



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

21^ο

Πανελλήνιο
Συνέδριο
Μεταμοσχεύσεων

2-4

Δεκεμβρίου 2021

Μέγαρο Μουσικής Αθηνών



powered by
**ONASSIS
FOUNDATION**

Επιλογή με βάση την ΗΛΑ συμβατότητα στα παιδιά: Πρώτη προτεραιότητα;

Προεδρείο: Α. Μητσιώνη, Ε. Κάψια

ΝΑΙ

Β. Ασκητή

ΟΧΙ

Ν. Πρίντζα

Συμπεράσματα: Ε. Κάψια

Ν. Πρίντζα

Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Νεφρολογίας

Α' Παιδιατρική ΑΠΘ



Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation?

Jon Jin Kim^{1,2} · Susan V Fuggle^{3,4} · Stephen D Marks^{5,6}

Received: 19 February 2019 / Revised: 2 July 2019 / Accepted: 6 September 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Children with end-stage kidney disease should be offered the best chance for future survival which ideally would be a well-matched pre-emptive kidney transplant. Paediatric and adult practice varies around the world depending on geography, transplant allocation schemes and different emphases on living (versus deceased) donor renal transplantation. Internationally, paediatric patients often have priority in allocation schemes and younger donors are preferentially allocated to paediatric recipients. HLA matching can be difficult and may result in longer waiting times. Additionally, with improved surgical techniques and modern immunosuppressive regimens, how important is the contribution of HLA matching to graft longevity? In this review, we discuss the relative importance of HLA matching compared with donor quality; and long-term patient outcomes including re-transplantation rates. We share empirical evidence that will be useful for clinicians and families to make decisions about best donor options. We discuss why living donation still provides the best allograft survival outcomes and what to do in the scenario of a highly mismatched living donor.

Keywords Human leukocyte antigens · Matching · Mismatching · Living donors · Deceased donors · Kidney transplantation

Introduction

The first successful kidney transplant was performed in 1954 and was possible because of the perfect genetic match between the Herrick brothers who are identical twins [1]. At around the same time, the proteins that differentiate self from non-self were identified and called the human leukocyte antigens (HLA) [2]. Detection of antibodies against donor HLA

using the cell-dependent cytotoxicity (CDC) crossmatch, published by Terasaki in 1969, reduced the rates of hyperacute rejection and made transplantation safer [3]. The subsequent development of immunosuppression, initially with corticosteroids and azathioprine, enabled transplantation to be a long-term therapeutic viability. However, immunosuppression has become more effective (with the introduction of ciclosporin, tacrolimus and mycophenolate mofetil in the 1990s and sub-sequently with induction agents, such as basiliximab). This together with improved surgical techniques has resulted in improved patient and renal allograft survival outcomes [4]. Currently, the expected 5-year survivals of paediatric living and deceased donor kidney transplants are > 85% and > 75% respectively [5, 6]. We therefore question whether HLA matching is still relevant in the modern transplant era.

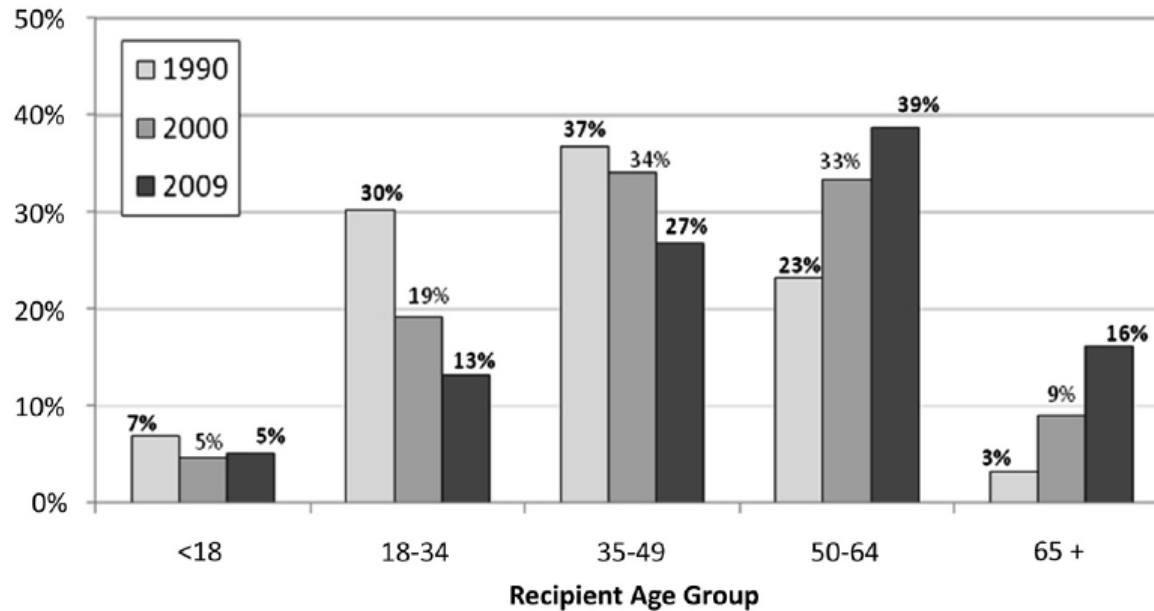
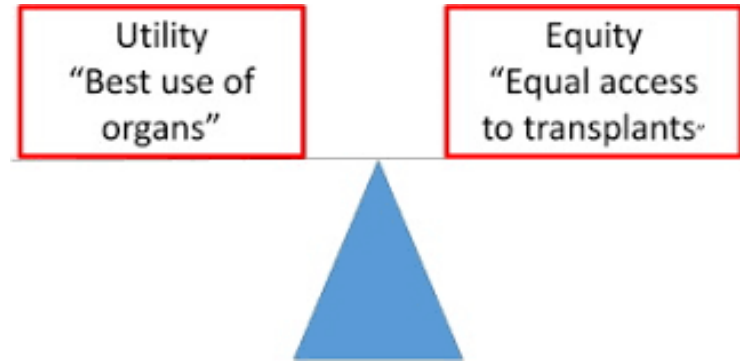
The major histocompatibility complex (MHC) is located on a large 4Mbp portion of chromosome 6p21 and encodes the HLA proteins [7]. HLA are essential for differentiation of self from non-self and the extensive polymorphism of HLA has been maintained throughout evolution. The conventional classification divides HLA into class I and class II. HLA class I (HLA-A, B and C) are expressed on nearly all nucleated cells and load anomalous peptides (e.g. viral peptides) on MHC class I and signal to CD8 T cells for killing. HLA class

✉ Stephen D Marks
Stephen.Marks@gosh.nhs.uk

- 1 Department of Paediatric Nephrology, Nottingham Children's Hospital, Nottingham NG7 2UH, UK
- 2 Institute of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Liverpool, Liverpool L69 3BX, UK
- 3 NHS Blood and Transplant, Bristol BS34 8RR, UK
- 4 Oxford Transplant Centre, Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford OX3 7LE, UK
- 5 Department of Paediatric Nephrology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London WC1N 3JH, UK
- 6 NIHR Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, University College London Great Ormond Street Institute of Child Health, London WC1N 1EH, UK

Can a better HLA match of equal donor quality be obtained?

The Kidney Allocation System

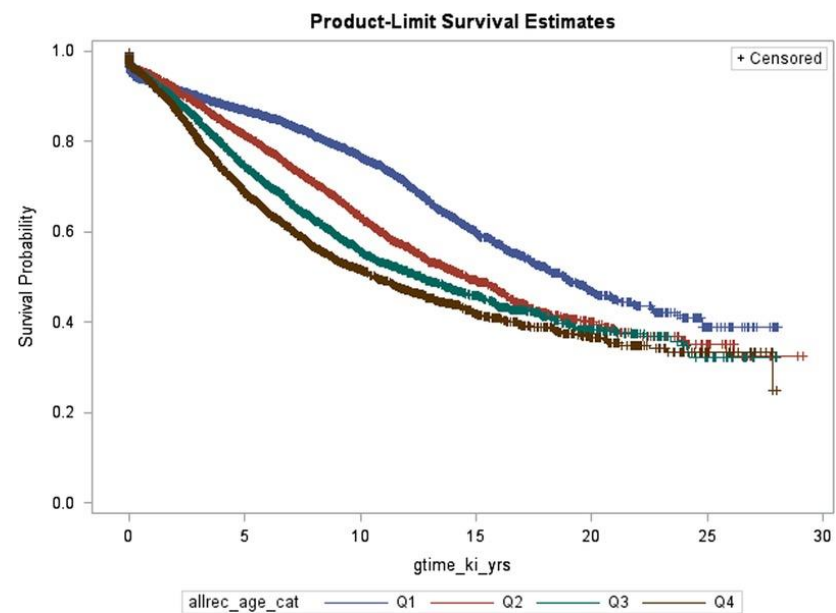


Recipient age distribution for kidney transplants, United States, 1990, 2000, and 2009. (Data from Organ Procurement and Transplantation Network as of November 6, 2009.)

The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants

- United Network for Organ Sharing data, 18 602 παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις (<18 years), 1/10/1987-31/12/2016

- Μικρότεροι σε ηλικία ασθενείς με μεταμόσχευση είχαν καλύτερη επιβίωση
- Λήπτες μεγαλύτεροι σε ηλικία, 15-18 ετών, είχαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο (1.76) για απώλεια του μοσχεύματος σε σχέση με τους λήπτες 0 - 7 ετών



The better the match, and the **earlier the transplant** is performed in the child's life, the lower is the risk that the organ will fail

Should pediatric patients wait for HLA-DR-matched renal transplants?

- **1996-2004: 5 ετής επιβίωση μοσχεύματος**
- **Μοσχευματα από αποβιώσαντα δότη <35 ετών ή >35 ετών**
 - Σχετικός κίνδυνος για απώλεια λειτουργίας του μοσχεύματος 1.32 ($p = 0.0326$) για μοσχεύματα από δότες >35 ετών
- **HLA-DR mismatches: 5 ετής επιβίωση μοσχεύματος**
 - HLA-DR-mismatch 0 :71%
 - HLA-DR-mismatch 1: 69%
 - HLA-DR-mismatch 2: 71%

Προτεραιότητα στα παιδιά για μοσχεύματα από αποβιώσαντες δότες <35 ετών Organ Procurement and Transplantation Network's (OPTN)

«Share 35» kidney allocation policy in the USA 2005

Σχετικός κίνδυνος για απώλεια λειτουργίας του μοσχεύματος 1.32 ($p = 0.0326$) για μοσχεύματα από δότες >35 ετών ανεξαρτήτως του HLA MM

Gritsch et al.

