosclerosis	TPE	Recurrent in transplanted kidney	I	1B
Thrombotic microangiopathy, drug associated	TPE	Calcineurin inhibitors	III	2C

# Βασικές Αρχές στην ABO-Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

- ❖ Η απομάκρυνση των αντι-A ή αντι-B αντισωμάτων (ανάλογα με την ασυμβατότητα στην ομάδα αίματος) → Αιμαφαίρεση
- ❖ Η εξάλειψη των B-λεμφοκυττάρων → Σπληνεκτομή ή Rituximab

## «Ανοσολογική Ανοχή» (Accommodation)

---

- **Accommodation:** Απουσία αντίδρασης έναντι των ασύμβατων A/B αντιγόνων του αλλομοσχεύματος
- 15 ημέρες περίπου μετά την ασύμβατη μεταμόσχευση ο ανοσολογικός κίνδυνος είναι ίδιος με τον αντίστοιχο των συμβατών μεταμοσχεύσεων

# Ιστορικοί Σταθμοί στην Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

- 1987 : Πρώτες επιτυχημένες ασύμβατες μεταμοσχεύσεις στην Ιαπωνία→ Σπληνεκτομή και πλασμαφαιρέσεις  
(*Alexandre et al. Transplant Proc 1987;19:4538-42*)
- 2001: Νέα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης→ Μονοκλωνικό anti-CD20 αντίσωμα (Rituximab) και ανοσοπροσροφήσεις με το ειδικό φίλτρο Glycosorb ή πλασμαφαιρέσεις  
(*Tyden et al. Transplantation 2003; 76(4): 730–743*)

2005: Πρώτη ασύμβατη κατά ABO μεταμόσχευση νεφρού στο Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

# ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

1980

1990

2000

2018

Αρχικές μελέτες

Tacrolimus ή cyclosporine  
Azathioprine  
methylprednisolone

Tacrolimus  
Mycophenolate mofetil  
methylprednisolone

σπληνεκτομή

rituximab

Πλασμαφαίρεση ή διπλή πλασμαφαίρεση (cascade) ή ανοσοπροσρόφηση

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη



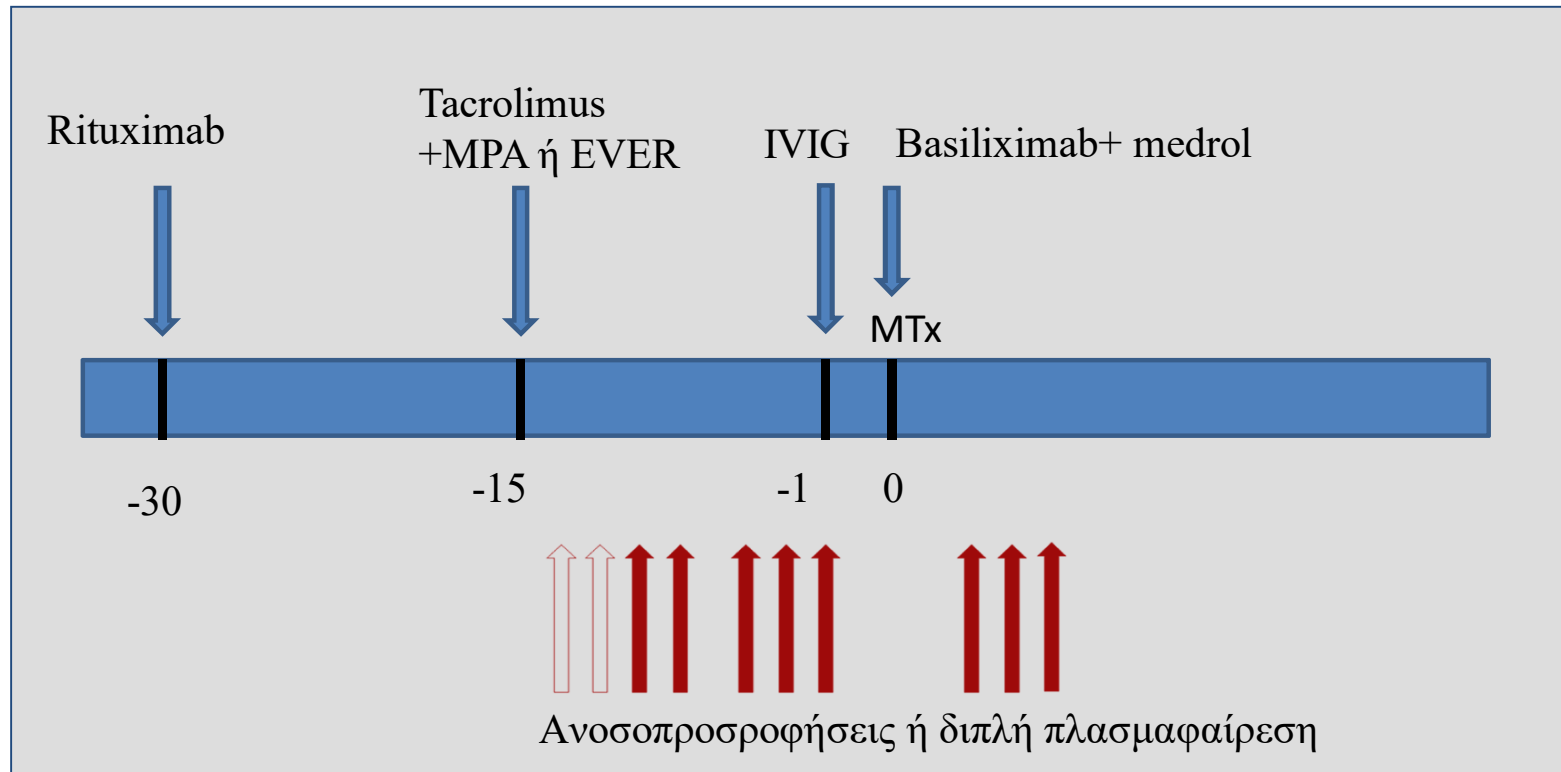
## ABO-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

ABO-incompatible desensitization protocols<sup>a</sup>

Centre	Antibody-removal technique	Antibody synthesis blocking	Induction	Maintenance immunosuppression
Johns Hopkins	<u>Plasmapheresis</u> and low-dose IVIG	None (historically rituximab and/or splenectomy)	Anti-CD25	CNI, MMF and steroids
Mayo Clinic	Plasmapheresis and low-dose IVIG	Rituximab (historically splenectomy)	ATG	CNI, MMF and steroids
Tokyo Women's Medical University	Plasmapheresis or <u>double-filtration plasmapheresis</u>	None (historically rituximab and/or splenectomy)	Anti-CD25	CNI, MMF and steroids
Swedish Group	<u>Antigen-specific immunoadsorption</u> , IVIG day pre-transplant	Rituximab	None	CNI, MMF and steroids
Melbourne Group	Plasmapheresis (historically IVIG but not since 2008)	None	Anti-CD25	CNI, MMF and steroids

<sup>a</sup>Based on published report—current protocols for an individual centre may have evolved since publication. CNI, Calcineurin inhibitor; MMF, Mycophenolate Mofetil; ATG, Anti Thymocyte Globulin.

## ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΣΥΜΒΑΤΗΣ ΚΑΤΑ ΑΒΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΟ Γ.Ν.Α «ΛΑΪΚΟ»



**Στόχος αντι-A/B IgG ≤ 1/8 την ημέρα 0**

**Επιθυμητές στάθμες : Tacrolimus 6-8 ng/mL**

# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

## Επιλογή ασθενών

- **Απαραίτητη προϋπόθεση: αρχικός τίτλος  $\leq 1:128$**  (σε κάποια κέντρα αποδεκτός τίτλος  $\leq 1:256$ )

## Στόχος στον τίτλο αντισωμάτων έναντι ομάδων αίματος

- **προ Tx: IgG  $\leq 1/32$  οπωσδήποτε, ίσως καλύτερα IgG  $\leq 1/8$**
- **Στη διάρκεια των 2 πρώτων εβδομάδων μετά τη Tx: IgG  $\leq 1/16$**

## Παρακολούθηση τίτλου αντισωμάτων μετά τη Tx

- Καθημερινά στη διάρκεια της νοσηλείας
- 2-3 φορές την εβδομάδα για τον 1<sup>ο</sup> μήνα μετά τη Tx
- 1 φορά την εβδομάδα για τους μήνες 2-3 μετά τη Tx
- Μετά, 1 φορά το χρόνο

# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

**Πότε αρχίζουμε τις συνεδρίες θεραπευτικής αφαίρεσης?**

- Περί τις 2 εβδομάδες πριν τη μεταμόσχευση γίνεται μέτρηση του τίτλου των αντισωμάτων και αναλόγως προγραμματίζουμε την έναρξη των συνεδριών

**Πόσες συνεδρίες θεραπευτικής αφαίρεσης θα απαιτηθούν πριν τη Tx?**

- Ανάλογα με τον αρχικό τίτλο των αντισωμάτων και
- Ανάλογα με τον ρυθμό παραγωγής και rebound των αντισωμάτων

**Πόσες συνεδρίες θεραπευτικής αφαίρεσης θα απαιτηθούν μετά τη Tx?**

- Ανάλογα με τον τίτλο των αντισωμάτων

**Κάθε συνεδρία μειώνει τον τίτλο κατά 1 αραιώση**  
πχ. 1:64 → 1: 32 → 1: 16 → 1: 8

# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

## Therapeutic Apheresis Guidelines

- Όγκος ανά συνεδρία: 1-1.5 όγκος πλάσματος
- Υγρό αναπλήρωσης: διάλυμα λευκωματίνης 5%, συνδυασμός λευκωματίνη-φυσιολογικός ορός, FFP (ομάδας αίματος συμβατής με το δότη και το λήπτη)
- Συχνότητα: καθημερινά ή μέρα παρά μέρα
- Αριθμός συνεδριών: ανάλογος του τίτλου των αντισωμάτων  
Απαιτούμενος τίτλος αντισωμάτων προ T<sub>H</sub> IgG ≤ 1/8

# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

## Plasma or Platelet Transfusion Options for ABOi-KT Patients

Recipient	Donor	Plasma and platelets			
		1 <sup>st</sup>	2 <sup>nd</sup>	3 <sup>rd</sup>	4 <sup>th</sup> *
O	A	A		B	
O	B	B		A	O
O	AB	AB	A		O
A	O	A	AB		O
B	O	B	AB		O
AB	O	AB	A		O
A	B	AB	A		O
B	A	AB	B		O
A	AB	AB		B	O
B	AB	AB		A	O
AB	A	AB		B	O
AB	B	AB	B	A	O

\*Issue low titer (< 50) if other than 1<sup>st</sup> choice is provided (UAB)

*Williams et al. Quick Guide to transfusion Medicine. AACCC 2014*

## ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

- Η θεραπευτική αφαίρεση είναι απαραίτητη στην προετοιμασία για ΑΒΟ ασύμβατη Τx
- Μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο οξείας απόρριψης αντισωματικού τύπου μετά τη Τx
- Στο μέλλον τα πρωτόκολλα απευασθητοποίησης ενδέχεται να περιλαμβάνουν μόνο θεραπευτική αφαίρεση σε συνδυασμό με IVIG χωρίς θεραπείες για εξάλειψη Β-λεμφοκυττάρων

**Μπορεί να γίνει ABO-ασύμβατη  
μεταμόσχευση χωρίς θεραπευτική  
αφαίρεση?**

Καταρχήν

**ΝΑΙ**

εφόσον ο τίτλος αντισωμάτων είναι χαμηλός



## Μπορεί να γίνει **ABO-ασύμβατη** **μεταμόσχευση χωρίς θεραπευτική** **αφαίρεση?**

- ❖ Ζώντες δότες με ομάδα αίματος **A2** μπορούν να μεταμοσχευτούν με ασφάλεια σε λήπτες με ομάδα αίματος B ή O ((εφόσον βέβαια ο τίτλος αντι-A αντισωμάτων πριν τη μεταμόσχευση είναι χαμηλός) **χωρίς** τη χρήση πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης
- ❖ Μοσχεύματα από αποβιώσαντες δότες με ομάδα αίματος A2 δίδονται σε επιλεγμένους ασθενείς με ομάδα αίματος B ή O (OPTN, UNOS)

*American Journal of Transplantation* 2014; 14: 2807–2813  
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2014 The American Society of Transplantation  
and the American Society of Transplant Surgeons

---

doi: 10.1111/ajt.12920

# **ABO Incompatible Renal Transplantation Without Antibody Removal Using Conventional Immunosuppression Alone**

Masterson R et al. Am J Transplant 2014

- ✓ Royal Melbourne Hospital
- ✓ 20 ABOi μεταμοσχεύσεις
- ✓ τίτλοι Abs έναντι ABO 1:1 έως 1:16
- ✓ θεραπεία επαγωγής: basiliximab + steroids
- ✓ θεραπεία συντήρησης: Mycophenolate + Tacrolimus + steroids
- ✓ χωρίς Rituximab

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- 100% επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων στους 36 μήνες
- Αντισωματικού τύπου οξεία απόρριψη σε 1 ασθενή
- Οξεία κυτταρική απόρριψη σε 4 ασθενείς με καλή ανταπόκριση στα στεροειδή

# Τεχνικές Αιμαφαίρεσης και Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

- ❖ Ολική πλασμαφαίρεση
- ❖ Διπλή πλασμαφαίρεση (cascade)
- ❖ Ανοσοπροσρόφηση
  - αντιγονο-ειδική
  - μη αντιγονο-ειδική

# Τεχνικές Αιμαφαίρεσης και Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

Με ποια τεχνική αιμαφαίρεσης;

- ✓ Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να δείχνουν υπεροχή μιας τεχνικής αιμαφαίρεσης (πλασμαφαίρεσης, διπλή πλασμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση) έναντι της άλλης

# Ολική Πλασμαφαίρεση και Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

## Πλεονεκτήματα

- Εύκολη
- Ταυτόχρονη απομάκρυνση αντι-A/B αντισωμάτων και αντι-HLA αντισωμάτων
- Χαμηλό κόστος

## Μειονεκτήματα

- **Μη εκλεκτική αφαίρεση αντισωμάτων:** αύξηση κινδύνου λοιμώξεων
- **Αφαίρεση παραγόντων πήξεως:** αύξηση κινδύνου αιμορραγίας
- **Απαραίτητη η χρήση FFP** – κίνδυνος λοιμώξεων και αλλεργικών αντιδράσεων

# Διπλή Πλασμαφαίρεση και Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

## Πλεονεκτήματα

- **Εκλεκτική απομάκρυνση υψηλού MB κλασμάτων του πλάσματος**
- Ταυτόχρονη απομάκρυνση αντι-A/B αντισωμάτων και αντι-HLA αντισωμάτων
- Μικρότερη απώλεια αλβουμίνης  
**Μικρότερος απαιτούμενος όγκος υγρού αναπλήρωσης**  
Δεν χρειάζεται υποκατάσταση με FFP

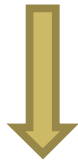
## Μειονεκτήματα

- Απομάκρυνση κάποιων ουσιών του πλάσματος
- Χαμηλή βιοσυμβατότητα φίλτρου cascade

# Ανοσοπροσρόφηση και Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

Αντιγονο-ειδική



Φίλτρο Glycosorb<sup>®</sup>

Στήλη από υδατάνθρακα χαμηλού ΜΒ με αντιγόνα Α ή Β συνδεδεμένα σε βάση από σεφαρόζη → Εκλεκτική αφαίρεση των αντι-Α ή αντι-Β αντισωμάτων

Μη αντιγονο-ειδική



Φίλτρο Immunosorba<sup>®</sup>  
/ Immisorba<sup>®</sup>

Στήλη από σταφυλοκοκκική πρωτεΐνη Α συνδεδεμένη σε βάση από σεφαρόζη → αφαίρεση των IgG ανοσοσφαιρινών



# Ανοσοπροσρόφηση και Ασύμβατη Μεταμόσχευση Νεφρού

---

## Πλεονεκτήματα

- Εκλεκτική απομάκρυνση αντι-A/B αντισωμάτων
- Δεν απομακρύνονται παράγοντες πήξης
- Δε χρειάζεται υγρό υποκατάστασης

## Μειονεκτήματα

- Υψηλό κόστος

## ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

	Πλασμαφαίρεση	Cascade	Ανοσοπροσρόφηση (Glycosorb)
% αφαίρεση αντισωμάτων/ συνεδρία	40-50%	60-70%	80%

# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

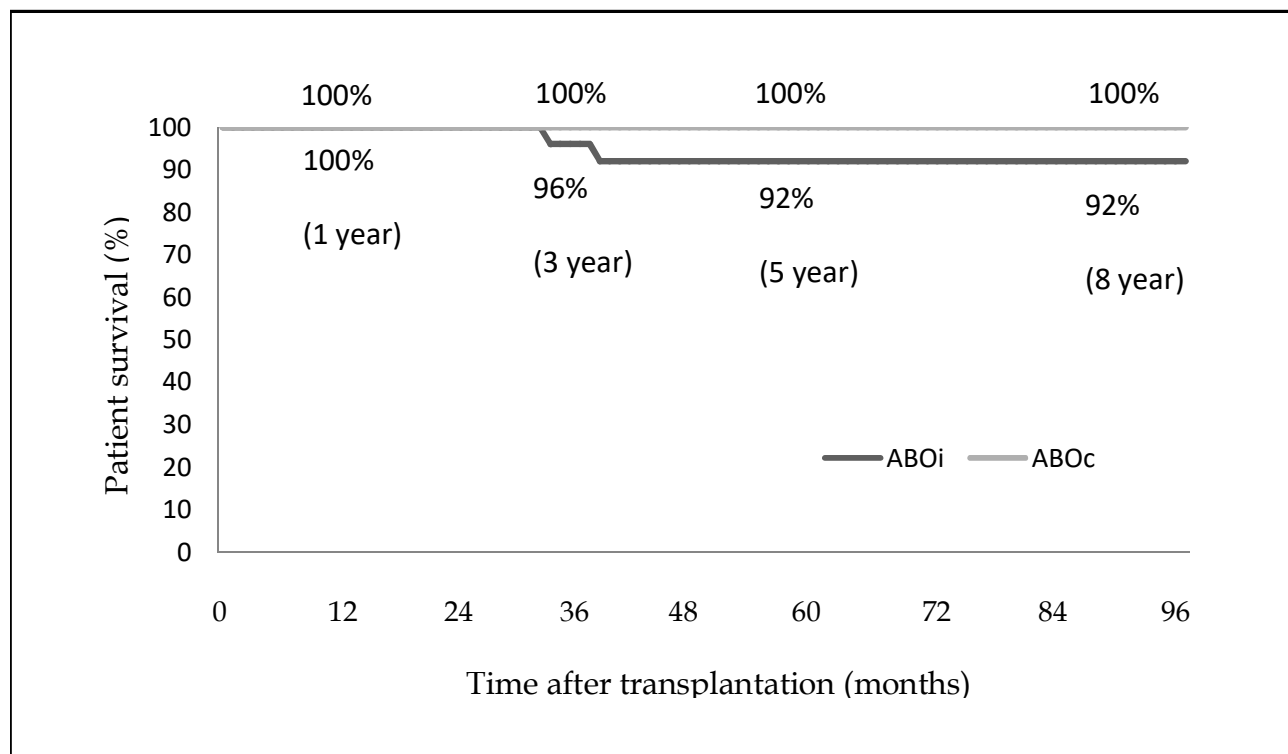
Outcomes of post-ABO-incompatible kidney transplantation

Centre	Follow-up (years)	Patient survival (%)	Graft survival (%)	Graft function	Rejection (%)
Johns Hopkins <sup>26</sup>	5	95	89 (death-censored)	Creatinine clearance 61.2 ml/min (mean 29.1 months post-transplant)	AMR: <15
Mayo Clinic <sup>27</sup>	2	96 [A] and 91 [B]	87 [A] and 82 [B] (death-censored)	1.6 mg/dl [A] and 1.4 mg/dl [B]	AMR: 30 [A] and 18 [B]
Tokyo Women's Medical University <sup>28</sup>	5	100 [A and B]	90.3 [A] and 100 [B] (death-censored)	1.38 mg/dl [A] and 1.33 mg/dl [B]	AMR: 15.9 [A] and 4 [B]
Swedish Group <sup>29</sup>	3	100	86.7 (death-censored)	132 mmol/l	AMR: 0 (ACR: 6.7)
Melbourne Group <sup>30</sup>	2.2	100	100	Creatinine 131 mmol/l	AMR: 5.4 (ACR: 16)

AMR, Antibody-mediated rejection; ACR, acute cellular rejection.

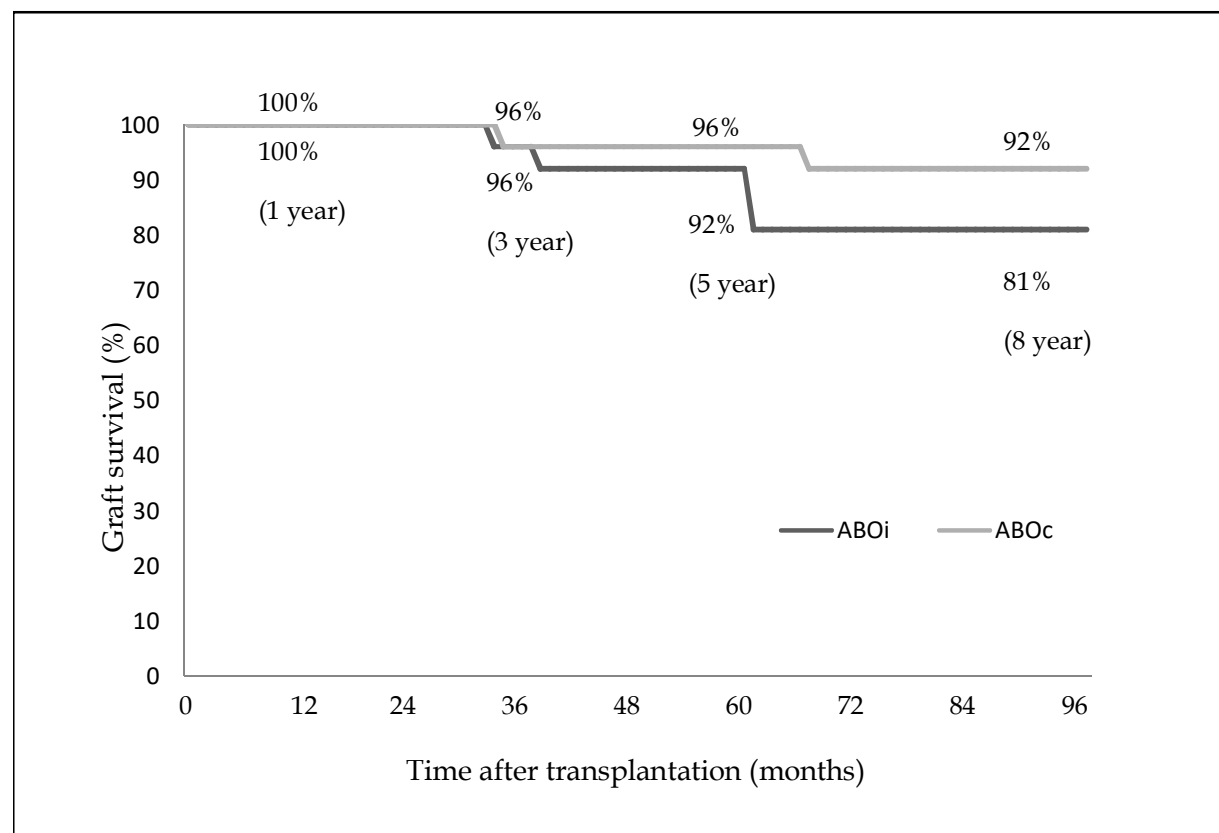
# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΟ Γ.Ν.Α «ΛΑΪΚΟ»

## Επιβίωση ασθενούς (Kaplan-Meier)



# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ ΝΕΦΡΟΥ ΣΤΟ Γ.Ν.Α «ΛΑΪΚΟ»

