

Αύξηση της δωρεάς από ζώντες δότες νεφρού

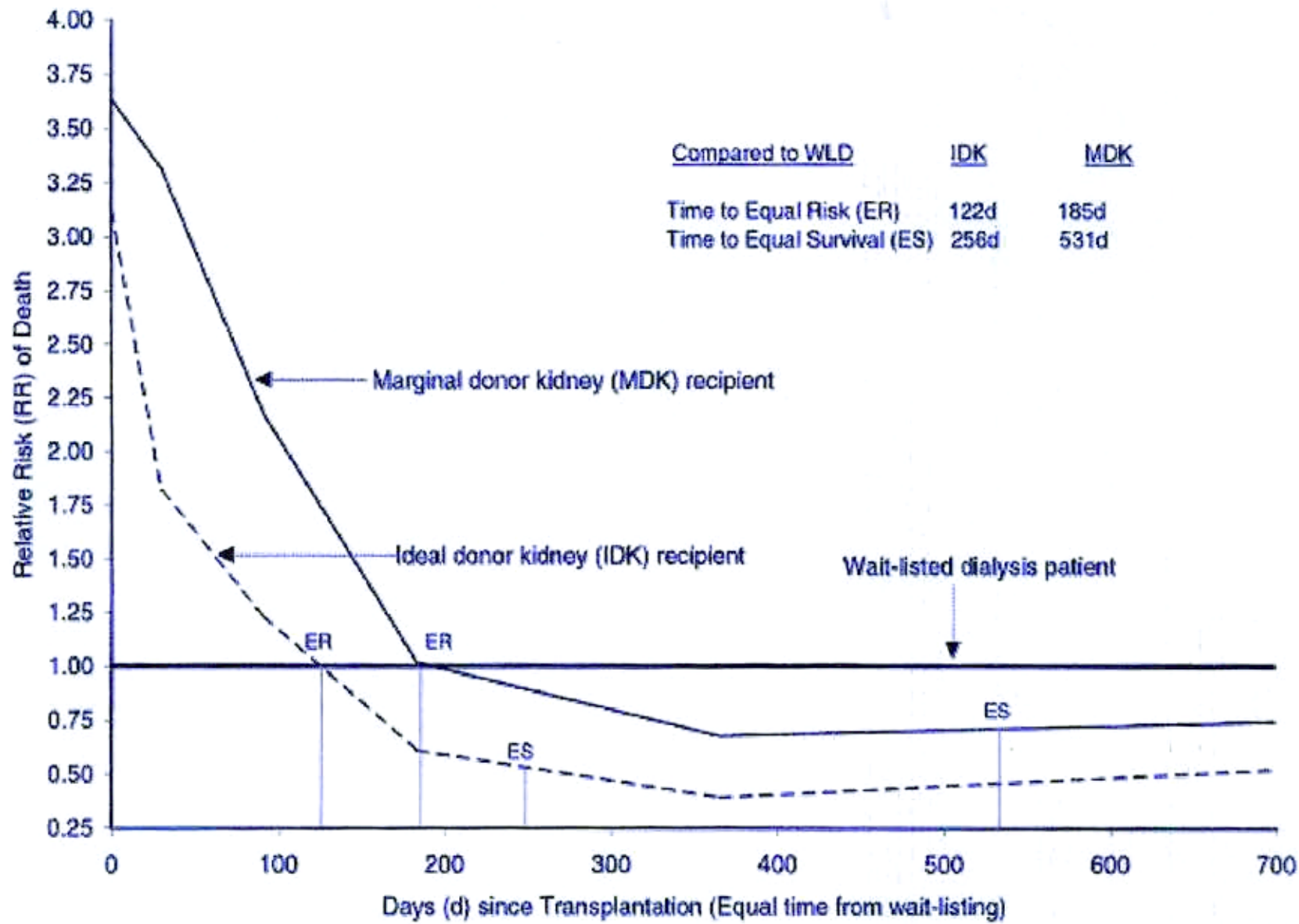
Ι.Ν.Μπολέτης

Νεφρολογική Κλινική & Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

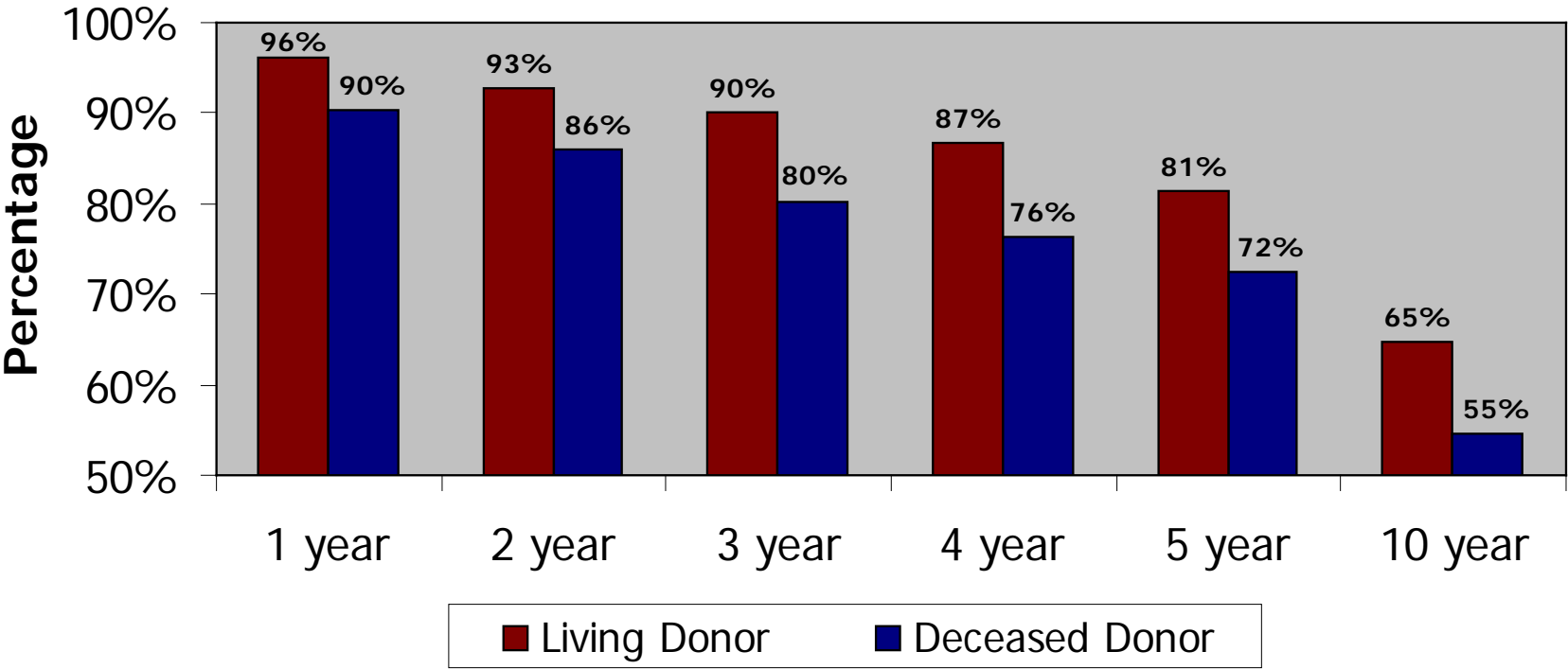
*20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
Αθήνα, 3 – 6 Μαΐου 2018*

Αναμενόμενα έτη επιβίωσης ανάλογα με την ηλικία σε ασθενείς σε κάθαρση, σε μεταμόσχευση και στο γενικό πληθυσμό