Therefore, they concluded that a good quality donor outweighs the benefit of HLA matching

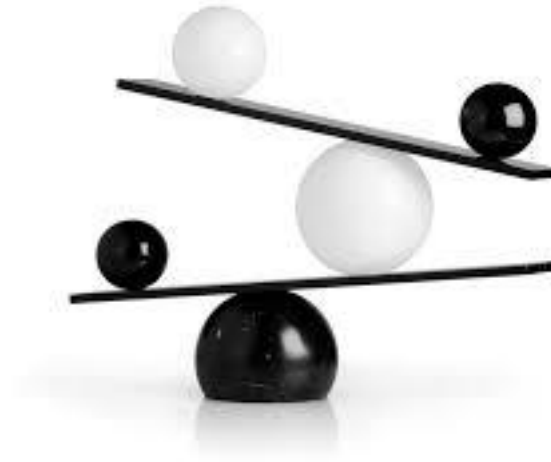
Donor considerations in pediatric kidney transplantation

- Απόλυτη προτεραιότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς για μοσχεύματα προερχόμενα από αποβιώσαντες δότες <35 ετών ανεξαρτήτως HLA matching
- Μείωση του χρόνου παραμονής στη λίστα
- Μείωση των μεταμοσχεύσεων από ζώντα δότη
- Αύξηση των υπερευαισθητοποιημένων παιδιών σε επόμενη μεταμόσχευση

Ασθενείς μας υποψήφιοι
λήπτες για μοσχεύματα με
κανένα ή 1 κοινό HLA

Μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη

Πολυ-παραγοντική ισορροπία που πρέπει να βρεθεί μεταξύ
μείωσης του χρόνου παραμονής σε εξωνεφρική κάθαρση
και
διασφάλισης των παραμέτρων για βέλτιστη επιβίωση του
πρώτου μοσχεύματος



Μέγιστη ΗΛΑ συμβατότητα

- Μειώνεται ο αριθμός των δοτών
- Αυξάνεται ο χρόνος παραμονής στη λίστα

- Μειώνει την ευαισθητοποίηση
- Διευκολύνει μελλοντική δεύτερη ΜΝ
- Καλύτερη μάλλον μακροχρόνια επιβίωση του μοσχεύματος



Μη προτεραιότητα της ΗΛΑ συμβατότητας

- Αυξάνεται ο αριθμός των δοτών
- Μειώνεται ο χρόνος παραμονής στη λίστα

• Τι χρειάζεται περισσότερο στη χώρα μας

• Ασφαλής????

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Ασφάλεια

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Η μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση με παραμονή σε εξωνεφρική κάθαρση >10 χρόνια συνδέεται με καλύτερη επιβίωση των ασθενών (ενήλικες)

Association of Kidney Transplantation with Survival in Patients with Long Dialysis Exposure

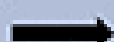
STUDY COHORT

USRDS/SRTR database

5365 patients on dialysis \geq 10 years



2329 patients underwent transplantation



- 18-69 years old
- 55% Black
- 15% re-transplant
- 11% EPTS 81-100%

- 2.3 years to transplant after 10-year dialysis anniversary
- KDPI 44%

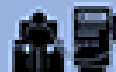
OUTCOMES



Higher risk of death for 168 days post transplant



Survival benefit derived at 657 days



Before transplant



Deaths per 100 patient years



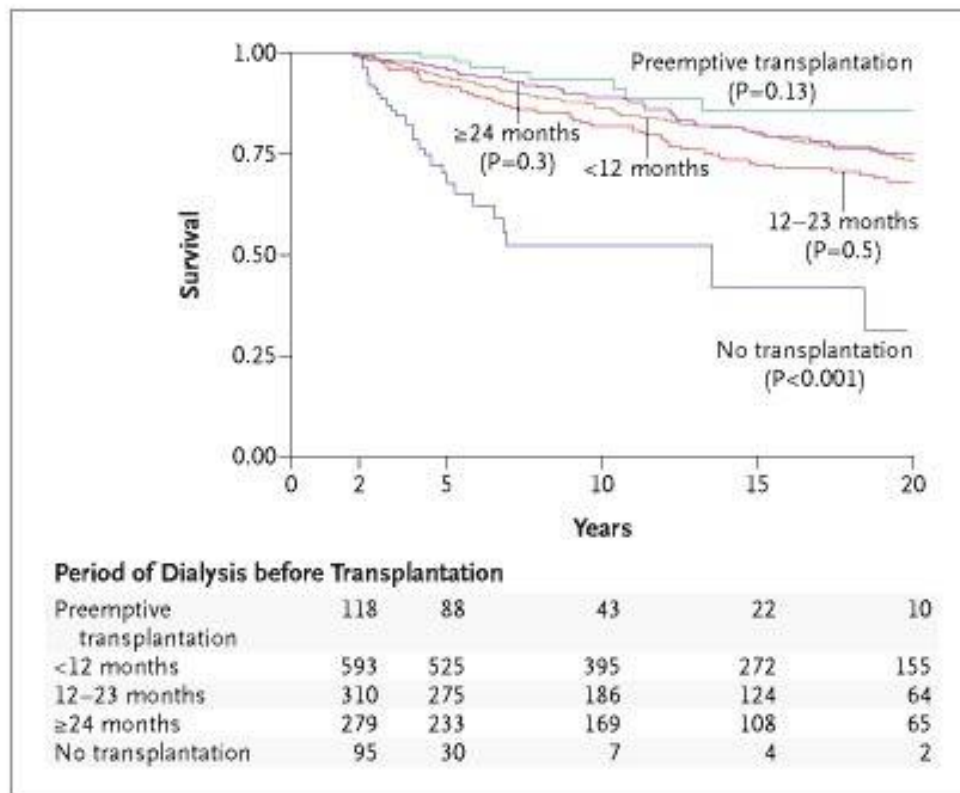
After transplant



CONCLUSION Transplantation is associated with better survival in patients who were actively wait-listed with dialysis exposure \geq 10 years.

Σημαντικό στη Βελτίωση της επιβίωσης των παιδιών με ΤΣΧΝΝ η αύξηση του ποσοστού που έχει υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού σε σχέση σε το ποσοστό που είναι σε εξωνεφρική κάθαρση

Long-Term Survival of Children with End-Stage Renal Disease



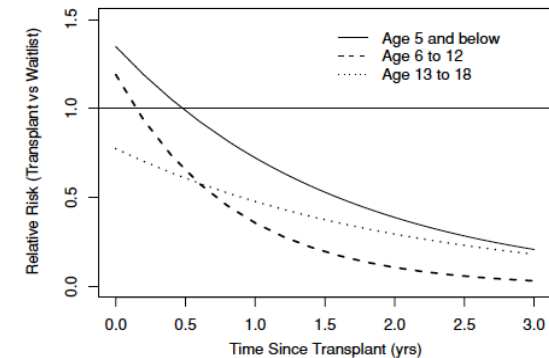
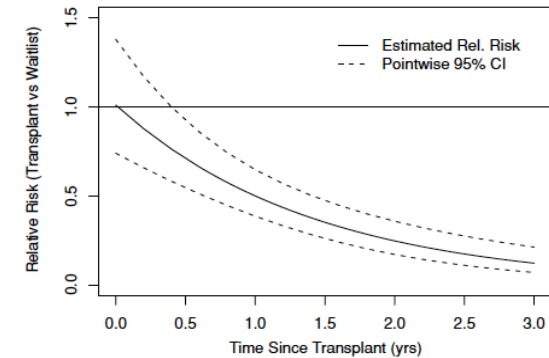
Survival Advantage of Pediatric Recipients of a First Kidney Transplant Among Children Awaiting Kidney Transplantation

Guillen D et al AM J Transplant 2008

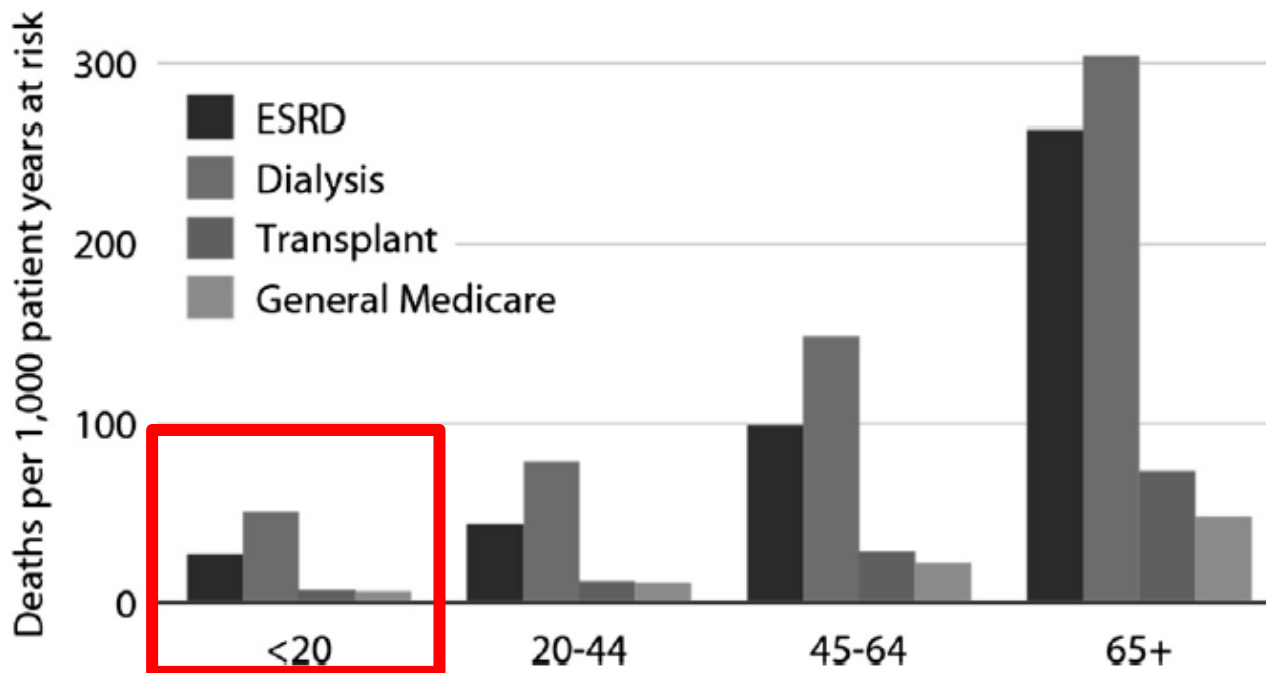
- Μεταμοσχευμένα παιδιά, χαμηλότερη θνητότητα σε σχέση με τα παιδιά που είναι στη λίστα για μεταμόσχευση (13.1 deaths/1000 patient-years vs 17.6 deaths/1000 patient-years)
- Μέσα στους πρώτους 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση συγκρίσιμη θνητότητα (aRR) = 1.01; $p = 0.93$)
- Μετά τους πρώτους 6 μήνες από την MN (6-12 μήνες και 30 μήνες) χαμηλότερη θνητότητα οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς

6-12 μήνες (aRR = 0.37; $p < 0.001$)
30 μήνες (aRR 0.26; $p < 0.001$)

Pediatric Renal Waitlist, Transplant and Survival



Μεταμοσχευμένα παιδιά χαμηλότερη θνητότητα σε σχέση με τα παιδιά με ΤΣΧΝΝ/ εξωνεφρική κάθαρση



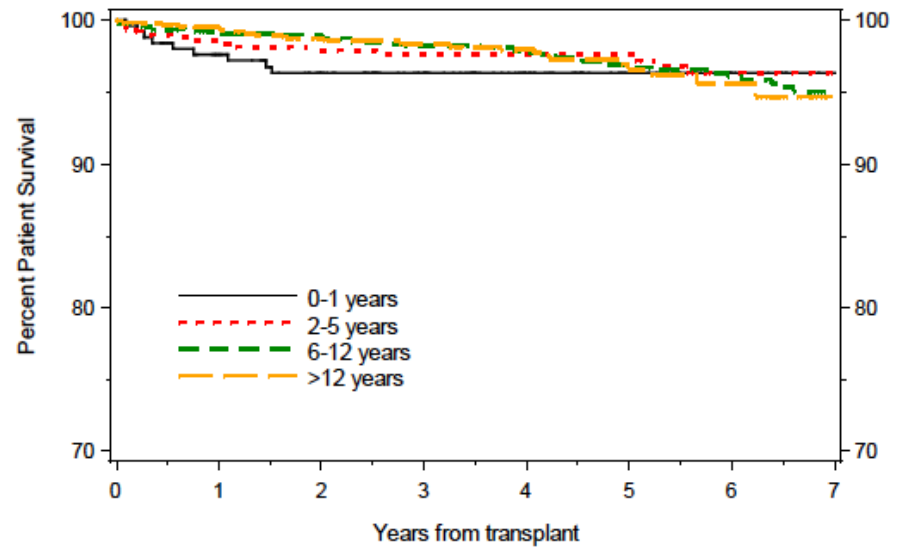
Death rates of end-stage renal disease (ESRD), dialysis, and transplant patients, and in the general Medicare population, by age.