## Επιβίωση μοσχεύματος (Kaplan-Meier)



*Melexopoulou et al. World J Transplant 2015;5(4):329-337*

# ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes A Meta-Analysis

Annelies E. de Weerd  and Michiel G.H. Betjes

- ✓ 26 μονοκεντρικές μελέτες
- ✓ 1346 λήπτες ABOi νεφρικού μοσχεύματος vs. 4943

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- **κατώτερη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων τον 1<sup>ο</sup> χρόνο μετά τη Tx**
- επιβίωση μοσχεύματος (uncensored) τον 1<sup>ο</sup> χρόνο: 96 vs. 98% ([RR] 0.97, 95% CI 0.96-0.98)
- **Μετά τον 1<sup>ο</sup> χρόνο καμία διαφορά στην επιβίωση μοσχεύματος**
- επιβίωση ασθενών τον 1<sup>ο</sup> χρόνο: 98 vs. 99%
- περισσότεροι θάνατοι από λοιμώξεις σε ABOi (49 vs. 13%)
- Αντισωματικού τύπου οξεία απόρριψη πιο συχνή σε ABOi (ABMR; RR 3.9, 95% CI 2.1-7.3)
- Αιμορραγικές επιπλοκές πιο συχνές σε ABOi

de Weerd AE, Betjes MGH. Clin J Am Soc Nephrol 2018

---

## Η ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΛΗΠΤΩΝ

- Προσχηματισμένα αντι-HLA αντισώματα σε υψηλό τίτλο (PRA's) ή / και αντισώματα με ειδικότητα έναντι αντιγόνων του δότη (DSA)



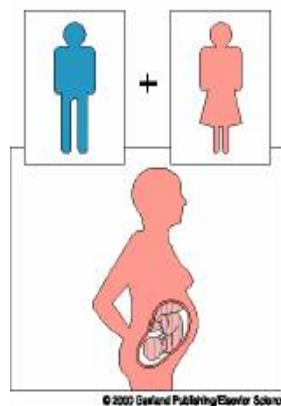
**ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ  
(DESENSITIZATION)**

# ΠΡΟΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ αντι-ΗΛΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

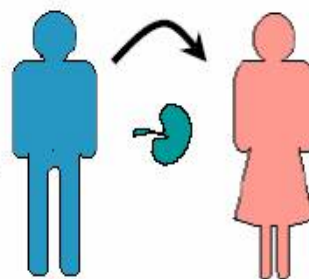
**Ευαισθητοποιημένοι ασθενείς: PRAs > 20%**

**Υπερευαισθητοποιημένοι ασθενείς: PRAs > 70% (65-80%)**

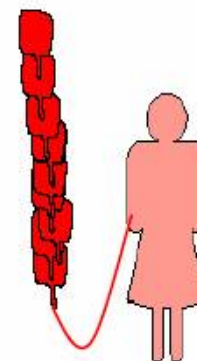
Figure 12.14



**Κύηση**



**Προηγούμενη Τχ**



**Μεταγγίσεις**



# ASFA GUIDELINES 2016

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Renal transplantation, ABO compatible	TPE/IA TPE/IA TPE/IA	Antibody mediated rejection Desensitization, LD Desensitization, DD	I I III	1B 1B 2C
Renal transplantation, ABO incompatible	TPE/IA TPE/IA TPE/IA	Desensitization, LD Antibody mediated rejection A <sub>2</sub> /A <sub>2</sub> B into B, DD	I II IV	1B 1B 1B
Focal segmental glomerulosclerosis	TPE	Recurrent in transplanted kidney	I	1B
Thrombotic microangiopathy, drug associated	TPE	Calcineurin inhibitors	III	2C

## ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ (DESENSITIZATION)


- ✓ Απομάκρυνση των προσχηματισμένων αντισωμάτων στο λήπτη (↑ PRA's ή DSA)
- ✓ Μετατροπή ενός αρχικά θετικού crossmatch (CDC ή flow) σε αρνητικό
- ✓ Αποφυγή υπεροξείας/οξείας απόρριψης

# ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ (DESENSITIZATION)

Θεραπευτικά πρωτόκολλα



Θεραπευτική  
πλασμαφαίρεση



IVIg, Rituximab,  
rATG, alemtuzumab  
MMF, Tacrolimus

- ✓ Στόχος της ΤΡΕ είναι η αφαίρεση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων, ενώ με τις υπόλοιπες θεραπείες καταστέλλεται η παραγωγή τους

# ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Με ποια τεχνική αιμαφαίρεσης;

- ✓ Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να δείχνουν υπεροχή της μιας τεχνικής αιμαφαίρεσης -πλασμαφαίρεση (PP), διπλή πλασμαφαίρεση (DFPP) ή ανοσοπροσρόφηση (IA)- έναντι της άλλης

# ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

## Therapeutic Apheresis Guidelines

- Έναρξη ανοσοκαταστολής πριν αρχίσουν οι PP ή IA
- Όγκος ανά συνεδρία: 1-1.5 όγκος πλάσματος
- Υγρό αναπλήρωσης: διάλυμα λευκωματίνης, FFP
- Συχνότητα: καθημερινά ή μέρα παρά μέρα

# ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

## Therapeutic Apheresis Guidelines

- Αριθμός συνεδριών **προ Τχ**: ανάλογος του τίτλου των αντισωμάτων-μέχρι επίτευξης αρνητικού crossmatch
  
- Αριθμός συνεδριών **μετά Τχ**: minimum 3 συνεδρίες TPE και επιπλέον συνεδρίες ανάλογα με
  - τον κίνδυνο AMR,
  - τον τίτλο DSAs, και βεβαίως
  - αν εμφανιστεί AMR

## ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΧΩΡΙΣ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΡΕ

- Ίσως σε περιπτώσεις με χαμηλό τίτλο ( $< 1:4$ ) θετικό T cell CDC crossmatch να υπάρχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα μόνο με χρήση IVIG (high or low dose) ή/και Rituximab
- Ωστόσο, φαίνεται να αυξάνεται ακόμη περισσότερο ο κίνδυνος οξείας απόρριψης

## ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΧΩΡΙΣ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΡΕ

- ✓ Αναδρομική μελέτη, σύγκριση 3 πρωτοκόλλων απευαισθητοποίησης
- ✓ Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος από ζώντα δότη με (+) T-cell CDC CX
- ✓ PP, low-dose IVIG, anti-CD20 antibody (n = 32)
- ✓ high-dose IVIG (n = 13)
- ✓ PP, low-dose IVIG, anti-CD20 antibody και rATG προ Tx σε συνδυασμό με DSA monitoring μετά Tx (n = 16)

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Η επίτευξη αρνητικού CX ήταν πολύ πιο πιθανή με τα πρωτόκολλα που περιελάμβαναν PP (**84** και **88%**), ενώ στην ομάδα με μόνο high-dose IVIG **38%**
- Σε περίπτωση (+) T-cell CDC CX σε **πολύ χαμηλό τίτλο < 1:4** και τα 3 πρωτόκολλα εξίσου αποτελεσματικά για την απευαισθητοποίηση
- Για πιο υψηλούς τίτλους απαραίτητες οι πλασμαφαιρέσεις
- Ποσοστά ABMR **80%** στην ομάδα με μόνο high-dose IVIG έναντι **37** και **29%**



# ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΑΠΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

**Πρωτίστως για ασθενή με υποψήφιο ζώντα δότη**

**Για Mtx από αποβιώσαντες δότες: πολύ επιλεκτικά**

Desensitization, DD	III	2C
---------------------	-----	----

Rebound αντισωμάτων

Μεγάλος χρόνος αναμονής

Ισχυρή ανοσοκαταστολή

Υψηλά ποσοστά απόρριψης

Υψηλό κόστος

# ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ (+) CROSSMATCH ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΡΕ

. Selected case series of crossmatch positive kidney transplants facilitated by therapeutic apheresis

First and last authors	No. patients; crossmatch status	Pretransplant desensitization protocol	Induction and immediate posttransplant immune suppression	Follow-up	Graft survival (except as noted)
Higgins and Hendry (16)	13; Flow or CDC+	Immunoadsorption (immediately prior to surgery only)	Thymo Cyclophosphamide followed by azathioprine Cyclosporine steroids	26 months	53.8%
Sonnenday and Montgomery (17)	18; Flow or CDC+	PP, 1–6 (until crossmatch negative) IVIg MMF, and Tacro	Daclizumab PP/IVIg MMF + Tacro	17.3 months	94.4%
Montgomery and Zachary (18)	80; Flow or CDC+	Ritux, Tacro, MMF, alternate day PP/IVIg, ±splenectomy	PP/IVIg Daclizumab Tacro, MMF, and steroids	NA	NA
Stegall and DeGoey (19)	60; CDC+	Three groups (n): 1. PP + IVIg + Ritux (32) 2. high-dose IVIg (13) 3. PP + IVIg + Ritux + Thymo + DSA monitoring and PP/IVIg for + crossmatch (16)	Thymo + MMF + Tacro + steroids	1 year	82%
Magee and Tullius (20)	29; CDC+	PP (50–60 ml/kg volume), 2 to 12 sessions based upon CDC titer IVIg (10 g) after PP MMF, Tacro, Ritux	Thymo or basiliximab PP (variable) + IVIg (10 g) Tacro, MMF, and steroids	22 months	89%
Thielke and Oberholzer (21)	57; Flow+	PP (≥1 plasma volume), 1–4 sessions the week prior to surgery IVIg (100 mg/kg) after PP Ritux (21 patients)	Thymo 1.5 mg/kg ×4 doses, alternating with PP + IVIg QOD 1 week after transplant MMF, Tacro, steroids (variable)	23 months	95% (1 year)
Haririan and Cooper (22)	41; Flow+	PP, 1–12 sessions IVIg (100 mg/kg) after PP MMF and Tacro (2 weeks)	OKT3 or Thymo, MMF, Tacro, and steroids	9 years	89.9% (1 year) 69.4% (5 yr)
Montgomery and Segev (23)	215	PP, 4 + /–4 sessions pretransplant IVIg 100 mg /kg after PP MMF, Tacro started with PP	PP, 5 ± 4 posttransplant Daclizumab or Thymo (1.5 mg/kg/day ×5) MMF, Tacro, and steroids	Up to 8 years (<3 years for ½ of the cohort)	Total patient survival: 80.6% (5 year)