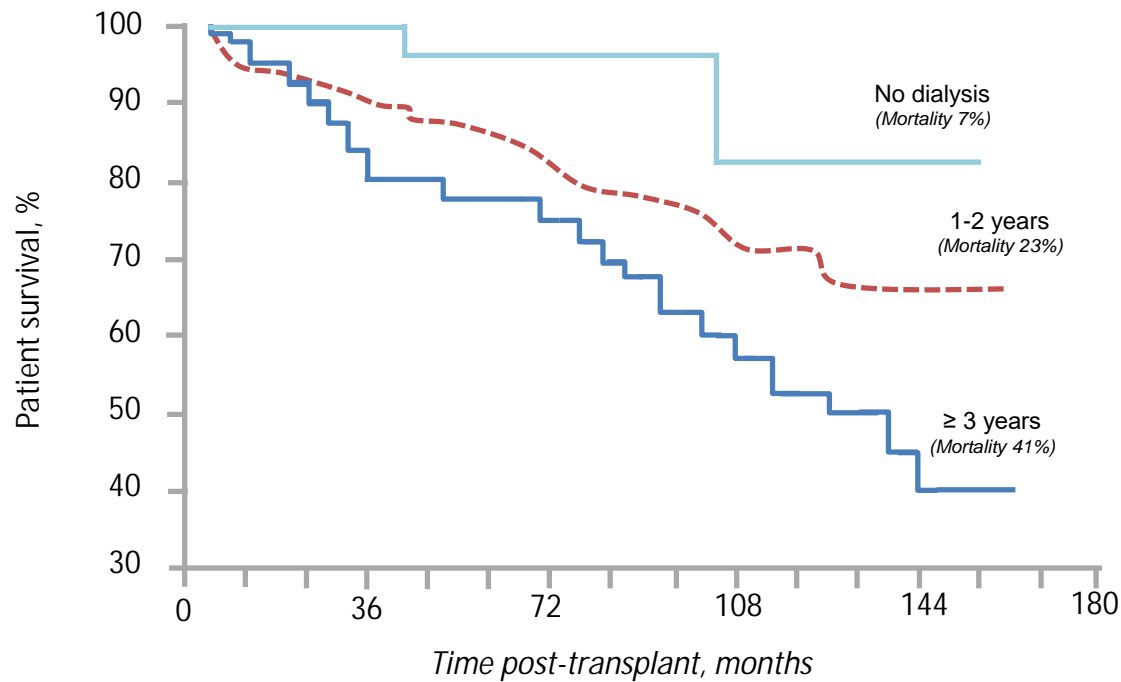
Age	ESRD patients 2013				General U.S. population 2013	
	Dialysis		Transplant		Male	Female
	Male	Female	Male	Female		
0-14	23.8	23.1	59.3	60.3	70.7	75.4
15-19	21.8	19.1	47.6	48.7	59.7	64.4
20-24	18.8	16.1	43.4	44.5	55.0	59.5
25-29	16.2	14.1	39.4	40.7	50.3	54.6
30-34	14.1	12.6	35.1	36.6	45.7	49.7
35-39	12.6	11.5	31.1	33.0	41.0	45.0
40-44	11.0	10.3	27.2	28.9	36.5	40.3
45-49	9.3	8.8	23.3	25.2	32.0	35.6
50-54	7.9	7.7	19.9	21.8	27.7	31.1
55-59	6.6	6.6	16.7	18.4	23.7	26.8
60-64	5.5	5.7	13.9	15.4	19.9	22.6
65-69	4.6	4.8	11.4	12.7	16.2	18.6
70-74	3.8	4.0	9.4	10.3	12.8	14.8
75-79	3.2	3.5	7.6 ^a	8.6 ^a	9.8	11.4
80-84	2.6	2.9			7.1	8.4
85+	2.1	2.3			3.8	4.4



Adult Kidney Graft Survival Rates 1995- 2005



Patient survival after renal transplantation: The impact of dialysis pre-transplant

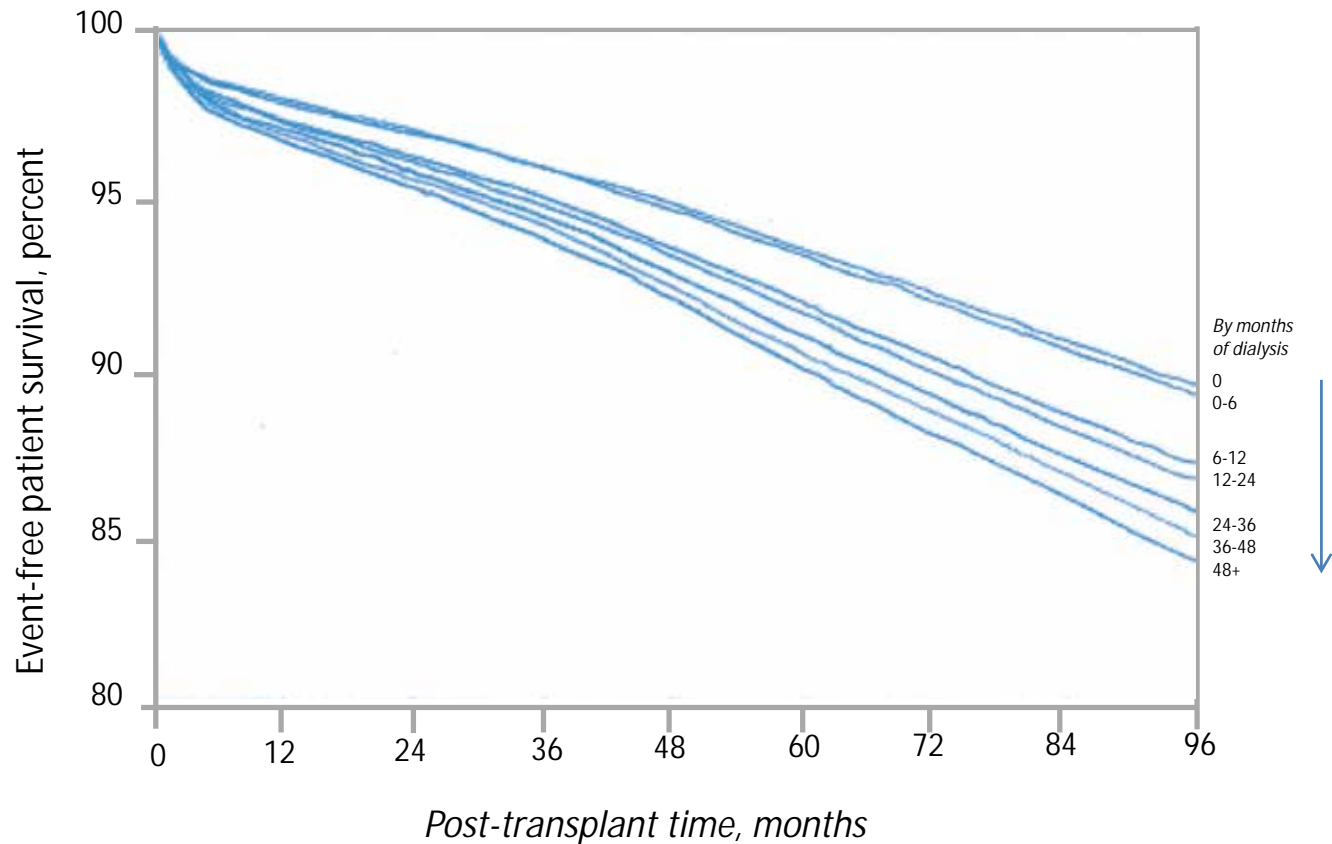


1984-1991

523 ασθ., Τχ:αποβ. δότες

Effect of waiting time on renal transplant outcome

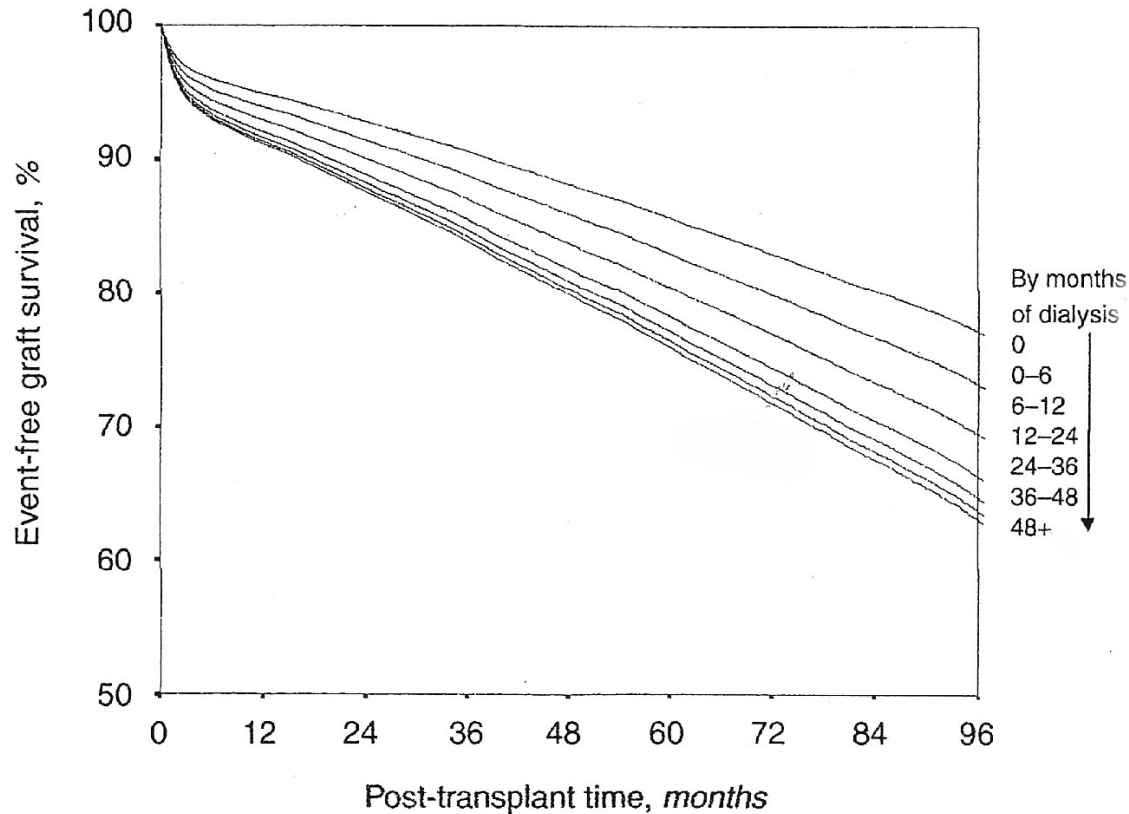
Meier-Kriesche HU et al, Kidney Int 2000;58:1311