NAPRTCS

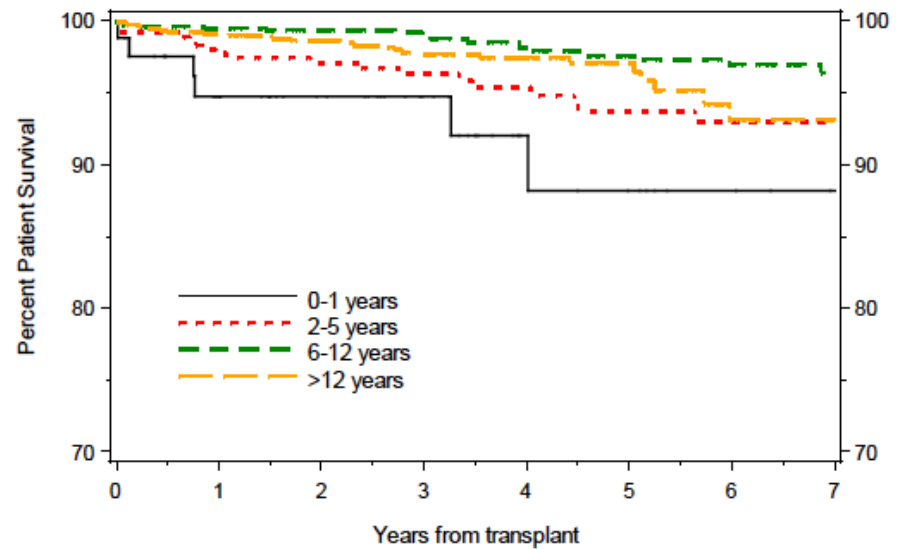
2014 Annual Transplant Report

PATIENT SURVIVAL BY AGE AT TRANSPLANT TRANSPLANT ERA 1996-2013

Living Donor



Deceased Donor



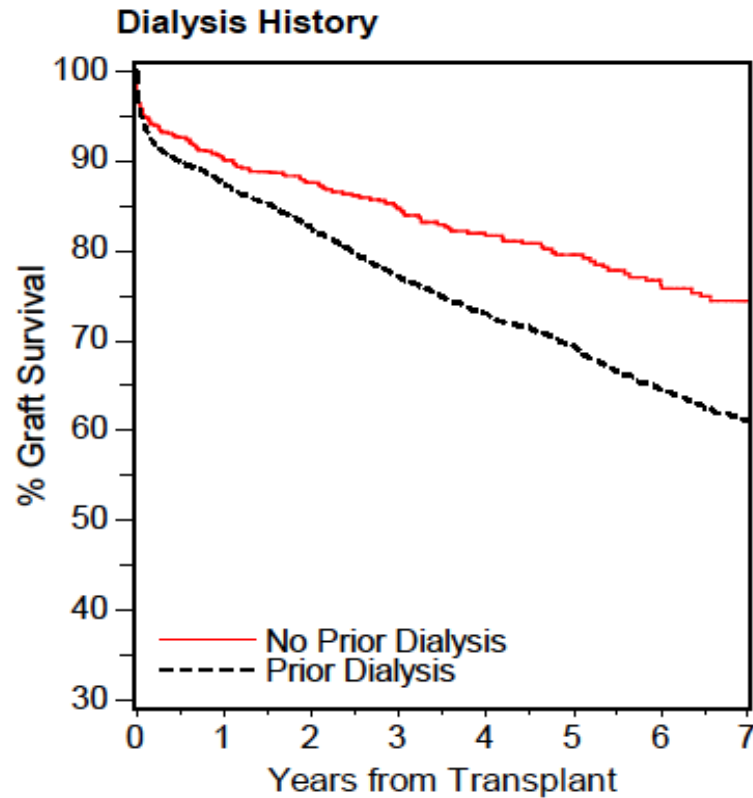
Επιβίωση παιδιών με
μεταμόσχευση νεφρού
(ανά ηλικιακή ομάδα)

NAPRTCS

2014 Annual Transplant
Report

Επιβίωση μοσχεύματος

Pre-emptive vs ιστορικό κάθαρσης



Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιχείρημα 1

Παιδιατρική πρακτική 'Transplant First'

Σημανικά καλύτερη η επιβίωση των μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

1^ο μέλημα η επιβίωση των παιδιών με ΤΣΧΝΝ και 2^{ος} στόχος η βέλτιστη επιβίωση του μοσχεύματος

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe.

Cohort

ESPN/ERA-EDTA Registry



N=6909

- 37 European countries
- Age < 20 years
- RRT initiation: 2007-2015
- GDP tertiles



Five year

Tx rate

Graft survival

Low-income

 48.8%

87.3%

Middle-income

 76.3%

87.3%

High-income

 92.3%

88.8%



GDP alone explained
66%
of the international
variation in
transplantation rates.

CONCLUSION:

Despite large disparities in access to transplantation across Europe, graft failure rates were relatively similar.

Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe.

Πιθανότητα μεταμόσχευσης νεφρού μέσα σε 5 χρόνια:

Χώρες Χαμηλού εισοδήματος: 48.8%

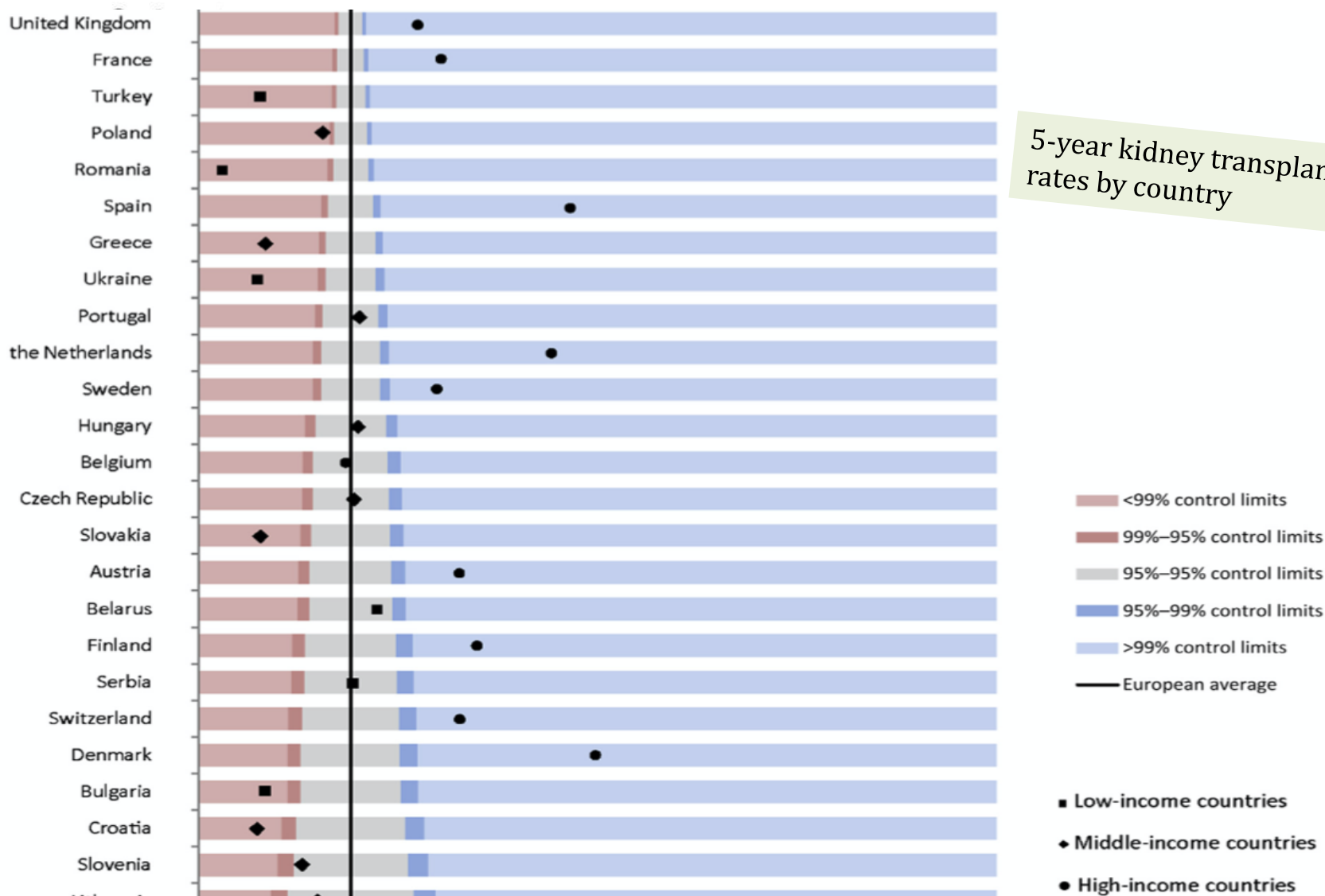
Χώρες Μέσου εισοδήματος: 76.3%

Χώρες υψηλού εισοδήματος: 92.3%

Πενταετής επιβίωση 88% με μικρότερες αποκλίσεις μεταξύ των χωρών

Παρόλο τις σημαντικές αποκλίσεις στην πρόσβαση στην ΜΝ, επιβίωση μοσχευμάτων με μικρότερες διαφορές με μεταξύ των χωρών υψηλού, μέσου και χαμηλού εισοδήματος

Results in the ESPN/ERA-EDTA Registry suggest disparities in access to kidney transplantation but little variation in graft survival of children across Europe.



Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιχείρημα 2

Στην χώρα μας είναι σημαντικά μεγαλύτερος ο χρόνος παραμονής στη λίστα των παιδιών σε σχέση με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες

Η μείωσή του πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα της εθνικής στρατηγική της πολιτικής των μεταμοσχεύσεων

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Ασφάλεια

NAPRTCS

2014 Annual Transplant Report

Στις μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη:
Τουλάχιστον ένα κοινό A, B, και DR: 83%
Κανένα κοινό A, B, και DR: 2.7%

Στις μεταμοσχεύσεις από αποβιώσαντα δότη:
Μη κοινά και στα 2 B ή DR : 29.7%
Μη κοινά τουλάχιστον σε 1 B και 1 DR : 28.2%

HLA MISMATCHES

	Donor Source			
	Living Donor		Deceased Donor	
	N	%	N	%
HLA-A				
0	1008	19.3	536	10.6
1	3875	74.3	2047	40.9
2	334	6.4	2467	48.6
Missing	(n=883)		(n=939)	
HLA-B				
0	719	13.8	480	9.5
1	4034	77.3	1685	33.2
2	465	8.9	2906	57.3
Missing	(n=882)		(n=945)	
HLA-DR				
0	942	18.5	605	12.1
1	3618	71.2	2179	43.5
2	524	10.3	2225	44.4
Missing	(n=1016)		(n=1007)	
HLA-B and -DR				
0	380	7.5	232	4.6
1	828	16.3	339	6.8
2	3190	62.8	1117	22.3
3	446	8.8	1825	36.5
4	236	4.6	1485	29.7
Missing	(n=1020)		(n=1018)	
HLA-A, -B, and -DR				
0	277	5.5	171	3.4
1	274	5.4	144	2.9
2	1107	21.8	283	5.7
3	2730	53.8	685	13.7
4	366	7.2	1332	26.7
5	186	3.7	1509	30.2
6	138	2.7	870	17.4
Missing	(n=1022)		(n=1022)	