PP, therapeutic apheresis; Ritux, rituximab; Tacro, tacrolimus; MMF, mycophenolate mofetil; Thymo, thymoglobulin; CDC, complement-dependent cytotoxicity; IVIg, intravenous immunoglobulin.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival

Robert A. Montgomery, M.D., D.Phil., Bonnie E. Lonze, M.D., Ph.D.,  
Karen E. King, M.D., Edward S. Kraus, M.D., Lauren M. Kucirka, Sc.M.,  
Jayme E. Locke, M.D., M.P.H., Daniel S. Warren, Ph.D.,  
Christopher E. Simpkins, M.D., M.P.H., Nabil N. Dagher, M.D.,  
Andrew L. Singer, M.D., Ph.D., Andrea A. Zachary, Ph.D.,  
and Dorry L. Segev, M.D., Ph.D.

Montgomery RA et al. N Engl J Med 2011;365:318-326

- n=215 ασθενείς, με υποψήφιο ζώντα δότη
  - ✓ μέση τιμή PRA's  $82 \pm 23\%$
  - ✓ 1/3 των ασθενών  $\geq 98\%$  PRAs
  - ✓ 80% (+) cross match (CDC, Flow cytometry CM)
  - ✓ 20% (+) Luminex CM
- Μέσος χρόνος σε AIMK:  $8.8 \pm 7.7$  έτη
- Απευαισθητοποίηση με χρήση πλασμαφαίρεσης και IVIG
- Στόχος: Επίτευξη (-) crossmatch

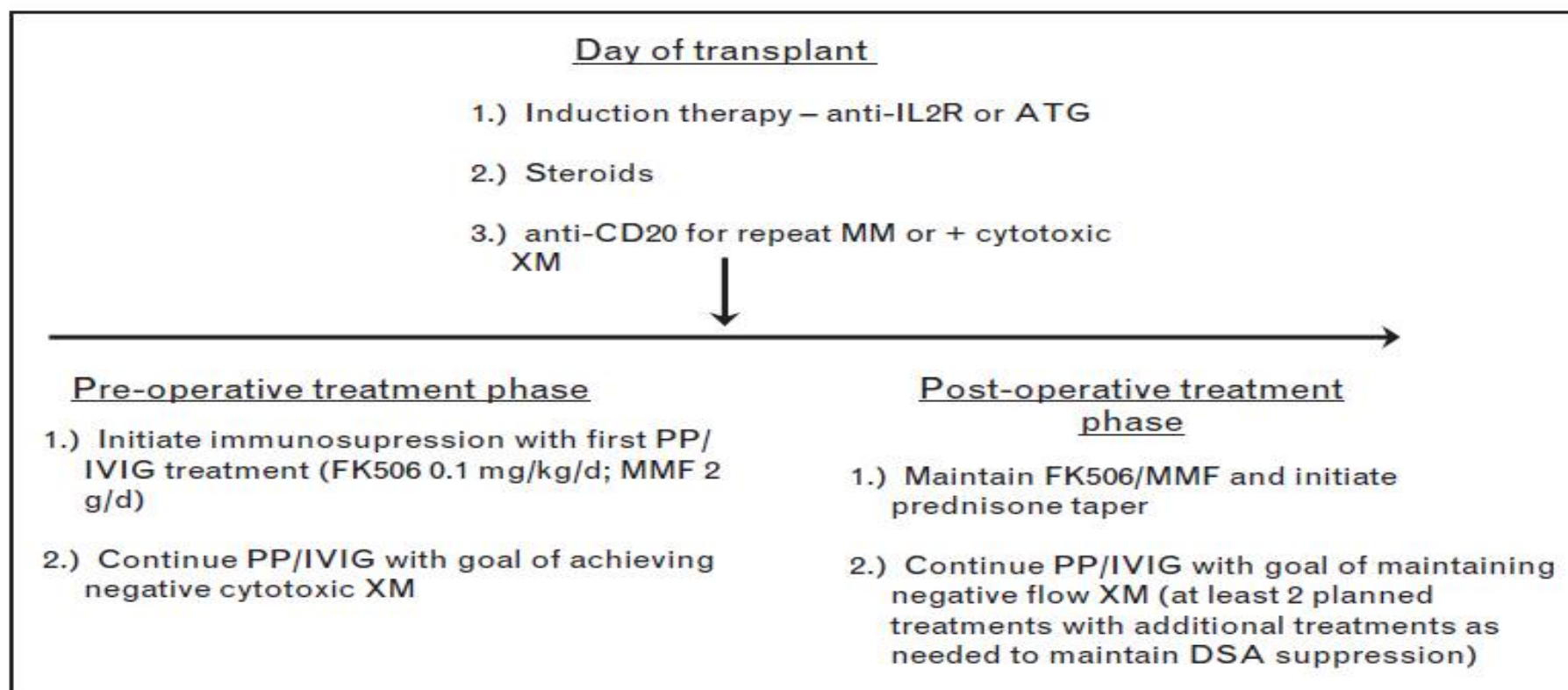
Montgomery RA et al. N Engl J Med 2011;365:318-326

✚ 8 έτη παρακολούθησης

Σύγκριση επιβίωσης των ασθενών αυτών  
με δυο ομάδες ασθενών που ήταν στο μητρώο για μεταμόσχευση και

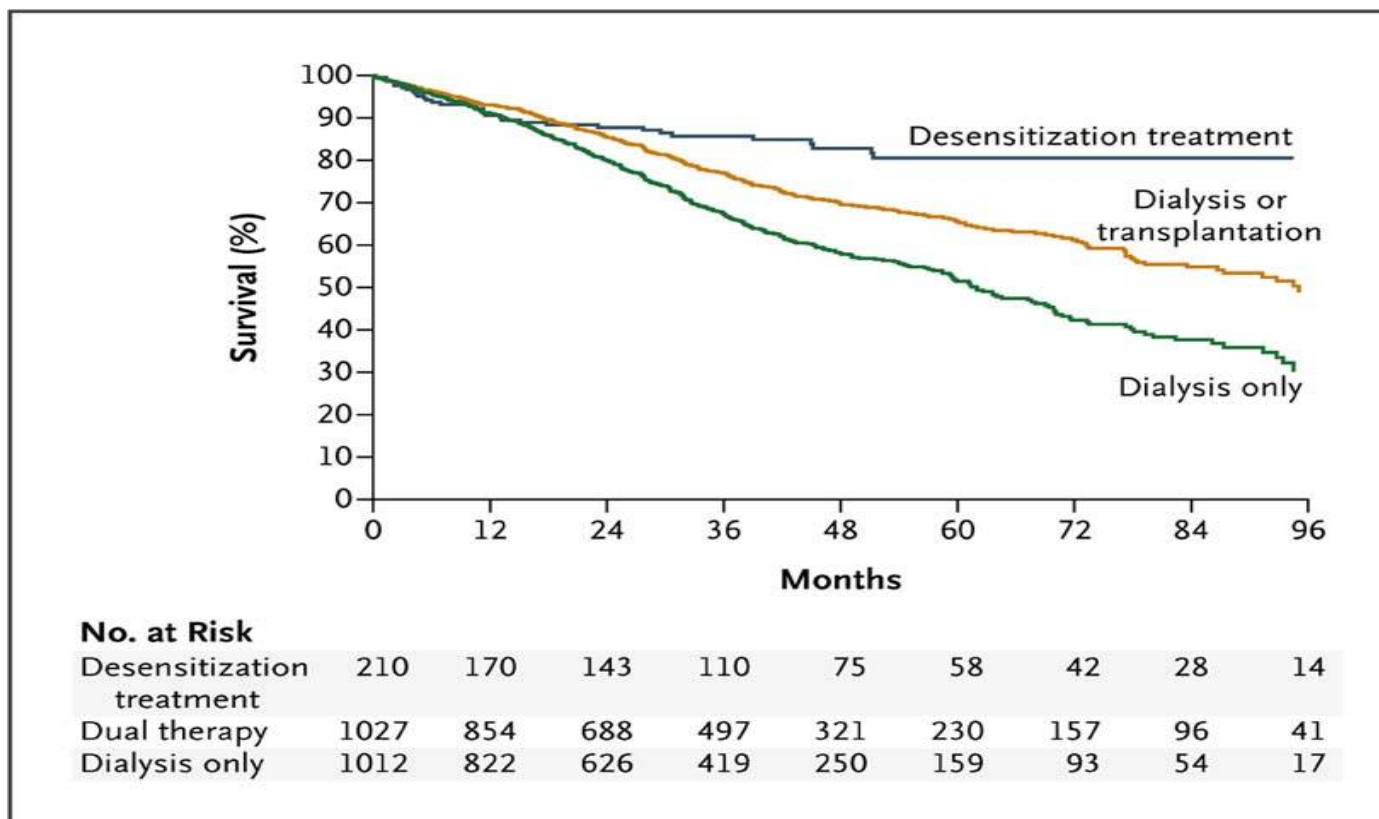
α) παρέμειναν στην αιμοκάθαρση (dialysis-only group)

β) υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μετά την ανεύρεση συμβατού δότη  
ή παρέμειναν σε αιμοκάθαρση (dialysis-or-transplantation group)



- Μέσος αριθμός συνεδριών PE: προ Tx  $4 \pm 4$ , μετά Tx  $5 \pm 4$
- 4/215 ασθενείς: μη επίτευξη (-) cross match
- Με το πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης το 98% των ασθενών (n=211) μεταμοσχεύθηκε

## Survival Benefit of Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients



Επιβίωση ασθενών στα 8 έτη για τις 3 ομάδες:

81% (Tx με απευαισθητοποίηση), 49% (αιμοκάθαρση ή συμβατή Tx), 31% (αιμοκάθαρση)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors

B.J. Orandi, X. Luo, A.B. Massie, J.M. Garonzik-Wang, B.E. Lonze, R. Ahmed,  
K.J. Van Arendonk, M.D. Stegall, S.C. Jordan, J. Oberholzer, T.B. Dunn,  
L.E. Ratner, S. Kapur, R.P. Pelletier, J.P. Roberts, M.L. Melcher, P. Singh,  
D.L. Sudan, M.P. Posner, J.M. El-Amm, R. Shapiro, M. Cooper, G.S. Lipkowitz,  
M.A. Rees, C.L. Marsh, B.R. Sankari, D.A. Gerber, P.W. Nelson, J. Wellen,  
A. Bozorgzadeh, A.O. Gaber, R.A. Montgomery, and D.L. Segev

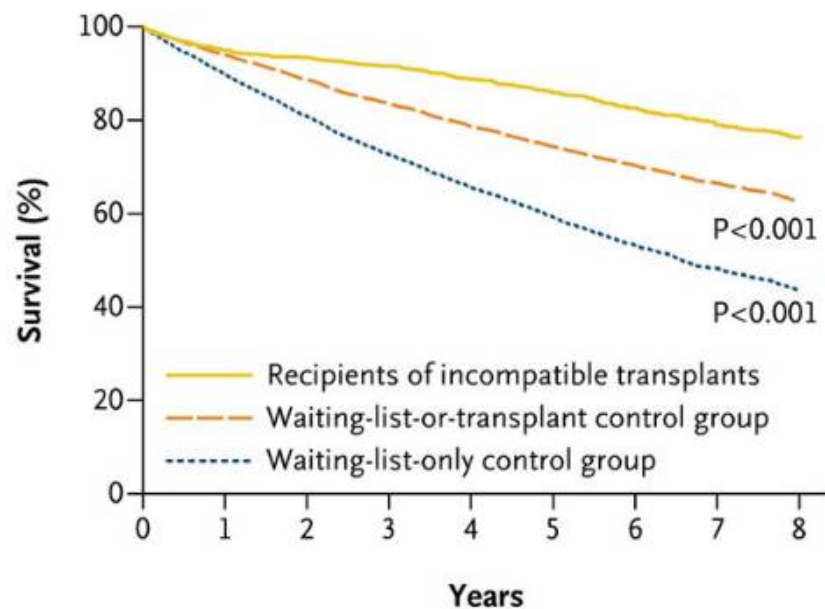
N Engl J Med 2016; 374:940-950



- Πολυκεντρική μελέτη, 22 κέντρα στην Αμερική
- 1025 ασθενείς μεταμοσχεύθηκαν από ζώντα δότη με HLA-ασυμβατότητα μετά από απευαισθητοποίηση
- κάθε κέντρο δικό του πρωτόκολλο απευαισθητοποίησης
- ~8 έτη παρακολούθησης
- Σύγκριση επιβίωσης με ασθενείς σε μητρώο αναμονής για νεφρικό μόσχευμα με παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ( 2 ομάδες control)
  - α) ασθενείς σε μητρώο αναμονής που δεν μεταμοσχεύθηκαν
  - β) ασθενείς σε μητρώο αναμονής που μεταμοσχεύθηκαν από συμβατό δότη ή παρέμειναν σε μητρώο αναμονής

*Orandi et al. N Engl J Med 2016; 374:940-950*

## Επιβίωση



### No. at Risk

Recipients of incompatible transplants	1025	958	832	584	327
Waiting-list-or-transplant control group	5125	4546	3673	2493	1414
Waiting-list-only control group	5125	4141	3024	1810	916

- 1<sup>ο</sup> έτος: 95% vs 94% vs 89.6%
- 3<sup>ο</sup> έτος: 91.7% vs 83.6% vs 72.7%
- 8<sup>ο</sup> έτος: 76.5% vs 62.9% vs 43.9%

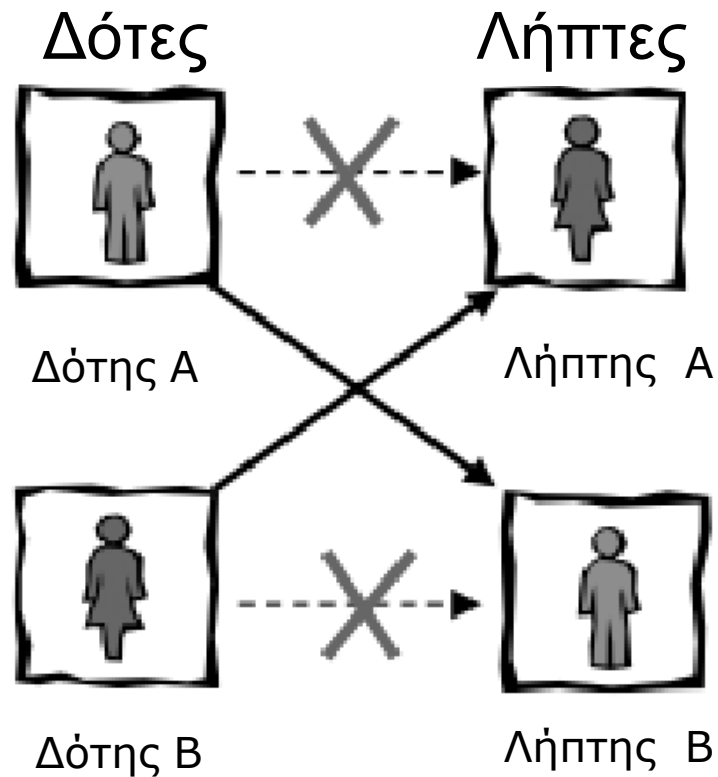
Orandi et al. *N Engl J Med* 2016; 374:940-950