1988 - 1997
73103 ασθ.
Tx: ZΔ/AΔ

Effect of waiting time on renal transplant outcome

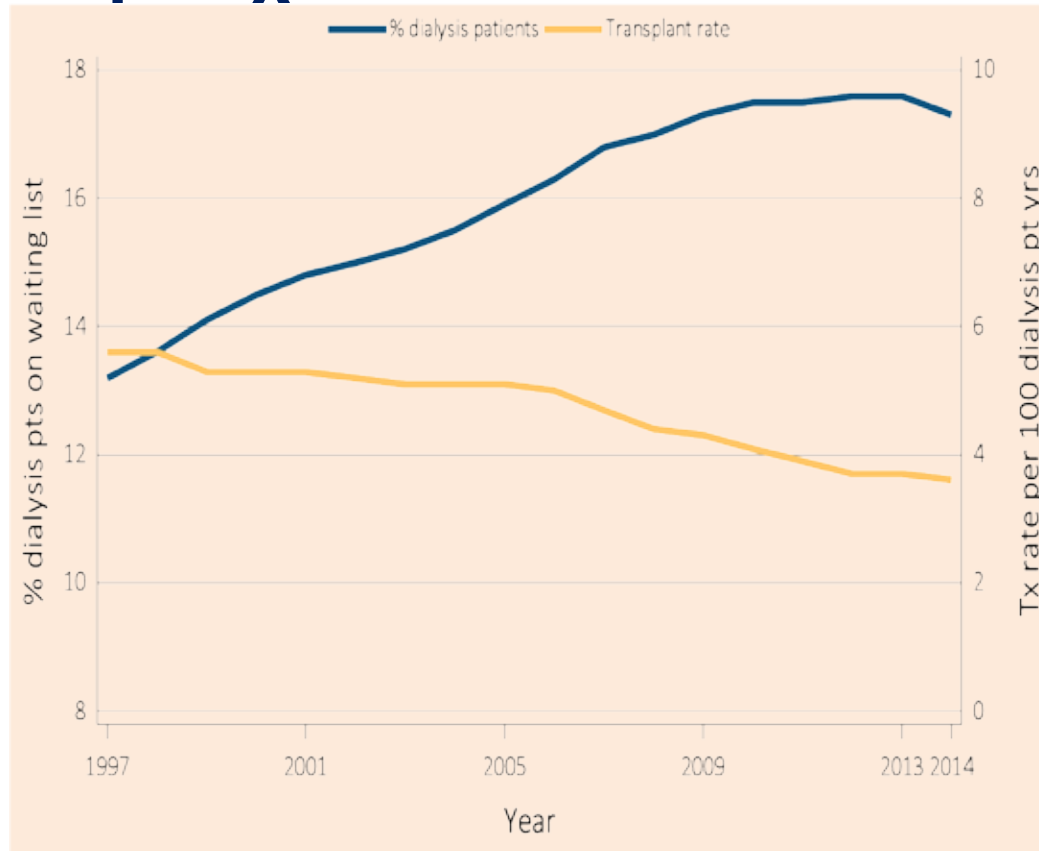
Meier-Kriesche HU et al, Kidney Int 2000;58:1311



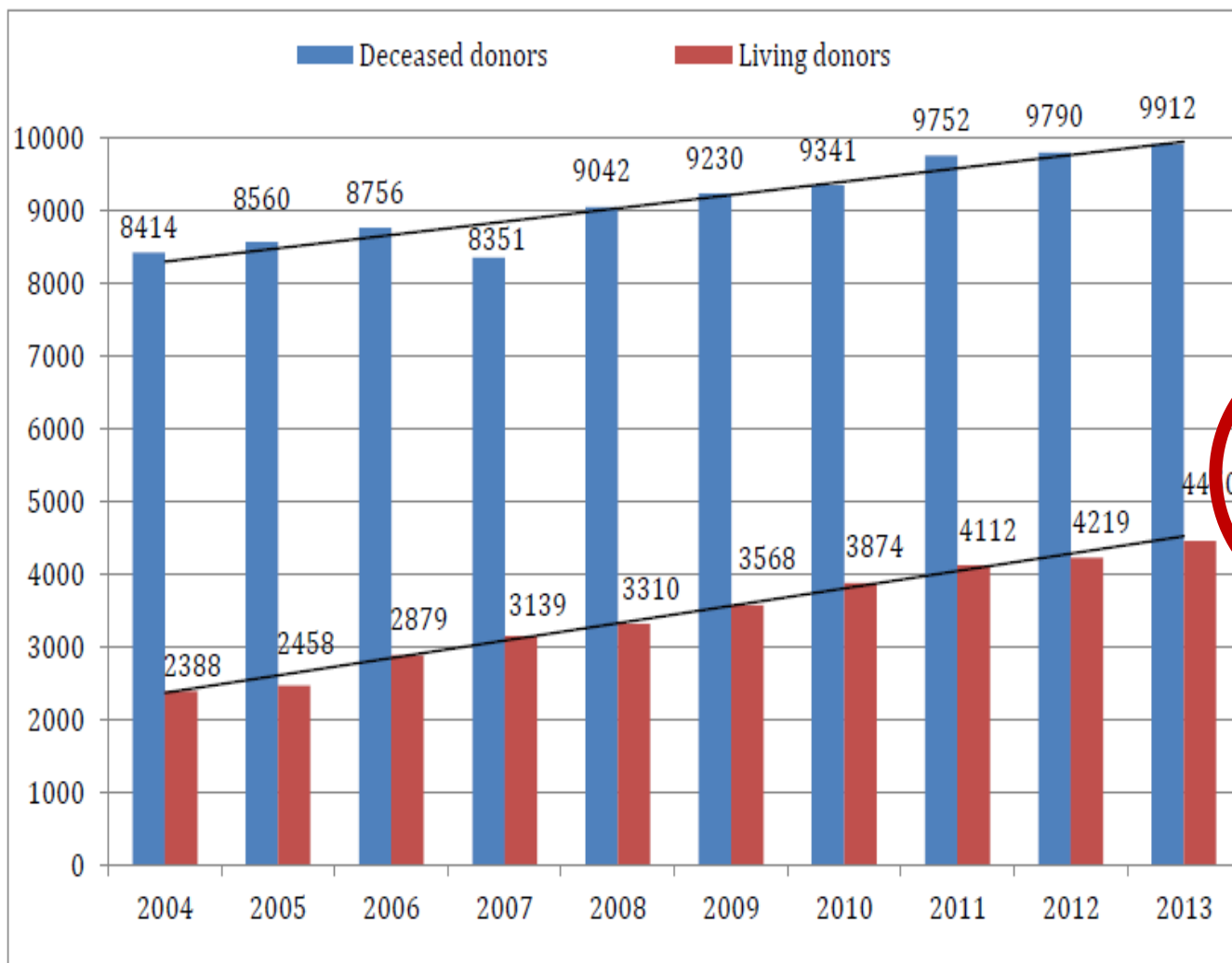
1988 - 1997
73103 ασθ.
Tx: ZΔ/AΔ

6-12 μήνες στην AIMK® - 37% απώλειας μοσχευμάτων

Ασθενείς σε μητρώο αναμονής για νεφρικό μόσχευμα και ρυθμός μεταμοσχεύσεων



Organ transplants from deceased and living donors in the EU, from 2004 to 2013 (All 28 EU Member States in 2013 are captured in this graph, even if they joined the EU after 2004. Source: Annual Transplant Newsletters 2005 to 2014)



increase in deceased donation
+ 18 %

increase in living donation
+ 86 %

→ total increase in donation:
+ 33 %

*I have a living donor who
doesn't match, what can I do?*

OPTN Kidney Paired Donation Pilot Program

Υπολογίζεται ότι περίπου 30-50% των ζευγαριών δότη / λήπτη δεν μπορούν να προχωρήσουν σε MTx νεφρού είτε λόγω ασυμβατότητας ομάδων αίματος είτε λόγω ευαισθητοποίησης (DSA's)



Αύξηση της δωρεάς νεφρικών μοσχευμάτων από ζώντες δότες

Υπερπήδηση παραδοσιακών ανοσολογικών φραγμών

- ÿ Ασυμβατότητα ομάδας αίματος μεταξύ δότη – λήπτη
- ÿ Προσηματισμένα anti-HLA αντισώματα του λήπτη έναντι του δότη
- ÿ **Διασταυρούμενη μεταμόσχευση νεφρού (kidney paired donation, KPD)**