NAPRTCS

2014 Annual Transplant Report

GRAFT FAILURE SUMMARY BY SELECTED TRANSPLANT CHARACTERISTICS

	Living Donor (N=5819)			Deceased Donor (N=5298)		
	% of Total	% Failing	5 year Graft Survival	% of Total	% Failing	5 year Graft Survival
HLA-A Mismatches						
0	16.5	20.4	82.7	8.3	29.9	72.7
1	63.6	22.1	82.0	33.5	31.6	69.4
2	5.2	20.4	79.6	41.7	30.9	69.0
Missing	14.6	11.2	87.3	16.5	17.4	77.7
HLA-B Mismatches						
0	11.7	18.5	85.3	7.3	26.0	75.7
1	66.5	22.0	82.0	27.1	32.3	70.0
2	7.2	23.3	75.7	49.1	31.1	68.4
Missing	14.6	11.2	87.3	16.6	17.5	77.5
HLA-DR Mismatches						
0	15.7	20.0	84.7	10.0	30.3	70.5
1	59.7	21.9	81.6	35.9	30.5	69.8
2	7.9	22.5	80.1	36.4	31.4	69.6
Missing	16.7	12.7	86.4	17.7	19.2	76.0

Επιβίωση μοσχεύματος

NAPRTCS

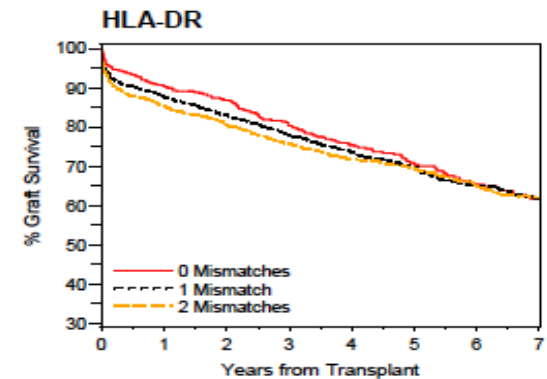
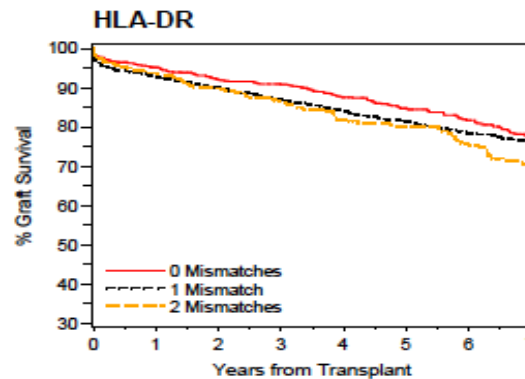
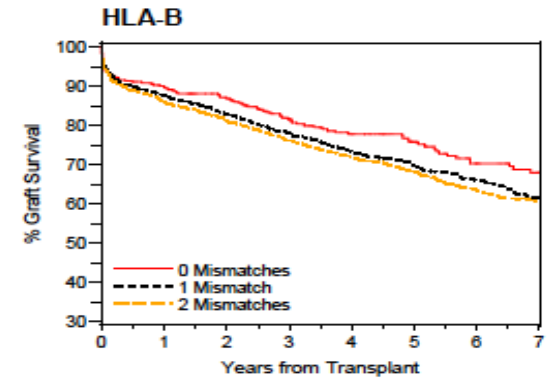
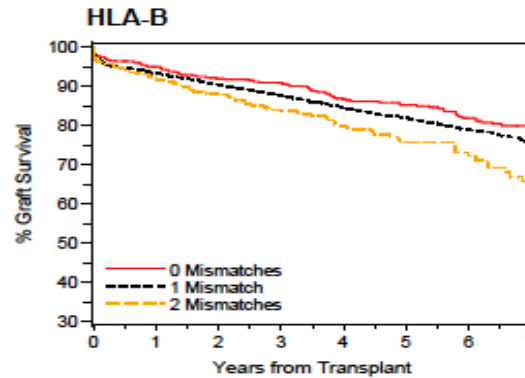
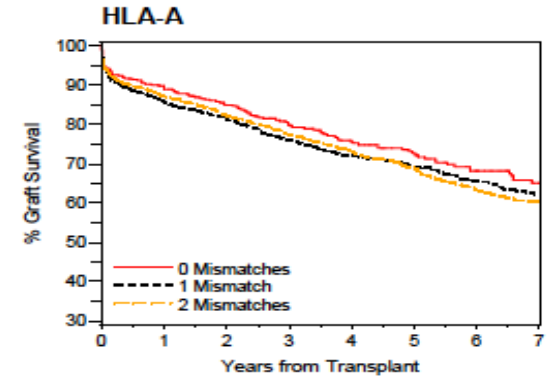
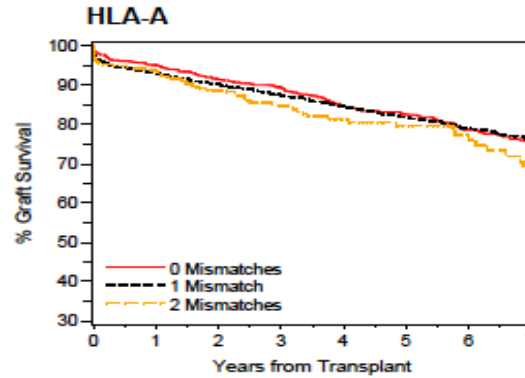
2014 Annual Transplant Report

Επιβίωση μοσχεύματος

HISTOCOMPATIBILITY DATA

Living Donor

Deceased Donor



NAPRTCS

2014 Annual Transplant Report

% απόρριψης

REJECTION REVERSAL OUTCOME BY PATIENT CHARACTERISTICS FIRST ACUTE REJECTION EPISODE

	Living Donor				Deceased Donor			
	N of Rejections	% Complete Reversal	% Partial Reversal	% Graft Failure /Death	N of Rejections	% Complete Reversal	% Partial Reversal	% Graft Failure /Death
D-R Antigen								
0 mismatch	343	58.6	36.4	5.0	316	56.6	36.1	7.3
1 mismatch	1627	60.5	35.0	4.5	1121	54.3	38.9	6.8
2 mismatch	214	51.9	43.9	4.2	1155	52.3	38.1	9.6
Missing	251	56.6	35.9	7.6	332	55.1	36.4	8.4

REJECTION REVERSAL OUTCOME BY PATIENT CHARACTERISTICS

	Living Donor				Deceased Donor			
	N of Rejections	% Complete Reversal	% Partial Reversal	% Graft Failure /Death	N of Rejections	% Complete Reversal	% Partial Reversal	% Graft Failure /Death
D-R Antigen								
0 mismatch	661	51.9	43.6	4.5	703	45.4	49.2	5.4
1 mismatch	3058	52.6	43.0	4.4	2372	44.1	49.6	6.2
2 mismatch	429	44.1	51.7	4.2	2379	44.7	48.0	7.4
Missing	396	51.3	42.2	6.6	558	49.8	43.2	7.0

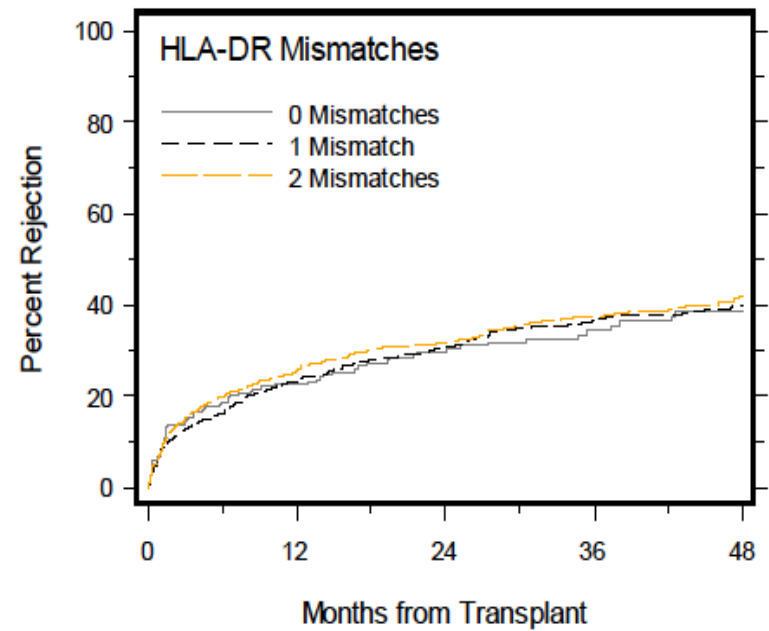
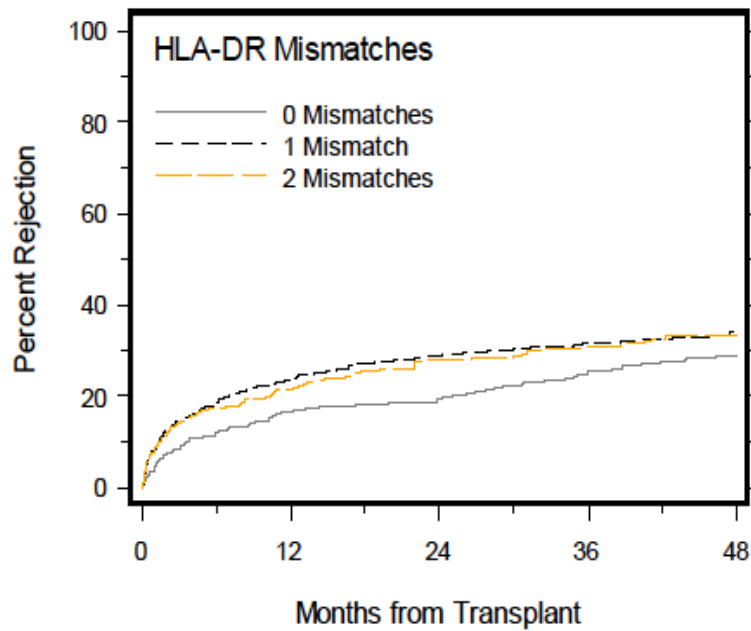
NAPRTCS

2014 Annual Transplant Report

% απόρριψης

Living Donor

Deceased Donor



Πως μπορούμε να «ισοσταθμίσουμε» το μειονέκτημα της χειρότερης επιβίωσης του μοσχεύματος με HLA ασυμβατότητα

HLA-DR Matching in Organ Allocation

Balance Between Waiting Time and Rejection in Pediatric Kidney Transplantation

Lan T. Vu et al. Arch Surg. 2011

Να καθοριστεί η επίδραση της ασυμβατότητας HLA-DR σε:

- Απόρριψη
- Επιβίωση του μοσχεύματος
- Ευαισθητοποίηση

Συζητώντας τόσο την HLA-DR συμβατότητα αλλά και το χρόνο που μπορεί να χρειαστεί να περιμένει ένα παιδί στη λίστα

Table 2. Predictors of Rejection

Predictor	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
HLA antigen mismatch		
Total No.	1.2 (1.1-1.3)	.003
1- or 2-HLA-DR mismatches	1.7 (1.1-2.7)	.02

- Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για απόρριψη
- Ασθενείς με 1 ή 2 HLA-DRB1 μη κοινά είχαν 1.7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο απόρριψης

- HLA-DRB1 ασυμβατότητα δεν αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για απώλεια του μοσχεύματος

Table 3. Predictors of Graft Failure

Predictor	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
0-HLA-DR mismatch	1 [Reference]	
1- or 2-HLA-DR mismatches	0.5 (0.1-2.2)	.40

HLA-DR Matching in Organ Allocation

Balance Between Waiting Time and Rejection in Pediatric Kidney Transplantation

Lan T. Vu et al. Arch Surg. 2011

Να καθοριστεί η επίδραση της ασυμβατότητας HLA-DR σε:

- Απόρριψη
- Επιβίωση του μοσχεύματος
- Ευαισθητοποίηση

Συζητώντας τόσο την HLA-DR συμβατότητα αλλά και το χρόνο που μπορεί να χρειαστεί να περιμένει ένα παιδί στη λίστα

Table 5. Predictors of Sensitization

Predictor	Odds Ratio (95% CI)	P Value
0-HLA-DR antigen mismatch	1 [Reference]	
1- or 2-HLA-DR mismatches	2.1 (0.3-13.9)	.40
Cause of renal disease		
Other	1 [Reference]	
Focal sclerosing glomerulonephritis	0.9 (0.7-1.0)	.03
Glomerulonephritis	0.05 (0.005-0.4)	.005
Obstructive/reflux/renal dysplasia	0.1 (0.02-0.5)	.006
History of rejection	9.7 (2.5-37.6)	.001

- HLA-DRB1 ασυμβατότητα δεν αποτελούσε σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ευαισθητοποίηση
- Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ευαισθητοποίηση το ιστορικό απόρριψης

- Η αποφυγή HLA-DRB1 αυξάνει τον χρόνο παραμονής στη λίστα
- Υπολογίστηκε σε τοπικό επίπεδο και καθορίστηκε ως πολύ μικρή η πιθανότητα για μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη < 35 ετών με HLA-DR συμβατότητα

HLA-DR Matching in Organ Allocation

Balance Between Waiting Time and Rejection in Pediatric Kidney Transplantation

Lan T. Vu et al. Arch Surg. 2011

Να καθοριστεί η επίδραση της ασυμβατότητας HLA-DR σε:

- Απόρριψη
- Επιβίωση του μοσχεύματος
- Ευαισθητοποίηση

Συζητώντας τόσο την HLA-DR συμβατότητα αλλά και το χρόνο που μπορεί να χρειαστεί να περιμένει ένα παιδί στη λίστα

Βελτίωση της επιβίωσης του μοσχεύματος και μείωση χρόνου παραμονής στη λίστα

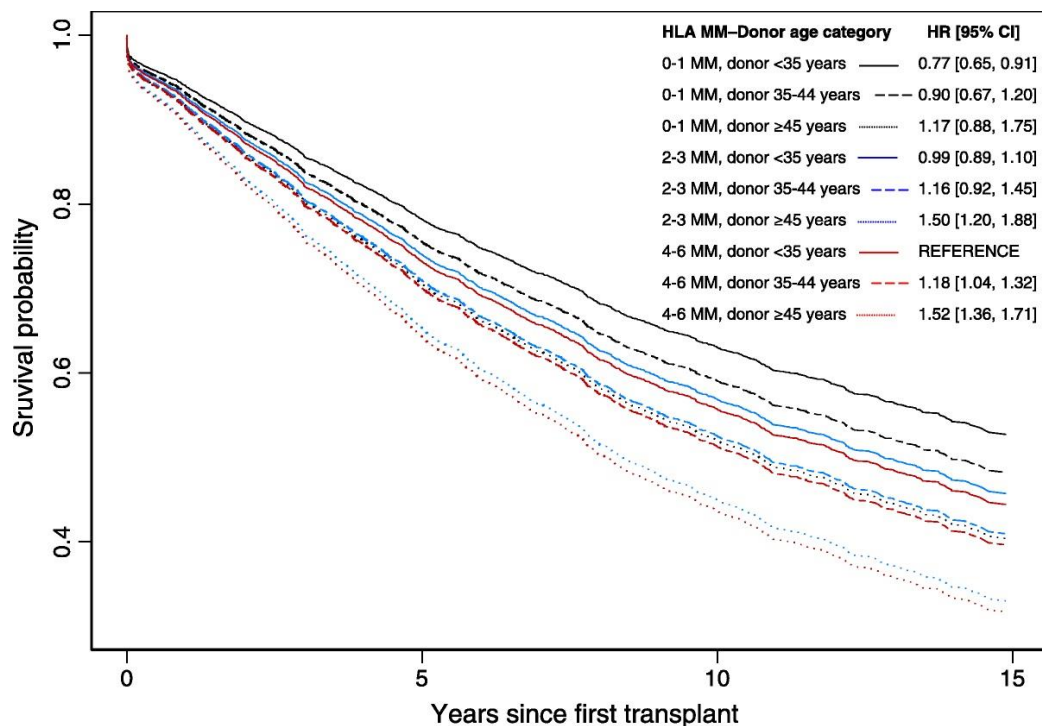
- Υπολογισμός πιθανότητας για 0- HLA-DRB1 ασυμβατότητας για κάθε ασθενή στη λίστα
- Για αυτούς με υψηλότερη πιθανότητα, αναμονή για 0-HLA-DRB1 μόσχευμα
- Για αυτούς με χαμηλή πιθανότητα, μεταμόσχευση ανεξαρτήτως HLA-DRB1 μη συμβατότητας

Εξατομικευμένη ιατρική πράξη

Relative Importance of HLA Mismatch and Donor Age to Graft Survival in Young Kidney Transplant Recipients

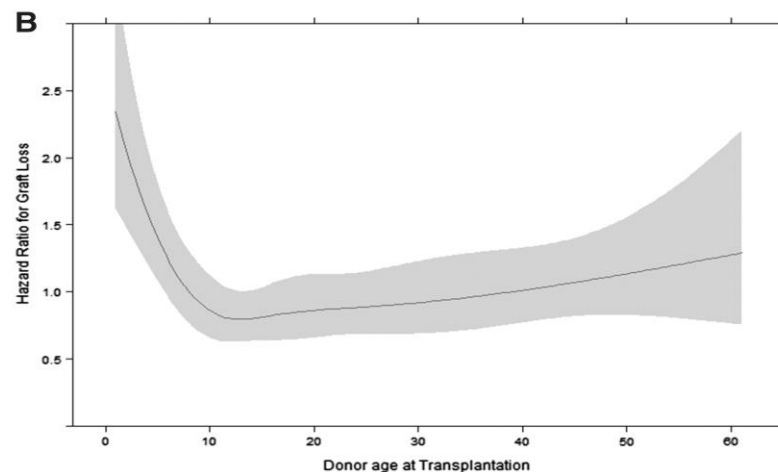
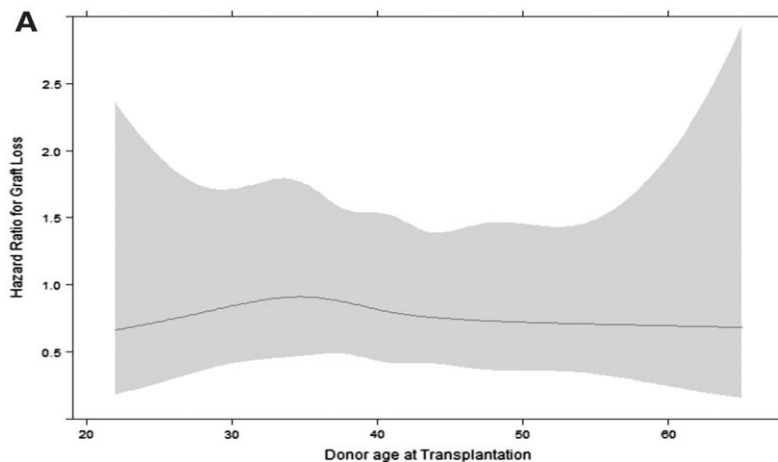
Ηλικία του δότη και HLA Mismatch επηρεάζουν την επιβίωση του μοσχεύματος

Το πλεονέκτημα αναφορικά με την νεαρή ηλικία του δότη αντισταθμίζει το μειονέκτημα του «φτωχού» HLA matching και το καλύτερο HLA matching αντισταθμίζει το μειονέκτημα της μεγαλύτερης ηλικίας του δότη



The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association–European Dialysis and Transplantation Association Registry study

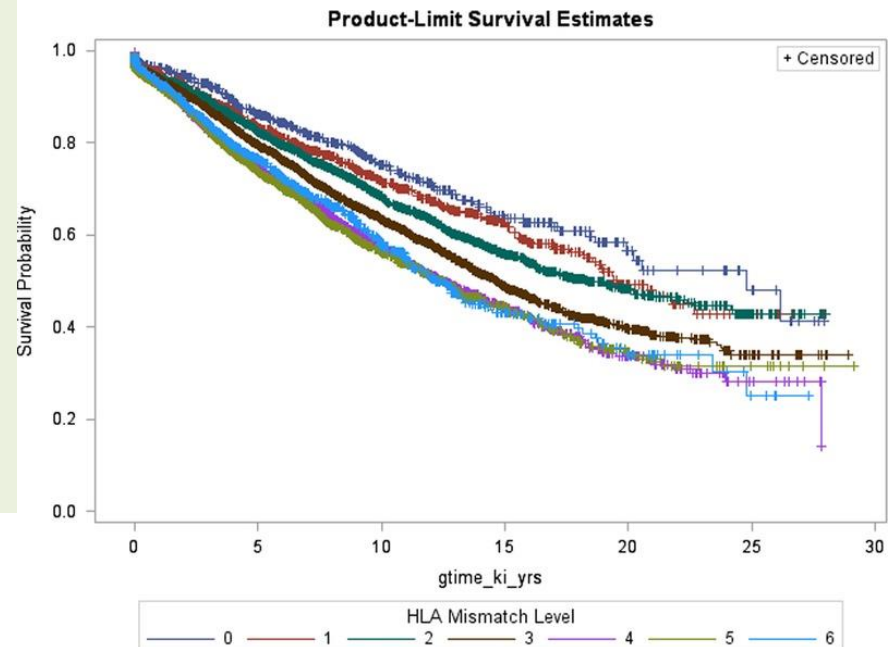
Effect of (A) living and (B) deceased donor age on the hazard of graft loss



The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants

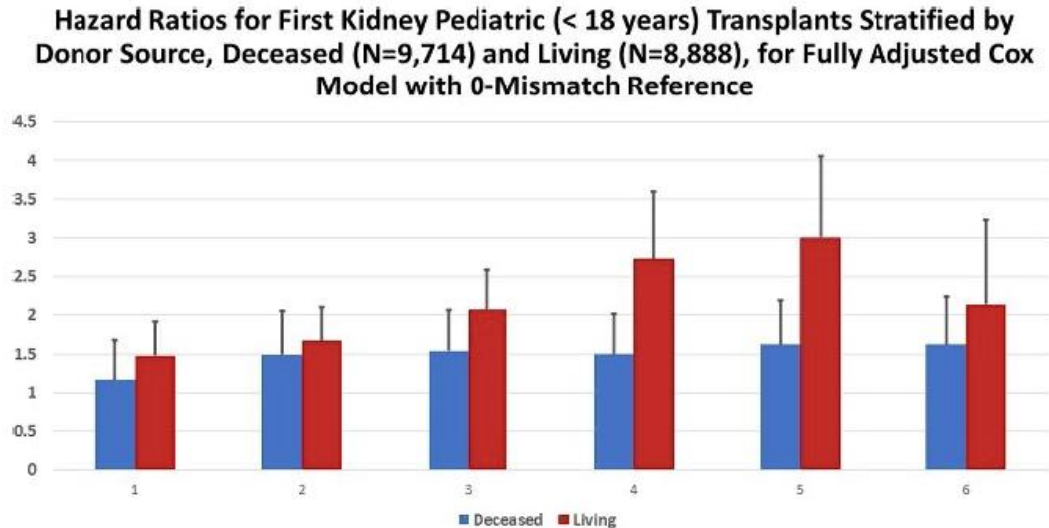
- United Network for Organ Sharing data, 18 602 παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις (<18 years), 1/10/1987-31/12/2016