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ✓ Με τη χρήση της θεραπευτικής αφαίρεσης δίδεται η δυνατότητα υπέρβασης των παραδοσιακών ανοσολογικών φραγμών και αξιοποίησης περισσότερων νεφρικών μοσχευμάτων, κυρίως από ζώντες δότες

# Προγράμματα Ανταλλαγής Δοτών (Paired donor exchange)

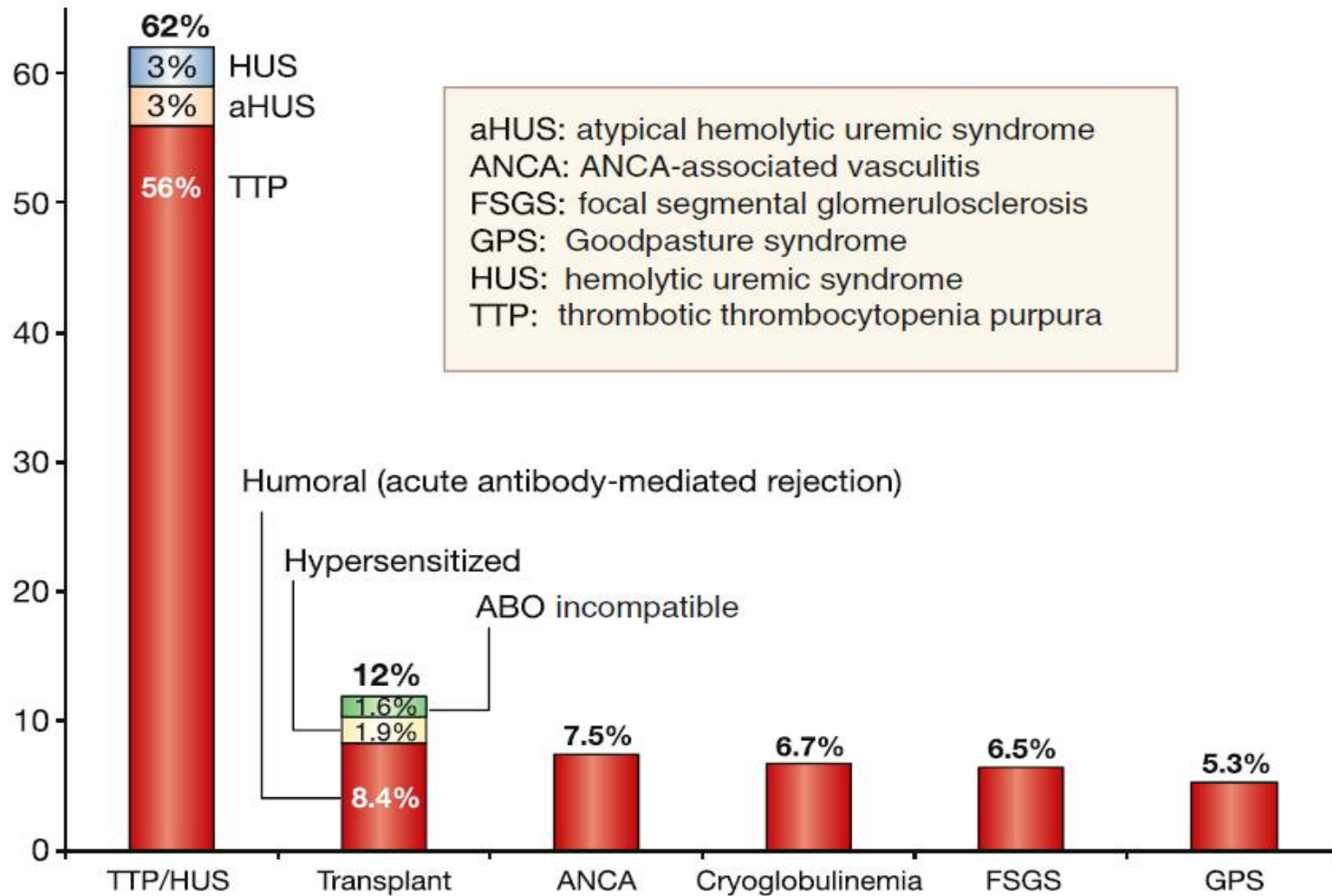
---



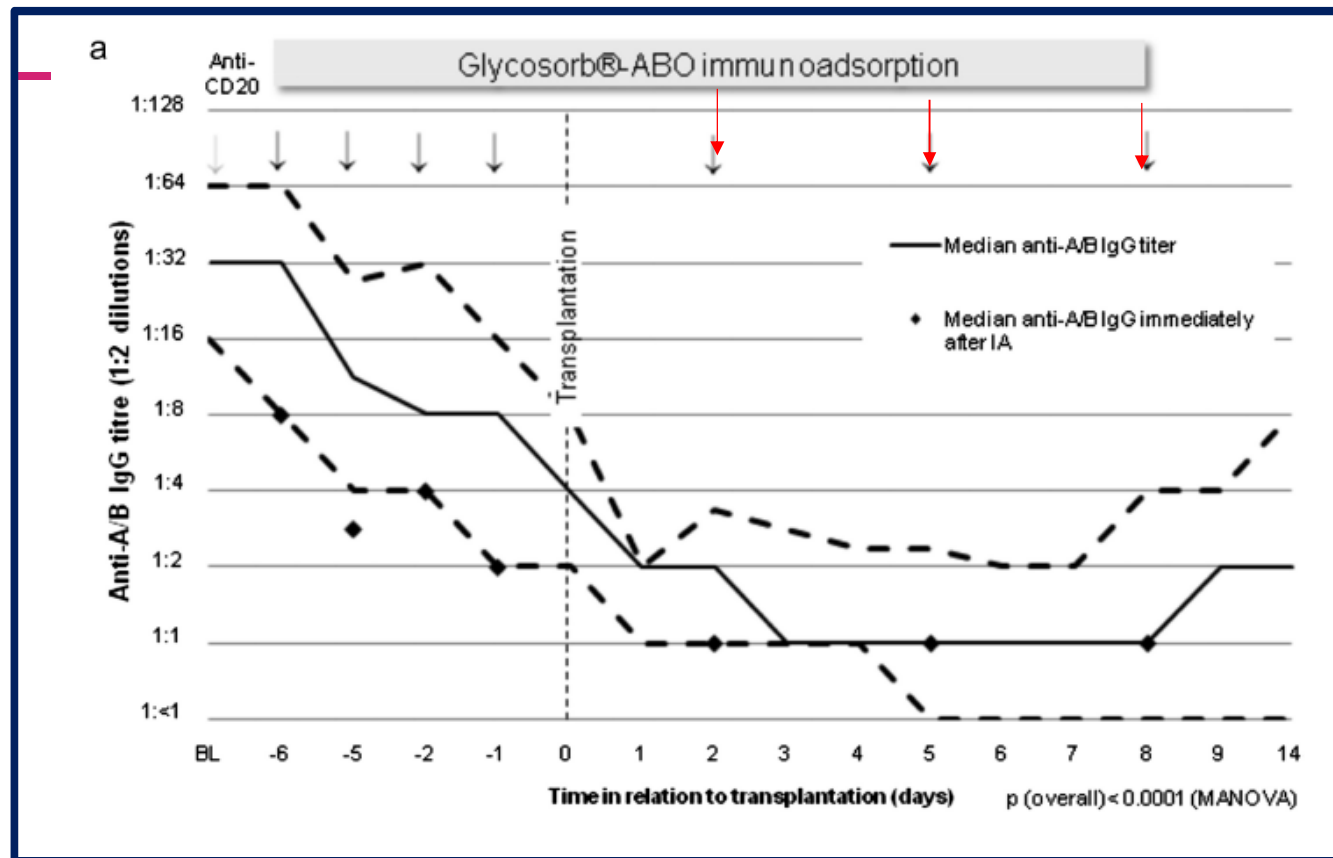
Από τον Μάιο του 2017 ξεκίνησε  
στο Γ.Ν.Α Λαϊκό πρόγραμμα  
ανταλλαγής δοτών