1^η φορά το μοντέλο περιγράφηκε από τον Raparport το 1986

Raparport FT. Transplant Proc 1986; 18(3): 5–9

1^η χώρα που δημιούργησε εθνικό πρόγραμμα KPD το 1991 → Ν. Κορέα

Kwak JY et al. Transplant Proc 1999; 31: 344–345

KPD σε μεμονωμένα κέντρα → Ρουμανία, Τουρκία, Ινδία, Τσεχία

Οργανωμένα προγράμματα KPD σε εθνικό επίπεδο

Ø Ολλανδία

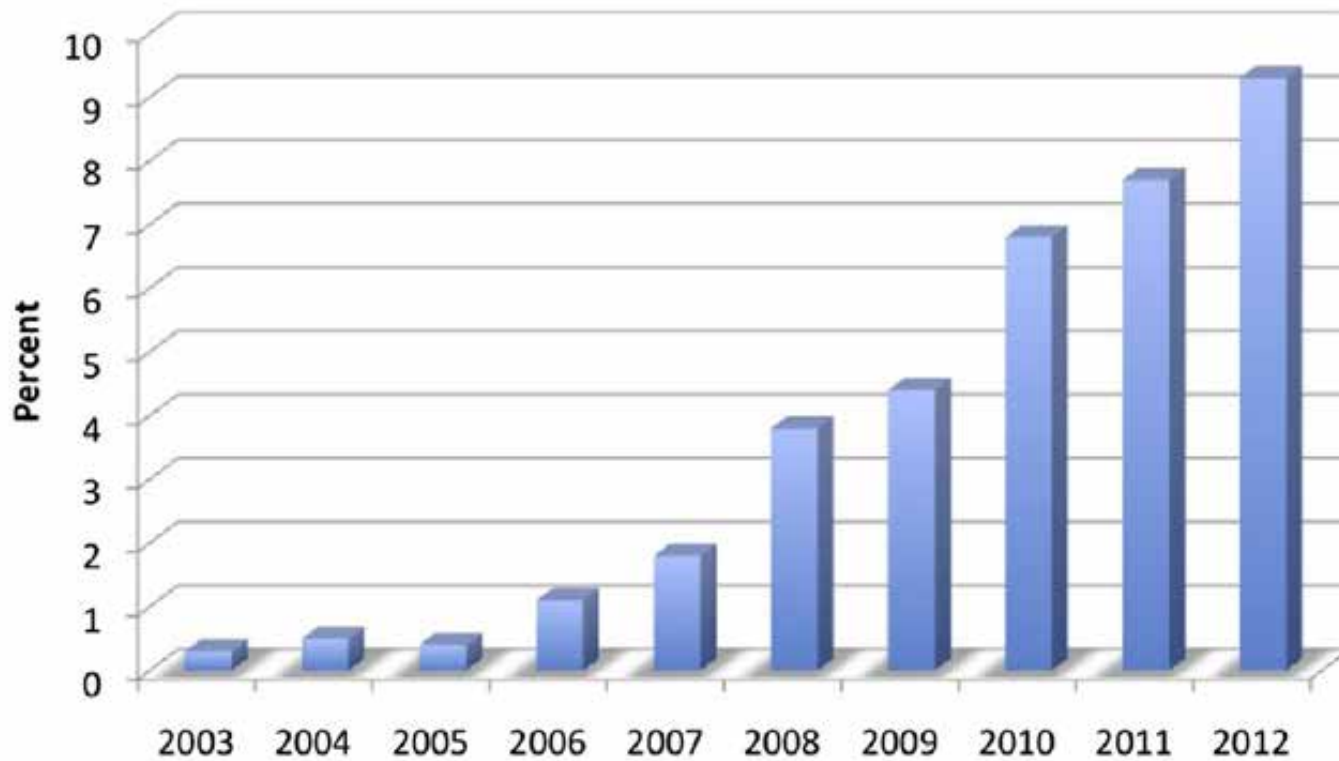
Ø Αγγλία

Ø Καναδάς

Ø Αυστραλία

Ferrari P et al. NDT 2015;30:1276-85

ΜΤχ από ζώντες δότες → ποσοστό ΜΤχ από ΚΡΔ (USA)



Percentage of living donor transplants from paired donation in the United States.

Εθνική δεξαμενή υπό την UNOS
7 ακόμα ανεξάρτητα προγράμματα ΚΡΔ
πολυκεντρικά ή σε επίπεδο μεμονωμένου κέντρου

ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΡΔ

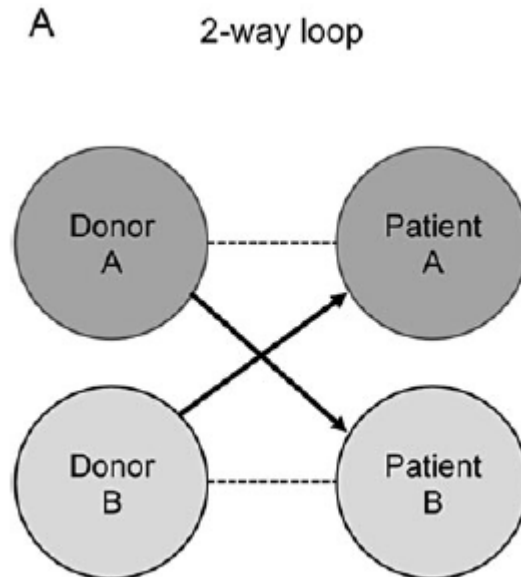
«ΧΙΑΣΤΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ» [paired exchange]

Αρχική περιγραφή → 2πλή χιαστί ανταλλαγή

«Ανταλλαγή» δότην μεταξύ δύο ασύμβατων είτε κατά ομάδα αίματος είτε κατά HLA αντισωμάτων (DSA) ζευγαριών δότη/λήπτη



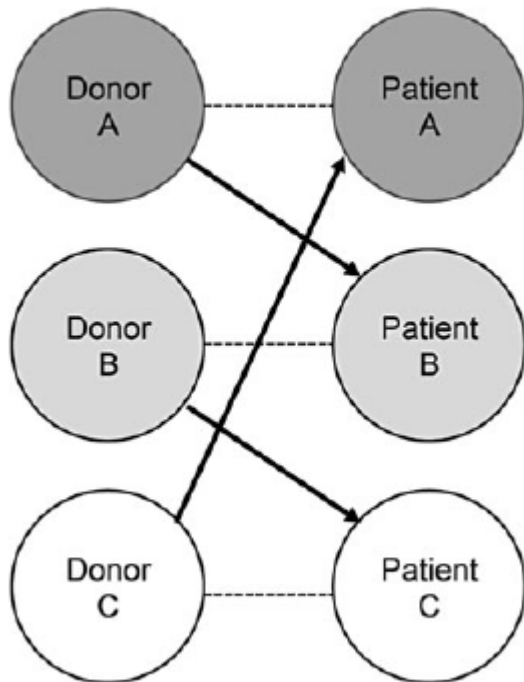
Υπερπήδηση ανοσολογικού φραγμού



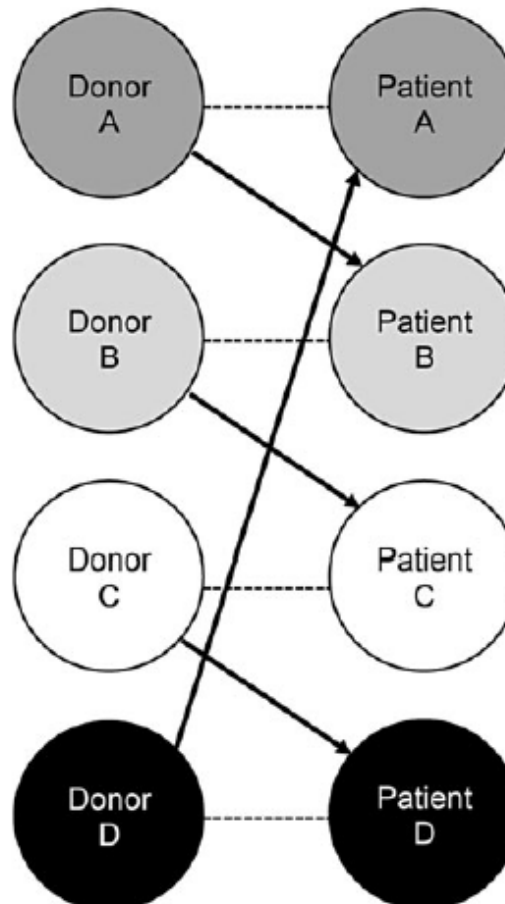
ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΚΡΔ

«ΧΙΑΣΤΙ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΙΣ» [paired exchange]

B 3-way loop



C 4-way loop



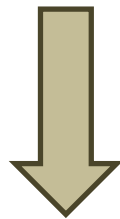
3πλή
4πλή
n-στή...
ανταλλαγή

Οι ΜΤχ πραγματοποιούνται **ταυτόχρονα**

Non-Directed Anonymous Donors (NDAD)