- 30% αύξηση του κινδύνου για απώλεια του μοσχεύματος σε 1 HLA mismatch vs 0 mismatched
- 92% αύξηση του κινδύνου για απώλεια του μοσχεύματος σε 6 HLA mismatch vs 0 mismatched



The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants

- United Network for Organ Sharing data, 18 602 παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις (<18 years), 1/10/1987-31/12/2016
- Σε MN από αποβιώσαντα δότη: 16% αύξηση του κινδύνου για απώλεια του μοσχεύματος σε 1 HLA mismatch και 62% σε 5 και 6 mismatch
- Σε MN από ζώντα δότη: 48% αύξηση του κινδύνου για απώλεια του μοσχεύματος σε 1 HLA mismatch και 114% σε 6 mismatch

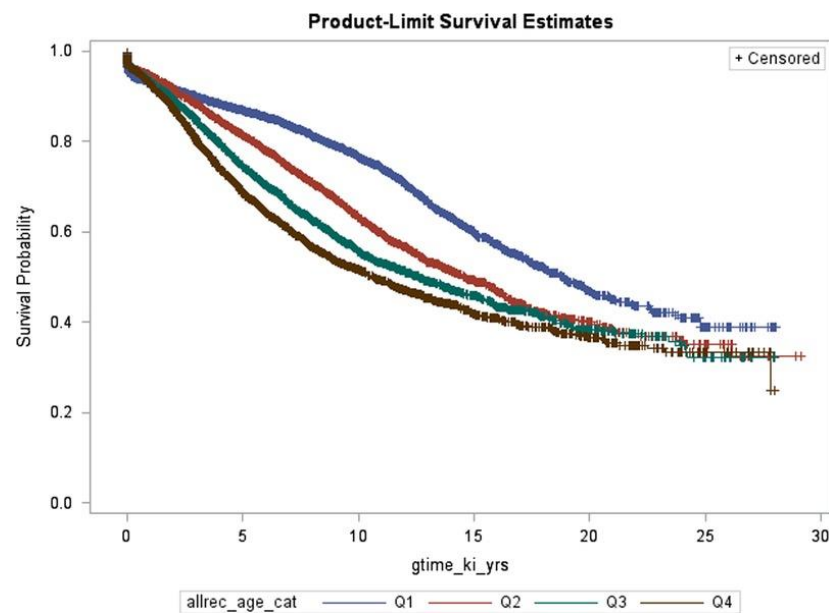


The Risk of Failure With HLA Mismatch and Recipient Age in First Pediatric (<18 years) Kidney Transplants

- United Network for Organ Sharing data, 18 602 παιδιατρικές μεταμοσχεύσεις (<18 years) 1/10/1987-31/12/2016

- Μοσχεύματα από αποβιώσαντα δότη με 0 έως 3 mismatch επιβίωση συγκρίσιμη με μοσχεύματα από ζώντα δότη με 4 έως 6 HLA mismatch

- Μικρότεροι σε ηλικία ασθενείς με μεταμόσχευση είχαν καλύτερη επιβίωση



The better the match, and the **earlier the transplant** is performed in the child's life, the lower is the risk that the organ will fail

A Kidney Graft Survival Calculator that Accounts for Mismatches in Age, Sex, HLA, and Body Size

Table 1. Adjusted risk of graft failure at 5 years by characteristic for each transplant donor type for transplants from 1990 to 2012

Characteristic ^a	LUR Donor		LR Donor		Deceased Donor	
	(n=32,349)		(n=56,660)		(n=143,696)	
	N (%)	HR (95% CI)	N (%)	HR (95% CI)	N	HR (95% CI)
Recipient age, yr						
<13	316 (1)	1.12 (0.77 to 1.63)	2594 (5)	1.01 (0.88 to 1.16)	2791 (2)	1.40 (1.28 to 1.54)
13–17	304 (1)	2.49 (1.93 to 3.21)	2123 (4)	2.02 (1.80 to 2.26)	3454 (2)	2.05 (1.90 to 2.20)
18–29	2577 (8)	1.72 (1.53 to 1.94)	9104 (16)	1.59 (1.48 to 1.72)	9461 (7)	1.48 (1.41 to 1.55)
30–39	5384 (17)	1.11 (1.00 to 1.23)	9818 (17)	1.10 (1.02 to 1.19)	18,601 (13)	1.10 (1.06 to 1.14)
40–49	8709 (27)	1.00 (Ref)	11,019 (19)	1.00 (Ref)	29,918 (21)	1.00 (Ref)
50–59	9031 (28)	1.08 (0.99 to 1.18)	11,853 (21)	1.10 (1.02 to 1.18)	39,454 (28)	1.12 (1.09 to 1.16)
60+	6028 (19)	1.57 (1.43 to 1.73)	10,149 (18)	1.39 (1.29 to 1.50)	40,017 (28)	1.46 (1.41 to 1.51)
Donor age, yr						
<18	—	—	—	—	18,812 (13)	0.78 (0.75 to 0.81)
18–29	4141 (13)	0.88 (0.80 to 0.98)	12,609 (22)	0.89 (0.84 to 0.95)	33,500 (23)	0.76 (0.73 to 0.79)
30–39	7845 (24)	0.93 (0.85 to 1.01)	17,090 (30)	0.92 (0.87 to 0.98)	20,835 (15)	0.84 (0.81 to 0.87)
40–49	10,448 (32)	1.00 (Ref)	16,472 (29)	1.00 (Ref)	30,744 (21)	1.00 (Ref)
50–59	7698 (24)	1.14 (1.05 to 1.24)	8691 (15)	1.07 (1.00 to 1.14)	27,289 (19)	1.20 (1.17 to 1.24)
60+	2217 (7)	1.38 (1.23 to 1.56)	1798 (3)	1.42 (1.26 to 1.59)	12,516 (9)	1.52 (1.46 to 1.58)
Donor-recipient sex						
Female-female	5828 (18)	1.01 (0.92 to 1.11)	14,549 (26)	1.07 (1.00 to 1.14)	23,567 (16)	0.93 (0.89 to 0.96)
Male-female	5922 (18)	1.07 (0.96 to 1.19)	9371 (17)	1.03 (0.95 to 1.12)	33,227 (23)	0.94 (0.91 to 0.98)
Female-male	14,765 (46)	1.00 (Ref)	17,773 (31)	1.00 (Ref)	34,420 (24)	1.00 (Ref)
Male-male	5834 (18)	0.87 (0.79 to 0.95)	14,967 (26)	0.89 (0.83 to 0.95)	52,482 (37)	0.95 (0.92 to 0.98)
HLA ABDR mismatch						
0 MM	162 (1)	0.69 (0.42 to 1.12)	7869 (14)	0.62 (0.57 to 0.67)	15,171 (11)	0.83 (0.80 to 0.86)
1–2 MM, 0 DR MM	847 (3)	0.73 (0.59 to 0.91)	8512 (15)	0.93 (0.88 to 1.00)	5796 (4)	0.87 (0.82 to 0.92)
1–2 MM, 1–2 DR MM	993 (3)	0.85 (0.70 to 1.02)	10,308 (18)	0.95 (0.89 to 1.01)	6103 (4)	0.95 (0.90 to 1.00)
3–4 MM, 0 DR MM	1350 (4)	0.91 (0.77 to 1.06)	532 (1)	0.99 (0.79 to 1.24)	10,557 (7)	0.91 (0.87 to 0.95)
3–4 MM, 1–2 DR MM	12,149 (38)	1.00 (Ref)	23,413 (41)	1.00 (Ref)	44,692 (31)	1.00 (Ref)
5,6, missing MM	16,848 (52)	1.06 (1.00 to 1.13)	6026 (11)	1.06 (0.99 to 1.14)	61,377 (43)	1.08 (1.06 to 1.11)
Recipient BMI (kg/m²)						
Not obese (<30)	20,508 (63)	1.00 (Ref)	36,876 (65)	1.00 (Ref)	88,565 (62)	1.00 (Ref)
Obese (>30)	8637 (27)	1.18 (1.09 to 1.28)	12,112 (21)	1.15 (1.08 to 1.22)	37,269 (26)	1.08 (1.05 to 1.11)
Missing	3204 (10)	1.03 (0.89 to 1.19)	7672 (14)	1.17 (1.07 to 1.28)	17,862 (12)	0.93 (0.86 to 1.01)
Donor BMI						
Not obese (<30)	22,355 (69)	1.00 (Ref)	35,679 (63)	1.00 (Ref)	109,771 (76)	1.00 (Ref)
Obese (>30)	6307 (20)	1.11 (1.02 to 1.20)	10,948 (19)	1.05 (0.98 to 1.11)	33,268 (23)	1.07 (1.04 to 1.10)
Missing	3687 (11)	0.94 (0.78 to 1.13)	10,033 (18)	1.08 (0.95 to 1.22)	657 (1)	1.05 (0.90 to 1.22)
Donor-recipient weight ratio						
<0.75	6388 (20)	1.12 (1.01 to 1.25)	6526 (12)	1.09 (1.00 to 1.19)	30,333 (21)	1.12 (1.08 to 1.16)
0.75–0.90	6239 (19)	1.06 (0.96 to 1.16)	8568 (15)	0.98 (0.91 to 1.06)	23,538 (16)	1.04 (1.00 to 1.08)

A Kidney Graft Survival Calculator that Accounts for Mismatches in Age, Sex, HLA, and Body Size

Table 1. Adjusted risk of graft failure at 5 years by characteristic for each transplant donor type for transplants from 1998 to 2012

Characteristic ^a	LUR Donor		LR Donor		Deceased Donor	
	(n=32,349)		(n=56,660)		(n=143,696)	
	N (%)	HR (95% CI)	N (%)	HR (95% CI)	N	HR (95% CI)
HLA ABDR mismatch						
0 MM	162 (1)	0.69 (0.42 to 1.12)	7869 (14)	0.62 (0.57 to 0.67)	15,171 (11)	0.83 (0.80 to 0.86)
1-2 MM, 0 DR MM	847 (3)	0.73 (0.59 to 0.91)	8512 (15)	0.93 (0.88 to 1.00)	5796 (4)	0.87 (0.82 to 0.92)
1-2 MM, 1-2 DR MM	993 (3)	0.85 (0.70 to 1.02)	10,308 (18)	0.95 (0.89 to 1.01)	6103 (4)	0.95 (0.90 to 1.00)
3-4 MM, 0 DR MM	1350 (4)	0.91 (0.77 to 1.06)	532 (1)	0.99 (0.79 to 1.24)	10,557 (7)	0.91 (0.87 to 0.95)
3-4 MM, 1-2 DR MM	12,149 (38)	1.00 (Ref)	23,413 (41)	1.00 (Ref)	44,692 (31)	1.00 (Ref)
5.6. missing MM	16,848 (52)	1.06 (1.00 to 1.13)	6026 (11)	1.06 (0.99 to 1.14)	61,377 (43)	1.08 (1.06 to 1.11)

- Σε όλους τους τύπους δότη η HLA συμβατότητα σχετίζονταν με χαμηλότερο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος
- 0 HLA mismatch στο 14% των μεταμοσχεύσεων από ζώντα συγγενή δότη, 11% από αποβιώσαντα δότη αλλά <1% των μεταμοσχεύσεων από ζώντα μη συγγενή δότη
- Ανεξαρτήτως ζώντα ή αποβιώσαντα δότη 1-2 HLA mismatch και 0 HLA mismatch σχετίζονταν με 7-27% χαμηλότερο κίνδυνο για απώλεια του μοσχεύματος
- Μεταμοσχεύσεις από ζώντα μη συγγενή δότη κατά 93% 3-6 ή άγνωστο HLA mismatch

A Kidney Graft Survival Calculator that Accounts for Mismatches in Age, Sex, HLA, and Body Size