Σας ευχαριστώ



# ABO-Ασύμβατες Μεταμοσχεύσεις



Genberg et al. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2394-2400

# ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ

## ΓΕΝΙΚΑ

- Όταν χρησιμοποιούνται κιτρικά ως αντιπηκτικό: Υπασβεσταιμία, Μεταβολική αλκάλωση
- Όταν χρησιμοποιείται πλάσμα ως υγρό υποκατάστασης
  - Αναφυλακτικές αντιδράσεις
  - Transfusion-related acute lung injury (TRALI)
  - Κίνδυνος μετάδοσης νοσημάτων κατά την έγχυση
- Όταν χρησιμοποιείται αλβουμίνη ως υγρό υποκατάστασης
  - Υποκαλιαιμία
  - Υπασβεσταιμία
  - Ανεπάρκεια παραγόντων πήξης → αιμορραγική διάθεση
  - Ανεπάρκεια ανοσοσφαιρινών → ευπάθεια σε λοιμώξεις
  - Επιπλοκές σχετιζόμενες με λήψη ΑΜΕΑ (Υπόταση, flushing, κοιλιακό άλγος)
- Απομάκρυνση φαρμάκων

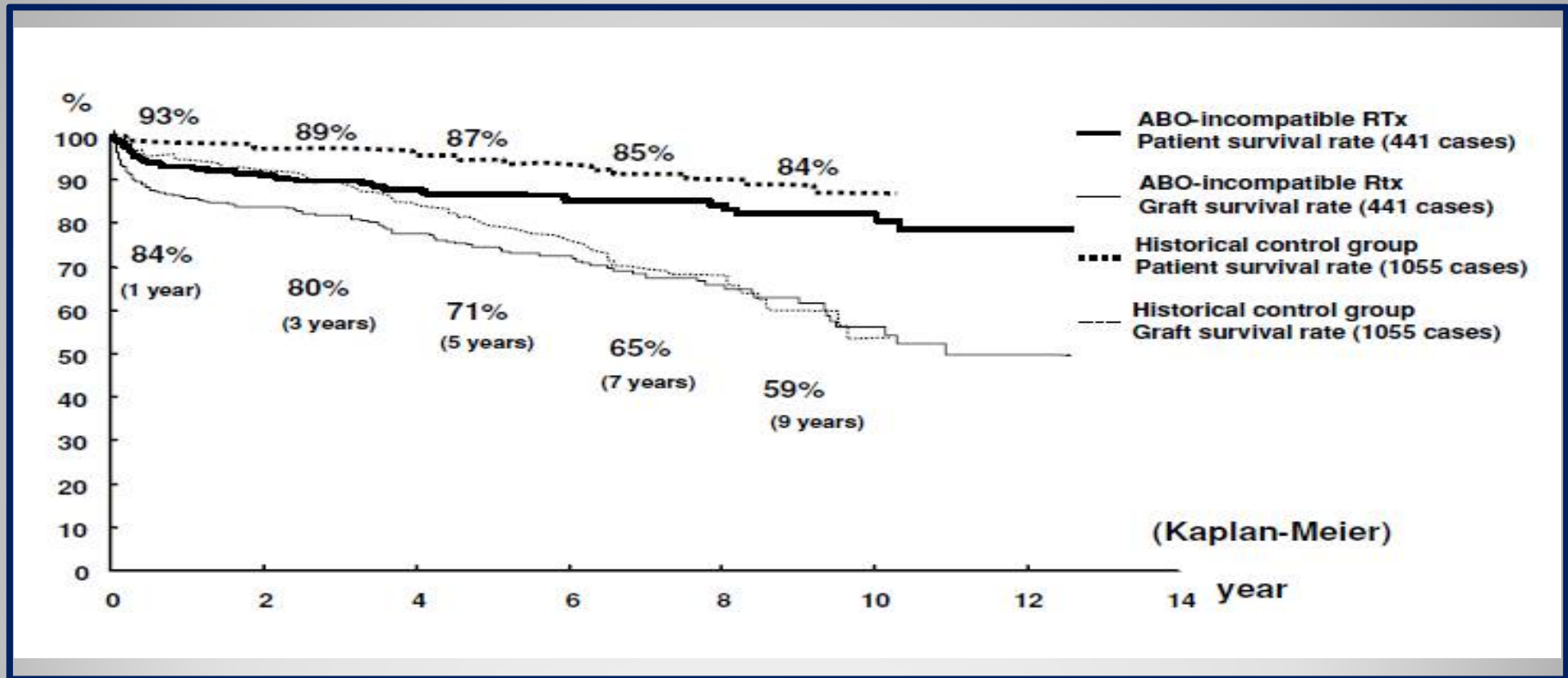


## ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΦΑΙΡΕΣΗΣ ΕΙΔΙΚΑ ΣΕ ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

- Αυξημένος κίνδυνος περιεγχειρητικών αιμορραγικών επιπλοκών
- Αυξημένη συχνότητα λεμφοκηλών
- Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της ΒΚ νεφροπάθειας

# ΑΒΟ-ΑΣΥΜΒΑΤΕΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ

Επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων σε ασύμβατη vs συμβατή ΑΒΟ Tx



## Κόστος Διαφόρων Τεχνικών Αιμαφαίρεσης

---

Μέθοδος αφαίρεσης	Όγκος πλάσματος	Κόστος/συνεδρία σε €
Ολική Πλασμαφαίρεση	1.5 PV	800-1300
Ανοσοπροσρόφηση μη αντιγονο-ειδική	1-3 PV	1300-1600
Ανοσοπροσρόφηση με Glycosorb	3 PV	3300-4500

*Teschner S et al. Tx Med 2010; 22:266-272*

## Κόστος -Αποτελεσματικότητα

---

- Κόστος **ΑΙΜΚ**:  $\approx 34.000$  € ετησίως
- Κόστος **Τx νεφρού**: 1ο έτος  $\approx 20 - 30.000$  €  
>1 έτη  $\approx 1/3$  ετήσιου κόστους ΑΙΜΚ
- Κόστος **ασύμβατης Τx νεφρού**:  
1<sup>ο</sup> έτος  $\approx$  κόστος **Τx νεφρού** και  $15-20.000$  €  
>1 έτη  $\approx 1/3$  ετήσιου κόστους ΑΙΜΚ

## ΣΧΕΣΗ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΑΜΟΝΗΣ ΣΤΟ ΜΗΤΡΩΟ ΓΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΙ PRA<sub>s</sub>

Blood type	PRA	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Blood type A	PRA = 0	1.0	1.1	1.1	1.4	1.2	1.3	1.3	1.3	1.2	1.4	1.8	1.8	2.0
	0 < PRA =< 20%	1.7	2.0	2.0	2.0	2.1	2.1	2.1	2.0	1.6	1.7	2.1	2.7	3.1
	20% < PRA =< 80%	3.3	3.1	2.9	2.8	3.0	3.2	2.6	2.8	2.9	3.0	2.8	2.5	3.0
	80% < PRA < 100%	6.2	5.2	6.4	5.6	4.6	4.7	5.1	5.1	3.9	3.8	4.9	3.2	3.4
Blood type B	PRA = 0	2.1	2.7	2.7	3.2	2.9	2.8	3.2	2.5	2.8	3.2	3.3	3.4	3.6
	0 < PRA =< 20%	3.6	3.7	4.1	4.2	4.0	4.1	3.4	3.3	3.8	3.9	3.7	4.4	5.2
	20% < PRA =< 80%	4.9	5.7	5.0	5.3	6.0	5.5	4.9	5.6	5.4	5.2	5.0	4.9	4.4
	80% < PRA < 100%	16.6	7.8	7.6	11.7	8.8	10.0	8.2	7.9	7.0	8.6	7.0	^	^
Blood type AB	PRA = 0	0.5	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	1.0	0.7	0.8	1.0	0.9	1.2
	0 < PRA =< 20%	0.9	1.1	1.1	1.0	1.3	1.3	1.4	1.1	1.1	1.0	1.1	1.8	2.6
	20% < PRA =< 80%	2.3	2.1	2.5	2.5	2.2	2.0	1.5	2.2	1.8	1.7	2.3	1.8	1.9
	80% < PRA < 100%	^	4.1	6.3	4.1	5.2	2.8	2.7	3.5	4.3	2.9	3.2	3.4	3.4
Blood type O	PRA = 0	2.0	2.2	2.3	2.4	2.4	2.4	2.4	2.7	2.8	2.9	3.6	3.7	3.8
	0 < PRA =< 20%	3.2	3.1	3.3	3.5	3.5	3.6	3.3	3.4	3.4	3.3	3.9	5.1	^
	20% < PRA =< 80%	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9	4.5	4.2	4.5	4.3	4.2	4.2	4.7	4.4
	80% < PRA < 100%	5.0	6.6	6.0	6.6	6.5	6.2	5.8	5.9	6.0	5.0	6.9	4.8	4.1