Μη συνδεόμενοι συναισθηματικά, μη συγγενείς δότες
«αλτρουιστές δότες» / «Σαμαρείτες»

Προσφορά νεφρού σε άγνωστο χωρίς υποψήφιο λήπτη



Οι αλτρουιστές δότες δίνουν τη δυνατότητα έναρξης «αλυσίδων» ΜΤΧ που αυξάνουν τον αριθμό πραγματοποιούμενων ανταλλαγών σε μία συγκεκριμένη δεξαμενή ΚΡD

Non-Directed Anonymous Donors (NDAD)

ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ ΜΤx ΑΠΟ ΑΛΤΡΟΥΙΣΤΕΣ ΔΟΤΕΣ

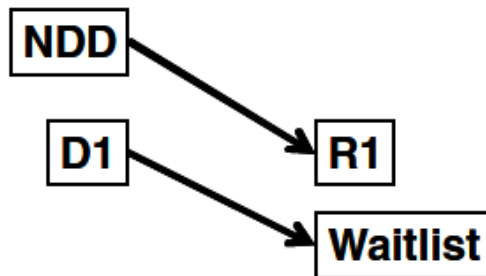
A NDDs give to recipients on deceased donor waitlist

Δωρεά στη λίστα

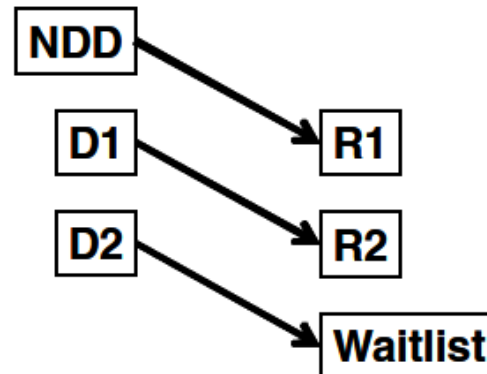


B NDDs participate in DPD

Two-way domino



Three-way domino

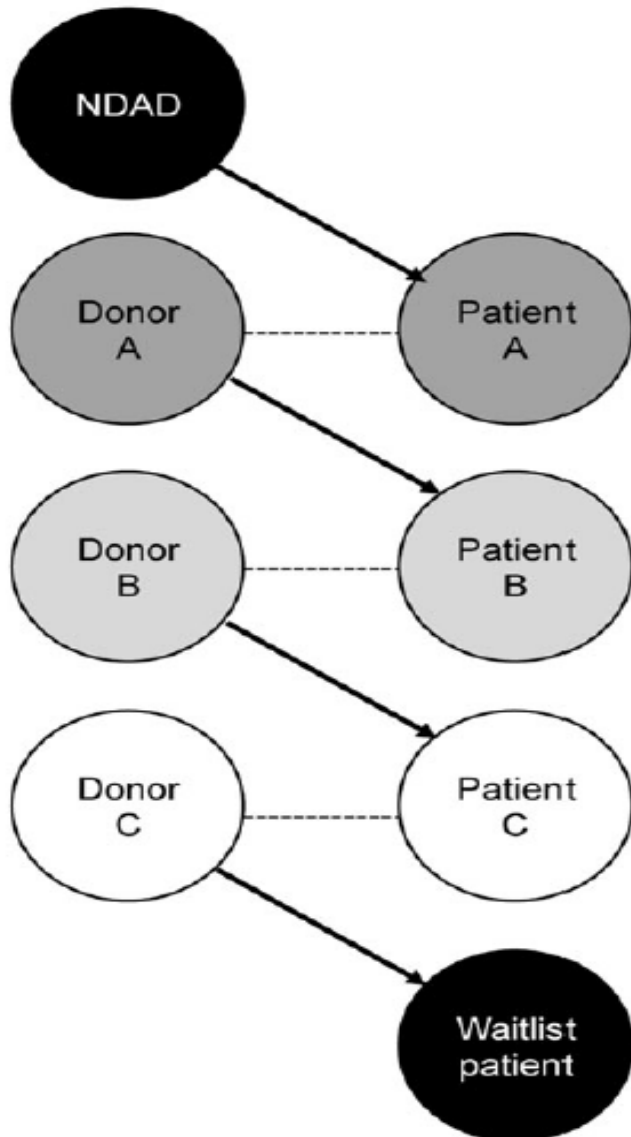


Συμμετοχή
αλτρουιστή δότη
στο «κλασσικό»
μοντέλο ανταλλαγών
2πλή
3πλή....

[διαδοχικές, domino ΜΤx,
αλυσίδες]

ΚΛΕΙΣΤΗ ΑΛΥΣΙΔΑ ΜΕ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΑΛΤΡΟΥΙΣΤΗ ΔΟΤΗ (NDAD chain)

NDAD-chain ending with
donation to waitlist patient



Οι ΜΤχ πραγματοποιούνται συνήθως
διαδοχικά

Σε κάποια προγράμματα προηγείται
η δωρεά, σε κάποια άλλα η λήψη

**Η αλυσίδα κλείνει πάντα με
δωρεά του τελευταίου δότη
στη λίστα**

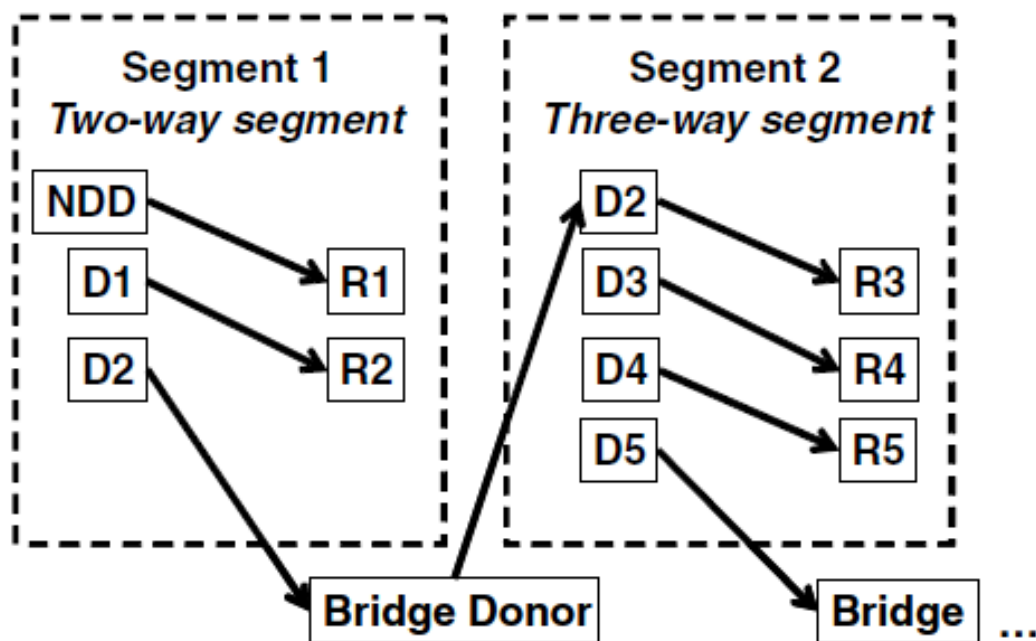
Roth AE et al. Am J Transplant 2006; 6: 2694–2705

Malik S et al. Can J Kidney Health Dis 2014;1: 6

ΑΝΟΙΧΤΗ ΑΛΥΣΙΔΑ ΜΕ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΑΛΤΡΟΥΙΣΤΗ ΔΟΤΗ NEAD (non-simultaneous extended altruistic donor chain)

Ο τελευταίος δότης δεν δίνει στη λίστα αλλά παραμένει σε αναμονή, χρησιμεύοντας ως δότης-γέφυρα για την έναρξη άλλης αλυσίδας

C NDDs participate in NEAD chains



BRIEF REPORT

A Nonsimultaneous, Extended, Altruistic-Donor Chain

Περιγραφή αλυσίδας NEAD

Συνολικά 10 ΜΤχ με έναρξη αλτρουιστή δότη

Χρονική διάρκεια 11 μήνες (έναρξη 08.2007)

Δύο προγράμματα KPD, 6 μεταμοσχευτικά κέντρα σε 5 πολιτείες

5 ΜΤχ ταυτόχρονα, 5 ΜΤχ με « δότες γέφυρα» και δωρεά έως και 5 μήνες μετά

1^η διηπειρωτική μεταμόσχευση νεφρού με KPD μεταξύ Ελλάδας και ΗΠΑ

- Άνδρας 56 ετών, σε ΑΙΜΚ από 08.2006
- Ένταξη στο μητρώο αναμονής για ΜΤχ από αποβιώσαντα δότη το 2007
- Η σύζυγός του προσφέρθηκε να ελεγχθεί ως δυνητική δώτρια