- Μεταμοσχεύσεις από ζώντα μη συγγενή δότη κατά 93% 3-6 ή άγνωστο HLA mismatch

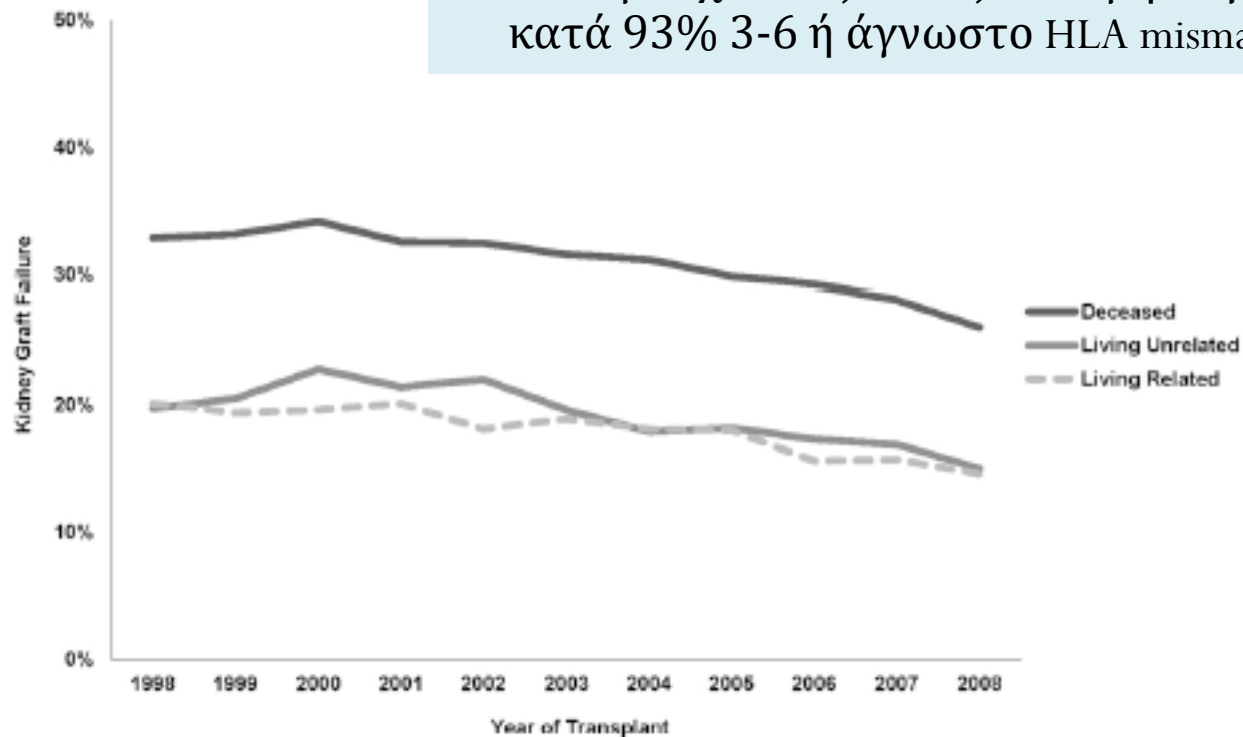


Figure 1. | Trends in the unadjusted probability of graft failure at 5 years for deceased donor, living unrelated donor, and living related transplant recipients, 1998–2008. Graft failure probabilities shown for years in which five years of followup is available.

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιχείρημα 3

Ικανοποιητικότερη επιβίωση μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

HLA mismatch συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επεισοδίου απόρριψης /απώλειας του μοσχεύματος που ισοσταθμίζεται πιθανότερα από την μείωση του χρόνου παραμονής στη λίστα, την νεαρή ηλικία του δότη, μεταμόσχευση από ζώντα δότη

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Ασφάλεια

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

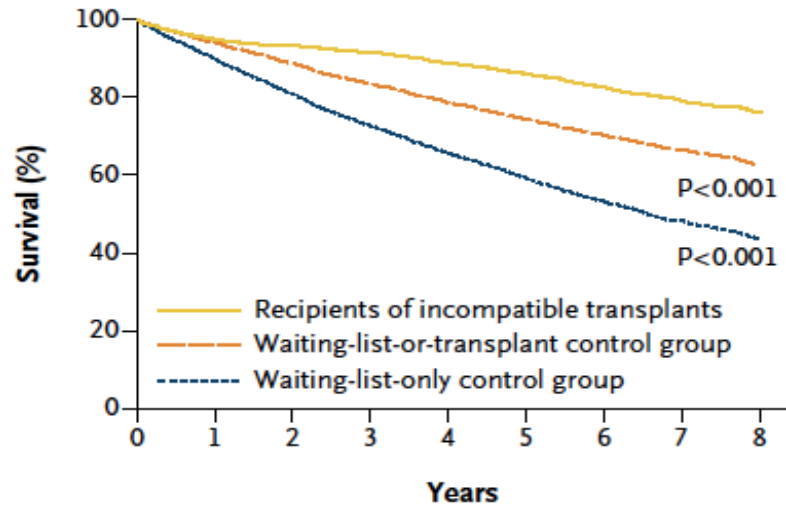
ORIGINAL ARTICLE

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

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



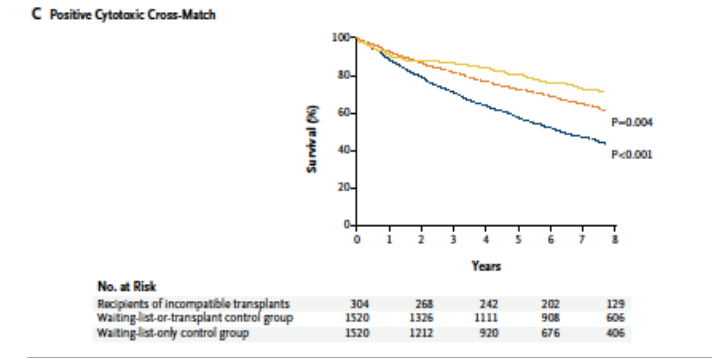
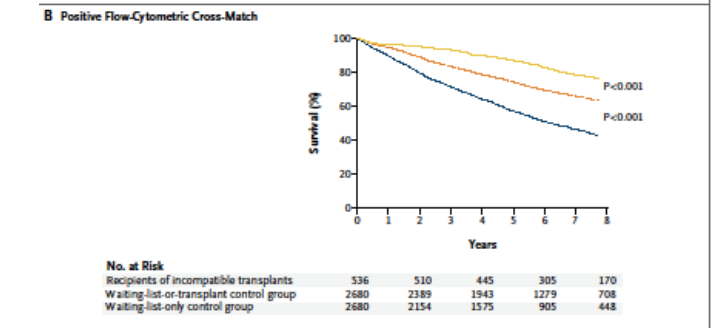
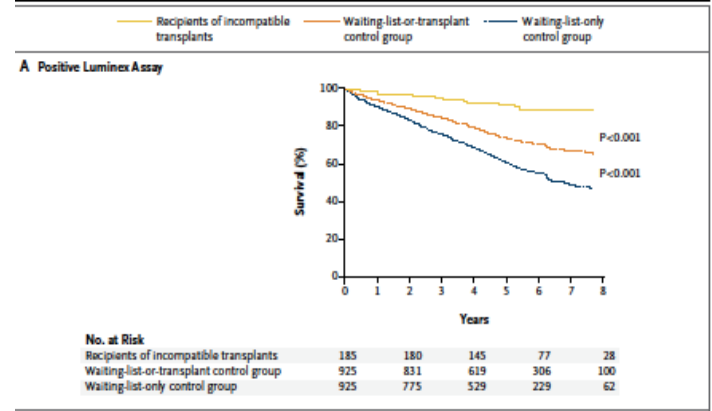
No. at Risk

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

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

Assay	Method
Cytotoxic cross-match	Donor lymphocytes, recipient serum, and complement are added together. If serum from the recipient contains donor-specific anti-HLA antibody at a level sufficient to kill recipient cells, it is called a positive cross-match. This requires a high level of antibody.
Flow-cytometric cross-match	Donor lymphocytes, recipient serum, and fluorescein-labeled antibodies against human IgG are mixed together. If recipient serum contains moderate levels of donor-specific anti-HLA antibody, it will be detected by flow cytometer and is called a positive flow-cytometric cross-match. Flow cytometry detects a moderate level of antibody.
Luminex antibody testing	Recipient serum is run through a column of beads coated with a wide range of polymorphic HLA molecules tagged with unique, identifying immunofluorescence. If recipient serum contains donor-specific anti-HLA antibody, even at a very low level, it can be detected by the Luminex assay.



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

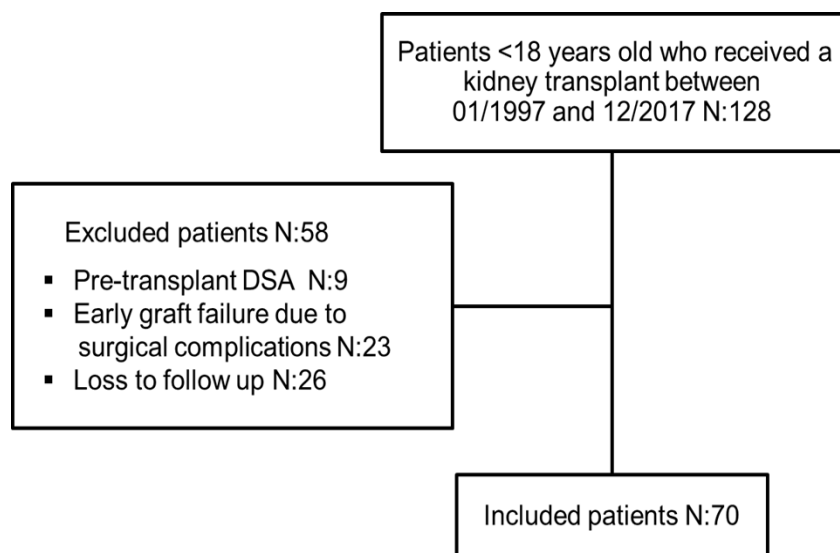
The survival benefit was significant at 8 years across all levels of donor-specific antibody: 89.2% for recipients of kidney transplants from incompatible live donors who had a positive Luminex assay for anti-HLA antibody but a negative flow-cytometric cross-match versus 65.0% for the waiting-list-or-transplant control group and 47.1% for the waiting-list-only control group; 76.3% for recipients with a positive flow-cytometric cross-match but a negative cytotoxic cross-match versus 63.3% and 43.0% in the two control groups, respectively; and 71.0% for recipients with a positive cytotoxic cross-match versus 61.5% and 43.7%, respectively.

Impact of Donor Human Leukocyte Antigen Specific Antibodies detected in Pediatric Kidney Transplant Patients With Stable OR Declined Graft Function

Fylaktou A, Karava V, Vittoraki A, Zampetoglou A, Papachristou M, Antoniadis N, Iniotaki A, Mitsioni A, Printza N

Accepted for publication *Pediatr Transplant*

κλινική σημασία των dnDSA???