Υποψήφια δώτρια
ομάδας αίματος
A



Υποψήφιος λήπτης
ομάδας αίματος
O

1^η διηπειρωτική μεταμόσχευση νεφρού με KPD μεταξύ Ελλάδας και ΗΠΑ

- 06.2008 → έναρξη πλασμαφαιρέσεων στα πλαίσια προετοιμασίας για ABO-i MTx
- Λόγω πολύ ↑ τίτλου anti-A Abs η προσπάθεια ήταν ανεπιτυχής
- Ο ασθενής έγινε δεκτός στο πρόγραμμα ανταλλαγής δοτών μεταξύ ζευγαριών του University of Toledo Medical Center των Η.Π.Α
- Ένταξη στο πρόγραμμα όταν η **νέα νομοθεσία περί μεταμοσχεύσεων του 2011** επέτρεψε τις μεταμοσχεύσεις από ζώντα μη συγγενή δότη



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΠΡΩΤΟ

Αρ. Φύλλου 150

27 Ιουνίου 2011

ΝΟΜΟΣ ΥΠ' ΑΡΙΘΜ. 3984

Άρθρο 8

Αφαίρεση οργάνων από ζώντα δότη

1. Η αφαίρεση οργάνων από ζώντα δότη επιτρέπεται μόνον όταν πρόκειται να γίνει μεταμόσχευση: α) στον σύζυγό του, β) σε ασθενή με τον οποίο ο δότης συνδέεται με σύμφωνο ελεύθερης συμβίωσης, σύμφωνα με τα οριζόμενα στο ν. 3719/2008, άνω των τριών χρόνων, γ) σε συγγενή μέχρι και τον τέταρτο βαθμό εξ αίματος, σε ευθεία ή πλάγια γραμμή, δ) σε συγγενή μέχρι το δεύτερο βαθμό εξ αγχιστείας, ε) σε πρόσωπο με το οποίο έχει προσωπική σχέση και συνδέεται συναισθηματικά. Στην

1^η διηπειρωτική μεταμόσχευση νεφρού με KPD μεταξύ Ελλάδα και ΗΠΑ (συμμετοχή σε αλυσίδα NEAD)

- ΜΤχ → 12. 2011 από ζώντα μη συγγενή δότη στο Οχάιο
- Η δότρια ήταν «αλτρούιστρια» 31 ετών, με την οποία ξεκίνησε η αλυσίδα των ανταλλαγών



- Η σύζυγός του έγινε δότρια νεφρού στην ίδια αλυσίδα ανταλλαγών 4 μήνες αργότερα στην Πενσυλβάνια
- Στον τελευταίο του έλεγχο (09. 2017) → άριστη κλινική κατάσταση με κρεατινίνη ορού 1.04mg/dl

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΙΤΥΧΙΑ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ KPD

- ∅ Πρόγραμμα (μαθηματικός αλγόριθμος καθορισμού συμβατότητας)
- ∅ **Ανοσολογικό εργαστήριο**
virtual crossmatch
cPRA's
- ∅ **Μεγάλο μέγεθος δεξαμενής KPD**
Πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο
- ∅ Συμμετοχή αλτρουιστών δοτών στο πρόγραμμα
- ∅ **Συνδυασμός KPD με άλλες μεθόδους**
Απευαισθητοποίηση
MTx με ABO ασυμβατότητα

Υπερευαισθητοποιημένοι λήπτες (cPRA's > 80%)

Συδυασμός KPD με ABO- ασύμβατη MTx

Με δεδομένα τα εξαιρετικά αποτελέσματα των ABO-ασύμβατων MTx

Αύξηση της πιθανότητας ανεύρεσης δότη για υπερευαισθητοποιημένο ασθενή στην KPD δεξαμενή



Ανεύρεση HLA συμβατού αλλά ABO ασύμβατου δότη

Επιτρεπτό όριο τίτλου αντι-A/B Abs < 1/64

Ακολουθεί το πρωτόκολλο προετοιμασίας της ABO-i



MTx

Matching Algorithm

Match run: κάθε 3-6 μήνες
Real-time computer matching

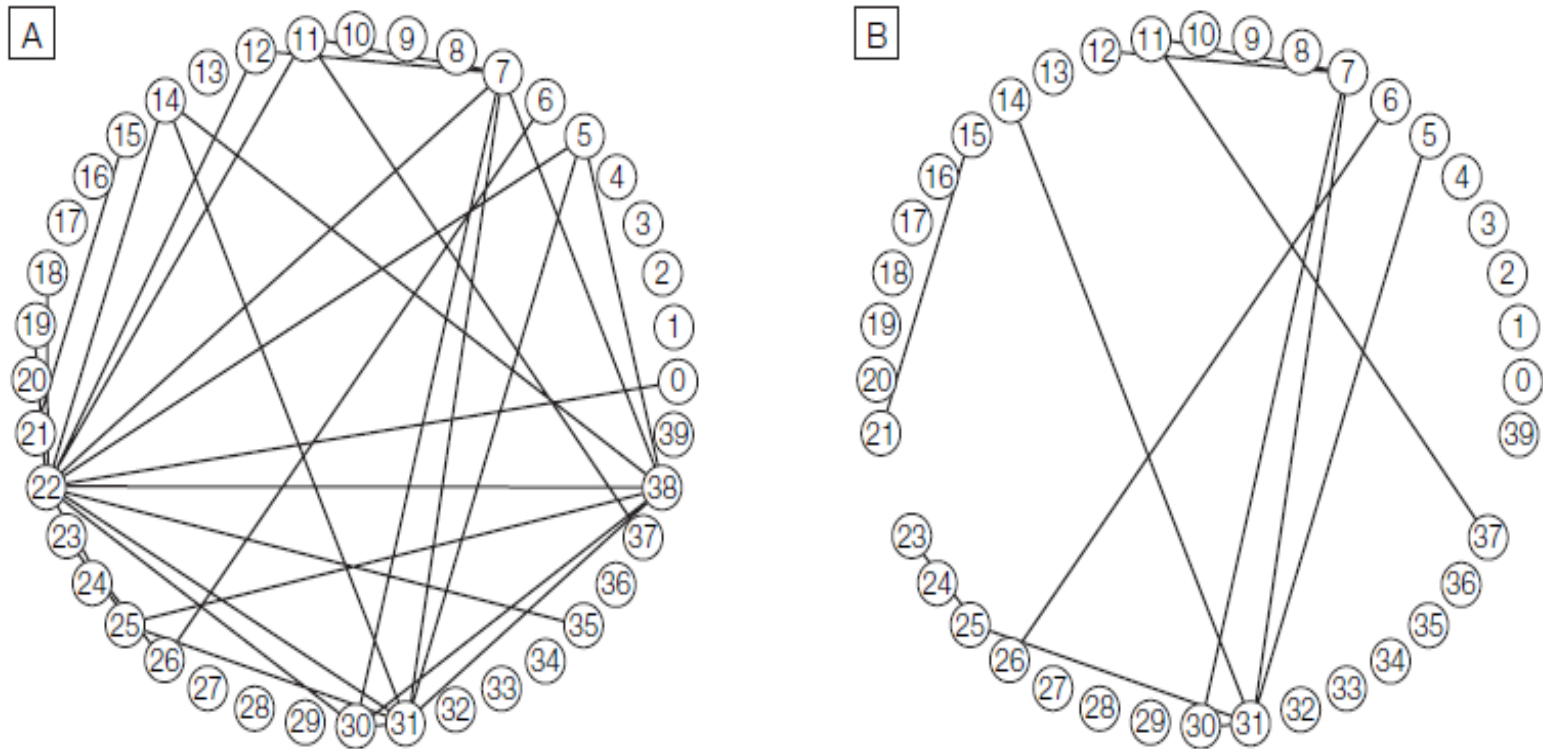


Figure 1. Graph Theory Model of Donor/Recipient Nodes, With Links Indicating Compatible Matches

Συνδυασμός KPD με άλλες μεθόδους

Πιθανότητα ανεύρεσης συμβατού δότη σε μία μεγάλη δεξαμενή KPD ~ 50%

Για μη ευαισθητοποιημένους λήπτες και ζευγάρια δότη λήπτη με A/B ή B/A ασυμβατότητα → μέχρι 70%

Δύο ομάδες έχουν μειονέκτημα

- ÿ **ABO-ασύμβατοι υποψήφιοι λήπτες ομάδας O με δότη ομάδας A**
- ÿ **Υπερευαισθητοποιημένοι (cPRA's > 80%)**



Πιθανότητα ανεύρεσης δότη στη δεξαμενή < 15%

ΧΩΡΕΣ ΜΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΡΔ ΣΕ ΕΘΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Table 1. Key ingredients of four national kidney paired donation registries