- 70 ασθενείς (42 αγόρια, 60%)
- Διάμεση ηλικία μεταμόσχευσης: 10,1 έτη (εύρος 3,6-17,8)
- Ζώντας δότης: 27 (38.6%) ασθενείς
- Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 8,6 (0,5-14,9) έτη
- Απώλεια μοσχεύματος: 13 (18.6%) ασθενείς
- dnDSA+: 22 (31.4%) ασθενείς
- Διάμεσος χρόνος ανίχνευσης dnDSA : 6.2 (0,3-9,6) έτη

Impact of Donor Human Leukocyte Antigen Specific Antibodies detected in Pediatric Kidney Transplant Patients With Stable OR Declined Graft Function

Fylaktou A, Karava V, Vittoraki A, Zampetoglou A, Papachristou M, Antoniadis N, Iniotaki A, Mitsioni A, Printza N

Accepted for publication *Pediatr Transplant*

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης dnDSA

	dnDSA+ patients N: 22	dnDSA- patients N: 48	p
	<i>median (min-max)</i>	<i>median (min-max)</i>	<i>Mann-Whitney test</i>
Recipient age (years)	8.9 (4-17.8)	11 (3.6-16.5)	0.342
Recipient sex (male)	16 (72.7%)	26 (54.2%)	0.191
Time on dialysis (months)	12.5 (0-99)	35 (0-135)	0.141
Donor age (years)	39 (14-65)	41 (2-67)	0.885
HLA mms (HLA-A,-B,-DR,-DQ)	4 (2-7)	5 (1-8)	0.389
Class I mms (HLA-A,-B)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.269
Class II mms (HLA-DR,-DQ)	2 (1-4)	2.5 (0-4)	0.581
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Fisher exact test</i>
Living donor	11(50%)	16 (33.3%)	0.199
Delayed graft function	3 (13.6%)	10 (20.8%)	0.742

Η HLA συμβατότητα δότη/λήπτη δε συσχετίστηκε με την εμφάνιση dnDSA

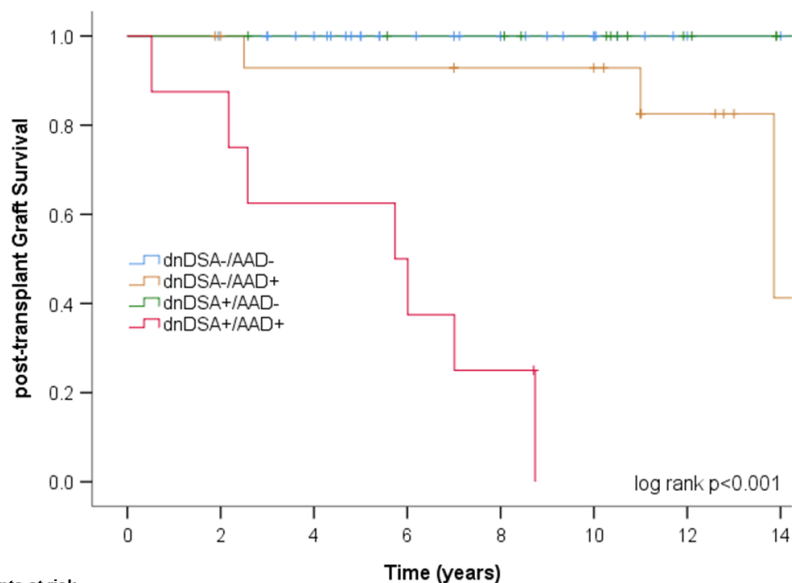
Impact of Donor Human Leukocyte Antigen Specific Antibodies detected in Pediatric Kidney Transplant Patients With Stable OR Declined Graft Function

Fylaktou A, Karava V, Vittoraki A, Zampetoglou A, Papachristou M, Antoniadis N, Iniotaki A, Mitsioni A, Printza N

Accepted for publication *Pediatr Transplant*

▪ dnDSA+:22 ασθενείς

▪ dnDSA-:48 ασθενείς



No of patients at risk

Years	0	2	4	6	8	10	12	14
dnDSA-/AAD-	32	31	27	19	13	7	2	1
dnDSA-/AAD+	16	14	13	13	11	10	5	1
dnDSA+/AAD-	14	14	13	12	12	10	5	2
dnDSA+/AAD+	8	7	5	4	2	0		

Συνολικά, η επιβίωση του μοσχεύματος ήταν μικρότερη στους dnDSA+/AAD+ ασθενείς (κόκκινη γραμμή) συγκριτικά με τους dnDSA-/AAD+ ασθενείς (καφέ γραμμή) ($p < 0,001$)

αλλά

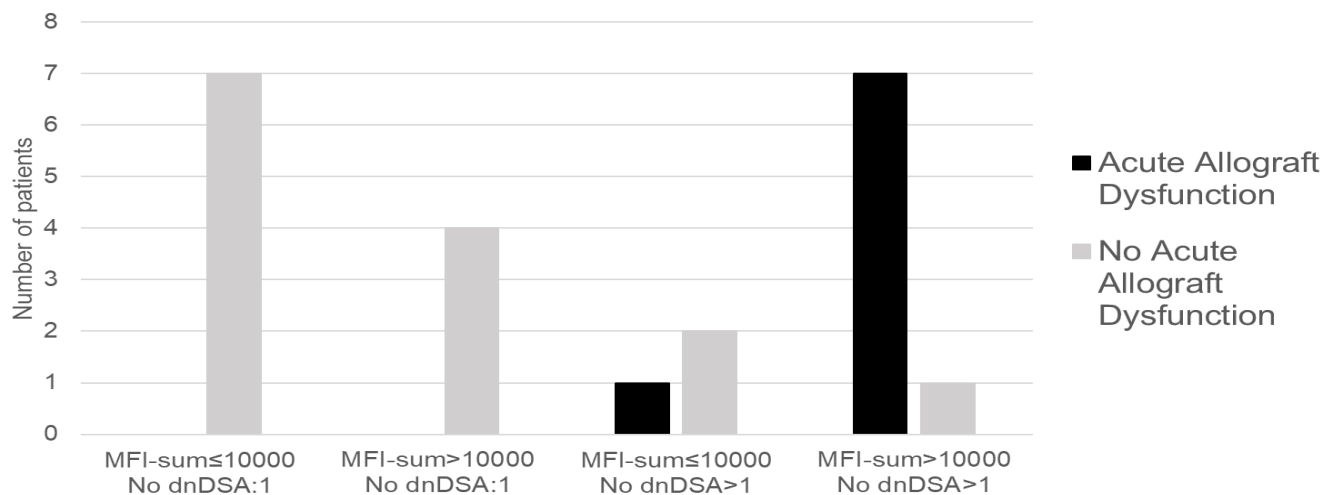
δεν διέφερε μεταξύ dnDSA+/AAD- (πράσινη γραμμή) και dnDSA-/AAD- ασθενών (μπλε γραμμή) ($p = 0,157$).

Impact of Donor Human Leukocyte Antigen Specific Antibodies detected in Pediatric Kidney Transplant Patients With Stable OR Declined Graft Function

Fylaktou A, Karava V, Vittoraki A, Zampetoglou A, Papachristou M, Antoniadis N, Iniotaki A, Mitsioni A, Printza N

Accepted for publication *Pediatr Transplant*

Παράγοντες κινδύνου οξείας επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας σε dnDSA+ ασθενείς



Η ταυτόχρονη παρουσία MFI-sum > 10000 και αριθμός dnDSA > 1 συσχετίστηκε πιο σημαντικά με οξεία επιδείνωση του νεφρικού μοσχεύματος (μαύρη στήλη), συγκριτικά με κάθε παράγοντα ξεχωριστά ($p < 0,001$).

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιχείρημα 4

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

HLA mismatch μπορεί να συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο de novo donor specific antibodies

dnDSA κλινική σημασία???



Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation?

Jon Jin Kim^{1,2} · Susan V Fuggle^{3,4} · Stephen D Marks^{5,6}

Received: 19 February 2019 / Revised: 2 July 2019 / Accepted: 6 September 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Children with end-stage kidney disease should be offered the best chance for future survival which ideally would be a well-matched pre-emptive kidney transplant. Paediatric and adult practice varies around the world depending on geography, transplant allocation schemes and different emphases on living (versus deceased) donor renal transplantation. Internationally, HLA matching can be difficult and may result in longer waiting times. Additionally, with improved surgical techniques and modern immunosuppressive regimens, how important is the contribution of HLA matching to graft longevity? In this review, we discuss the relative importance of HLA matching compared with donor quality; and long-term patient outcomes including re-transplantation rates. We share empirical evidence that will be useful for clinicians and families to make decisions about best donor options. We discuss why living donation still provides the best allograft survival outcomes and what to do in the scenario of a highly mismatched living donor.

Keywords Human leukocyte antigens · Matching · Mismatching · Living donors · Deceased donors · Kidney transplantation

Introduction

The first successful kidney transplant was performed in 1954 and was possible because of the perfect genetic match between the Herrick brothers who are identical twins [1]. At around the same time, the proteins that differentiate self from non-self were identified and called the human leukocyte antigens (HLA) [2]. Detection of antibodies against donor HLA

using the cell-dependent cytotoxicity (CDC) crossmatch, published by Terasaki in 1969, reduced the rates of hyperacute rejection and made transplantation safer [3]. The subsequent development of immunosuppression, initially with corticosteroids and azathioprine, enabled transplantation to be a long-term therapeutic viability. However, immunosuppression has become more effective (with the introduction of ciclosporin, tacrolimus and mycophenolate mofetil in the 1990s and subsequent introduction of induction agents, such as basiliximab). This, together with improved surgical techniques has resulted in improved patient and renal allograft survival outcomes [4]. Currently, the expected 5-year survival of paediatric living and deceased donor kidney transplants are >85% and >75% respectively [5, 6]. We therefore question whether HLA matching is still relevant in the modern transplant era.

The major histocompatibility complex (MHC) is located on a large 4Mbp portion of chromosome 6p21 and encodes the HLA proteins [7]. HLA are essential for differentiation of self from non-self and the extensive polymorphism of HLA has been maintained throughout evolution. The conventional classification divides HLA into class I and class II. HLA class I (HLA-A, B and C) are expressed on nearly all nucleated cells and load anomalous peptides (e.g. viral peptides) on MHC class I and signal to CD8 T cells for killing. HLA class

✉ Stephen D Marks
Stephen.Marks@gosh.nhs.uk

¹ Department of Paediatric Nephrology, Nottingham Children's Hospital, Nottingham NG7 2UH, UK

² Institute of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Liverpool, Liverpool L69 3BX, UK

³ NHS Blood and Transplant, Bristol BS34 8RR, UK

⁴ Oxford Transplant Centre, Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Oxford OX3 7LE, UK

⁵ Department of Paediatric Nephrology, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London WC1N 3JH, UK

⁶ NIHR Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, University College London Great Ormond Street Institute of Child Health, London WC1N 1EH, UK

• Παιδιατρική πρακτική 'Transplant First'

- Εξατομικευμένη πολλές φορές απόφαση για το αποδεκτό HLA mismatch για το κάθε παιδί

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Ασφάλεια

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Ασφάλεια

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Transplantation first

Αναγκαιότητα

Σημαντική ανάγκη της μείωσης του χρόνου παραμονής στη λίστα στην Ελλάδα

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

Επιβίωση ασθενών /μοσχευμάτων σε HLA ασύμβατες μεταμοσχεύσεις

Ασφάλεια

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης

Επιλογή με βάση την HLA συμβατότητα στα παιδιά: Όχι πρώτη προτεραιότητα

Επιβίωση μεταμοσχευμένων παιδιών vs παιδιών σε εξωνεφρική κάθαρση (λίστα)-ανάγκη για ενωρίς μεταμόσχευση

Αναγκαιότητα

Χρόνος παραμονής στην λίστα στη Ελλάδα (τοπικές ιδιαιτερότητες)

HLA mm συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο απόρριψης που ισοσταθμίζεται πιθανότατα από την μείωση του χρόνου παραμονής στη λίστα, ηλικία δότη < 35-40 ετών, ζώντα δότη

Ασφάλεια

Κίνδυνος ευαισθητοποίησης????



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

21^ο

Πανελλήνιο
Συνέδριο
Μεταμοσχεύσεων

2-4

Δεκεμβρίου 2021
Μέγαρο Μουσικής Αθηνών



powered by
ONASSIS
FOUNDATION

Ευχαριστώ πολύ