Country	The Netherlands	UK	Canada	Australia
Year established	2004	2007	2009	2010
Name of program	Living Donor Exchange Programme	National Living Donor Kidney Sharing Scheme (NLDKSS)	Canadian Blood Services Kidney Paired Donation Program (CBS-KPD)	Australian paired Kidney eXchange Program (AKX)
Dedicated central support staff	Yes	Yes	Yes	Yes
HLA laboratories involved	Single	Multiple	Multiple	Multiple
Types of exchanges considered	Multiway and domino	Multiway and domino	Multiway and domino	Multiway and domino
Accepts ABO-incompatible donor matching	No	Yes	No	Yes
Donor travel or organ transport	Donor travel	Organ transport	Donor travel (rarely organ transport)	Organ transport
Frequency of match cycles	Every 3 months	Every 3 months	Every 4 months	Every 3 months
Donor allocation algorithm	Virtual cross-match	Virtual cross-match	Virtual cross-match	Virtual cross-match
Primary allocation criteria	Unacceptable antigens based on recipient's serological DSA for HLA-A, B, Bw, DR, DQ	Negative virtual cross-match at HLA-A, B, C, DRB1, DRB345, DQB1, DPB1	Negative virtual cross-match at HLA-A, B, C, DRB1, DRB345, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1	Negative virtual cross-match at HLA-A, B, C, DRB1, DRB345, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1

Αποτελέσματα προγραμμάτων KPD στις 4 κύριες χώρες

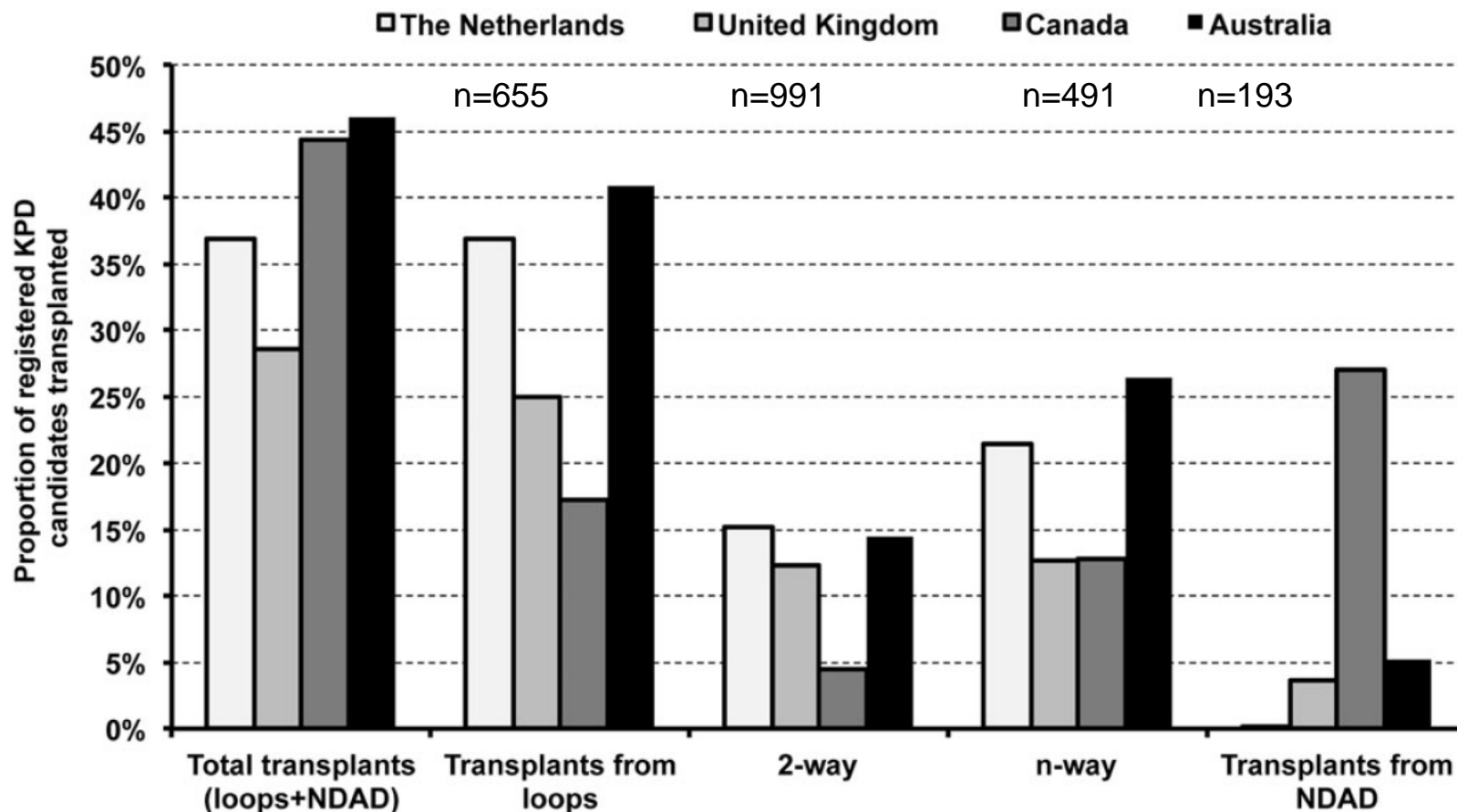


FIGURE 4: Proportion of patients enrolled in any of the four national KPD registries whose kidney transplant was facilitated by the KPD program. In the UK and Australia *n*-way exchanges are limited to three-way loops, whereas four- and five-way loops have been used in the Dutch and Canadian programs.



European Network for Collaboration on Kidney Exchange Programmes (ENCKEP)



- Εθελοντική συμμετοχή 36 χωρών μελών
- Ενημέρωση πρωτοκόλλων για το Πρόγραμμα Ανταλλαγής Δοτών σε εθνικό επίπεδο
- Ανάπτυξη ενιαίου δικτύου δεδομένων με στόχο τη βελτιστοποίηση των διαδικασιών
- Εφαρμογή **διακρατικού** Προγράμματος Ανταλλαγής Δοτών

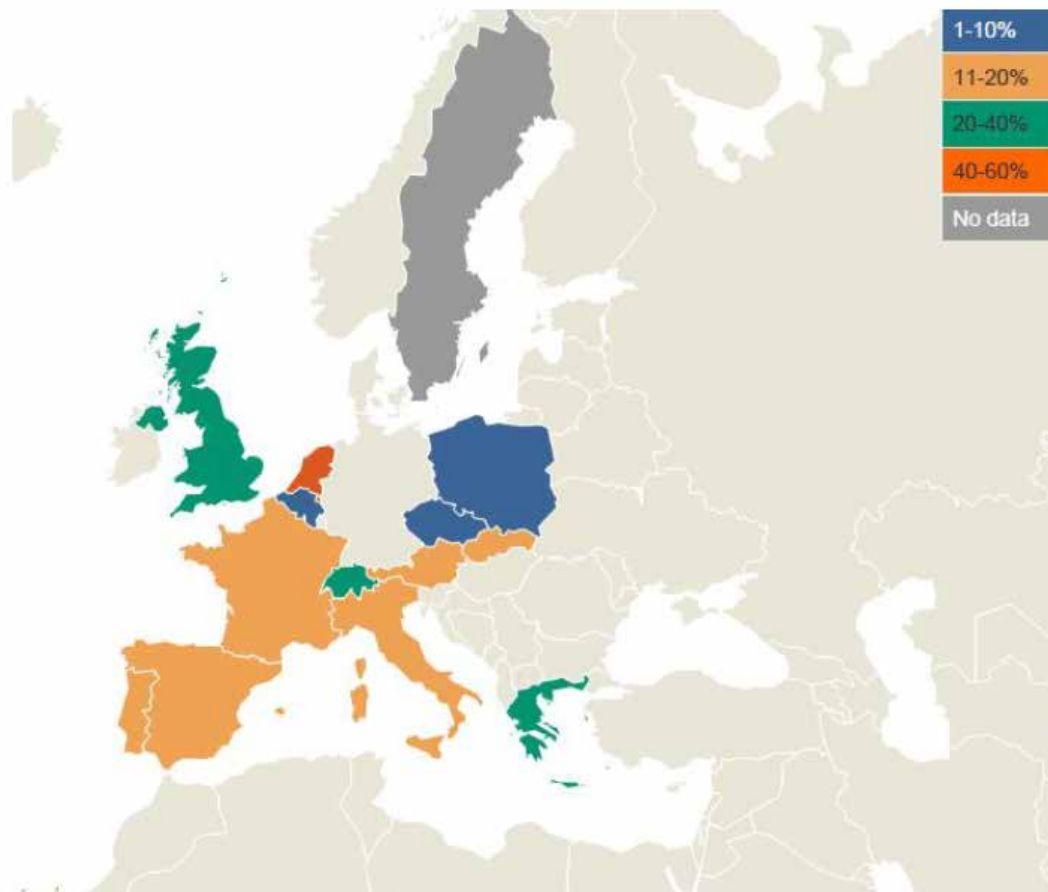


Figure 2: Map on the proportion of living donor transplants compared to the total number of kidney transplantations, reflecting the living donor transplant activity of a country (data from our questionnaire)

**European Network for Collaboration on Kidney
Exchange Programmes (ENCKEP)**



Έκβαση μεταμοσχεύσεων από KPD

Επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων συγκρίσιμη με αυτή των λοιπών ΜΤχ από ζώντα δότη

Εξαιρετικά αποτελέσματα σε λήπτες
Με υψηλά ποσοστά ευαισθητοποίησης
ABO-i

Segev DL et al. Transplant 2008;86(4):502-10
Leeser DB et al. Clin Transplant 2011;8:287-90

Από το Ολλανδικό πρόγραμμα KPD

5ετής επιβίωση μοσχευμάτων 89% συγκρίσιμη με αυτή από απ'ευθείας ζώσα δωρεά

De Klerk M et al. Clin Transplant 2011;8:287-90

ΣΗΜΕΙΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΥ

∅ Δυνατότητα του υποψήφιου δότη να «αποσύρει» την επιθυμία δωρεάς

∅ Συμμετοχή «αλτρουιστών» δοτών στο πρόγραμμα KPD

Απαραίτητη η ψυχιατρική εκτίμηση

Acceptance of altruistic organ donation centers in respect for patient autonomy often follows the argument that . . .

. . . if a competent adult seeks to act altruistically and offers to donate a solid organ unconditionally, and the adult understands the risks and benefits of the procedure and voluntarily consents to the procurement, then his or her wishes should be respected.¹⁴

however, there is no evidence at all suggesting that a desire to donate an organ to a stranger is necessarily a pathological obsession.¹⁵

∅ Συμμετοχή ABO και HLA συμβατών ζευγαριών δότη-λήπτη στο πρόγραμμα KPD

Όφελος για τα συμβατά ζευγάρια?

ΣΗΜΕΙΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΥ

∅ Μετακίνηση του δότη / μετακίνηση του οργάνου

Μετακίνηση του οργάνου με χρόνο ψυχρής ισχαιμίας μέχρι 9 ώρες δεν επηρεάζει την έκβαση της ΜΤχ

Segev DL et al. Am J Transplant 2011;11:356-60

∅ Χρόνος διενέργειας ΜΤχ (χιαστί έναντι αλυσίδων)

Χιαστί ΜΤχ που πραγματοποιούνται ταυτόχρονα
έναντι αυτών που δεν πραγματοποιούνται ταυτόχρονα
Αλυσίδες NEAD?

∅ Διασφάλιση ισότιμης ποιότητας οργάνου

Διαφορετικά μεταμοσχευτικά κέντρα
Διαφορετικοί χειρουργοί σε λήψη / τοποθέτηση οργάνου

Melcher ML et al. Am J Transplant 2013;13:851-60

Brief Communication

Kidney Exchange to Overcome Financial Barriers to Kidney Transplantation

**M. A. Rees^{1,2,*}, T. B. Dunn³, C. S. Kuhr⁴,
C. L. Marsh⁵, J. Rogers⁶, S. E. Rees^{1,2}, A. Cicero⁷,
L. J. Reece², A. E. Roth⁸, O. Ekwenna^{1,2},
D. E. Fumo^{1,2}, K. D. Krawiec⁹, J. E. Kopke²,
S. Jain¹, M. Tan¹⁰ and S. R. Paloyo^{11,12}**

**Πρόγραμμα διεθνούς ανταλλαγής νεφρών
“Global Kidney Exchange Programme” (GKE)**

Χώρες με υψηλό εισόδημα (HIC)

Χώρες με χαμηλό-μεσαίο εισόδημα (LMIC)

Βιολογική ασυμβατότητα έναντι «οικονομικής ασυμβατότητας»



STATEMENT ON THE GLOBAL KIDNEY EXCHANGE CONCEPT

as adopted at the 21st meeting of the Council of Europe European Committee on Organ Transplantation (CD-P-TO) on 10 April 2018 (document PA/PH/TO (18) 3 DEF)

With the support of the Council of Europe Committee on Bioethics (DH-BIO)

Ø Η πρόσβαση σε ΚΕΡ στη βάση της «οικονομικής ασυμβατότητας» δεν συνάδει με τη θεμελιώδη αρχή ότι «το ανθρώπινο σώμα και τα μέρη του δεν μπορεί να αποτελούν αντικείμενο κέρδους ή συγκριτικού πλεονεκτήματος.

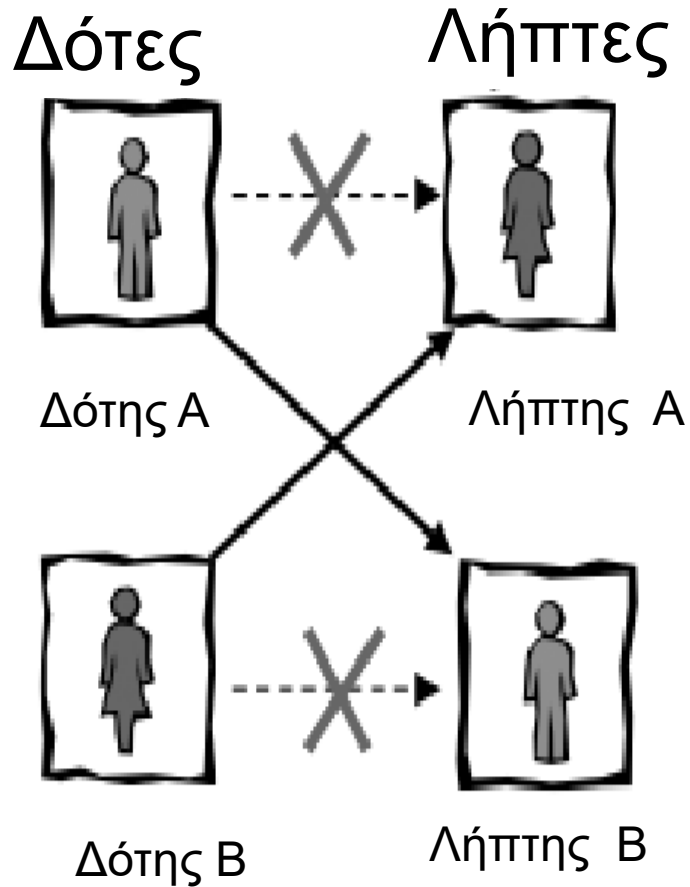
Ø Η ΓΚΕ περιλαμβάνει την εμπορευματοποίηση των ζευγαριών δότη-λήπτη από τις LMIC.

Ø Τα προγράμματα ΓΚΕ περικλείουν σοβαρούς κινδύνους εκμετάλλευσης ατόμων σε LMIC.

Ø Η ΓΚΕ δεν εξασφαλίζει την κατάλληλη μακροχρόνια φροντίδα των ζώντων δοτών και των αντίστοιχων ληπτών στις LMIC.

Ø Τα προγράμματα ΓΚΕ μπορεί να οδηγήσουν σε υποβάθμιση τις τοπικές προσπάθειες για την ανάπτυξη μεταμοσχευτικών προγραμμάτων με ηθική βάση στις LMIC όπως στις HIC.

Πρόγραμμα διασταυρούμενης ΜΤχ



Από τον Μάιο του 2017
ξεκίνησε
στο Γ.Ν.Α Λαϊκό πρόγραμμα
διασταυρούμενης ΜΤχ με
ανταλλαγή δοτών μεταξύ
ζευγαριών
(paired exchange)

Πρόγραμμα διασταυρούμενης ΜΤχ

ΚΡD δεξαμενή

Λήπτες
n= 15

6 ABO-I

9 Υπερευαισθητοποιημένοι
(+) CDC-AHG ή/και T-B-flow cross match

Δότες
n=18

ΜΤχ :τα 4 πρώτα ζευγάρια με χιαστί ανταλλαγή (Μάιος 2017)

ΜΤχ την ίδια μέρα, στο ίδιο κέντρο, διαδοχικά

Χειρουργική επέμβαση: χωρίς συμβάματα

Μετά ένα έτος: οι 4 λήπτες έχουν Cr ορού 1.2, 1.3, 1.5 και 1.5mg/dl

Συμπέρασμα

- ∅ Η πραγματοποίηση μεταμοσχεύσεων με «ανταλλαγή» ζευγαριών δότη-λήπτη είναι **μία ακόμα δυνατότητα υπερπήδησης των ανοσολογικών φραγμών και διενέργειας ΜΤΧ από ζώντα δότη** σε υποψήφιους λήπτες με «έμμεση» αξιοποίηση του δότη τους.
- ∅ Ειδικά σε **συνδυασμό με άλλες μεθόδους όπως ABO-ι και απευαισθητοποίηση** αυξάνει τις πιθανότητες πρόσβασης στην ΜΤΧ σε «δύσκολες» ομάδες υποψήφιων ληπτών με λιγότερο κόστος και χαμηλότερο ανοσολογικό κίνδυνο.
- ∅ Παρά τις «τεχνικές» δυσκολίες θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για την **εδραίωση τέτοιων προγραμμάτων σε εθνικό και διακρατικό επίπεδο.**