

Renal Transplantasyonda Terapötik Aferez Kullanımı

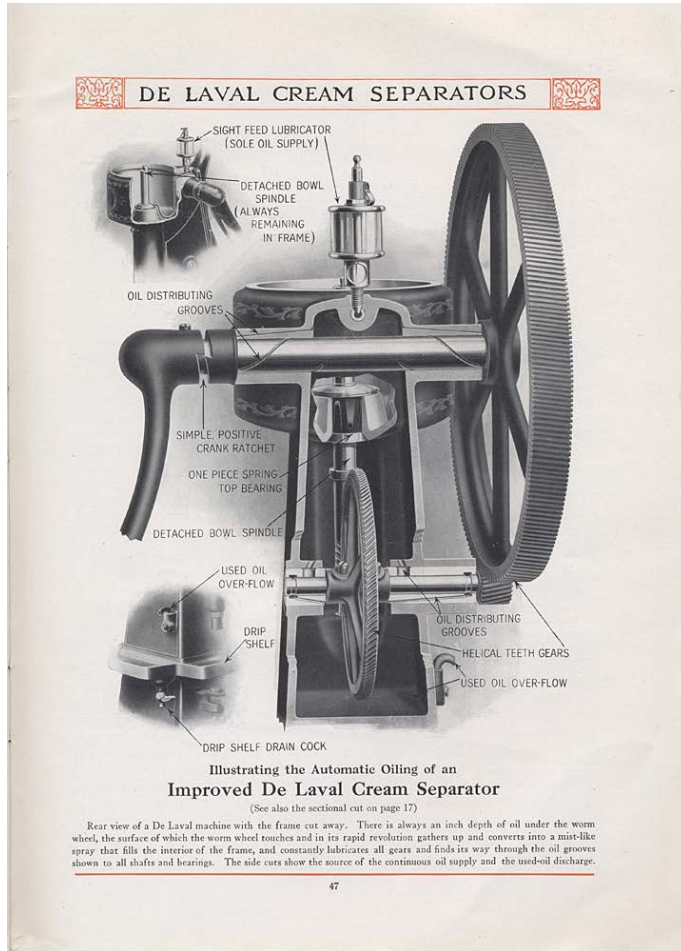
Doç. Dr. Gökhan TEMİZ

Memorial Ataşehir Hastanesi

Nefroloji ve Transplantasyon Kliniği

Tarihçe

- Kötü ruhları uzaklaştırmak için Çin, Mısır ve Antik Yunan da kullanılmış
- Bu devirlerde daha çok flebotomi şeklinde
- Çin’de kan rengi değişene kadar ince bir iğneyle vücudun belli bölgelerinden kan akıtılması yoluyla
- Batıda venöz kesi sonrasında hasta bayılana kadar; ‘ ne kadar çok o kadar iyi’



- 1877 deLaval
- Süt ve süt kremasını ayırmak için
- Sürekli santrifüj
- Modern medikal aferez 1914 te geliştirildi
- 2. dünya savaşına kadar ihtiyaç olmadı
- İlk klinik vaka 1967 de Gennes tarafından yayımlandı

Disease	Type of TA	Category
ANCA- associated rapidly progressive glomerulo-nephritis (Granulomatosis with polyangiitis; Wegener's Granulomatosis)- Dialysis dependence	TPE	I
Anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture's syndrome)	TPE	I
Focal segmental glomerulosclerosis – recurrent in transplanted kidney	TPE	I
Immune complex rapidly progressive glomerulonephriti	TPE	III
Immunoglobulin A nephropathy- crescentic/chr. Progressive	TPE	III
Myeloma cast nephropathy	TPE	II
Nephrogenic sytemic fibrosis	TPE	III

Renal Transplantasyonda Kullanım

- Desensitizasyon
- Akut humoral red tedavisi
- Primer hastalık nükslerinde kullanım
- Nakil sonrası De novo hastalıklarda kullanımı
- ABO Uyumsuz nakil

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis

Zbigniew M. Szczepiorkowski,^{1*†} Jeffrey L. Winters,^{2*} Nicholas Bandarenko,^{3*} Haewon C. Kim,^{4*}
Michael L. Linenberger,^{5*} Marisa B. Marques,^{6*} Ravindra Sarode,^{7*} Joseph Schwartz,^{8*}
Robert Weinstein,^{9*} and Beth H. Shaz^{10*}

Renal transplantation	Antibody mediated rejection	TPE	I
	Desensitization, living donor, positive crossmatch due to donor specific HLA antibody	TPE	II
	High PRA; cadaveric donor	TPE	III

- Renal transplantasyondaki immünolojik bariyerler
 - PRA (topluma karşı kazanılmış antikorlar)
 - DSA (anti HLA veya non HLA antikorlar)
 - ABO uyumsuzluğu

Desensitizasyon

- Mevcut bir donöre karşı HLA veya non HLA antikor geliştirmiş olan hastaya sensitize hasta diyoruz
- Bekleme listesindeki hastaların % 35 inde yüksek titrede antikorlar mevcut
- Panel Reaktif Antikor (PRA) topluma karşı olan duyarlılığı gösteriyor
- Transplantasyon pratiğinde antikor titresini belirlemede kullanılan en hassas yöntem Luminex, DSA için ideal
- MFI
 - <1000
 - 1000-5000
 - >5000
 - C1q bağlama yeteneği

Desensitizasyonda Kullanılan Yöntemler

- Plazmaferez
- Ivlg
- Rituximab
- Bortezomib

Desensitizasyon Protokolleri

- Yüksek doz Ivlg + Plazmaferez
- Düşük doz Ivlg + Plazmaferez
- Ivlg + Plazmaferez + Rituksimab
- Ivlg + Plazmaferez + Bortezomib

Original article

Kidney transplantation of 32 patients from HLA-incompatible live donors: Efficacy and outcome after desensitization[☆]

Constantino Fernández^{a,*}, María Calvo^a, Natacha Leite^a, Andrés López^a, Tamara Ferreira^a, Roi Ribera^a, Rocío Seijo^b, Ángel Alonso^a

^a Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, Spain

^b Unidad de Bioestadística y Epidemiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña, Spain

- % 71.9 hastaya nakil yapılabilmiş
- 5 yıl içinde greft survisi % 86
- akut rejeksiyon oranı % 17.4

Addition of Plasmapheresis Decreases the Incidence of Acute Antibody-Mediated Rejection in Sensitized Patients with Strong Donor-Specific Antibodies

Enver Akalin,^{*†} Rajani Dinavahi,^{*†} Rex Friedlander,[‡] Scott Ames,[†] Graciela de Boccardo,^{*†} Vinita Sehgal,^{*†} Bernd Schröppel,^{*†} Madhu Bhaskaran,^{*§} Susan Lerner,[†] Marileno Fotino,[‡] Barbara Murphy,^{*†} and Jonathan S. Bromberg[†]

^{}Renal Division, [†]Recanati/Miller Transplantation Institute, Mount Sinai School of Medicine, [‡]Immunogenetics Laboratory, Rogosin Institute, and [§]Renal Division and Transplant Services, North Shore University Hospital, New York, New York*

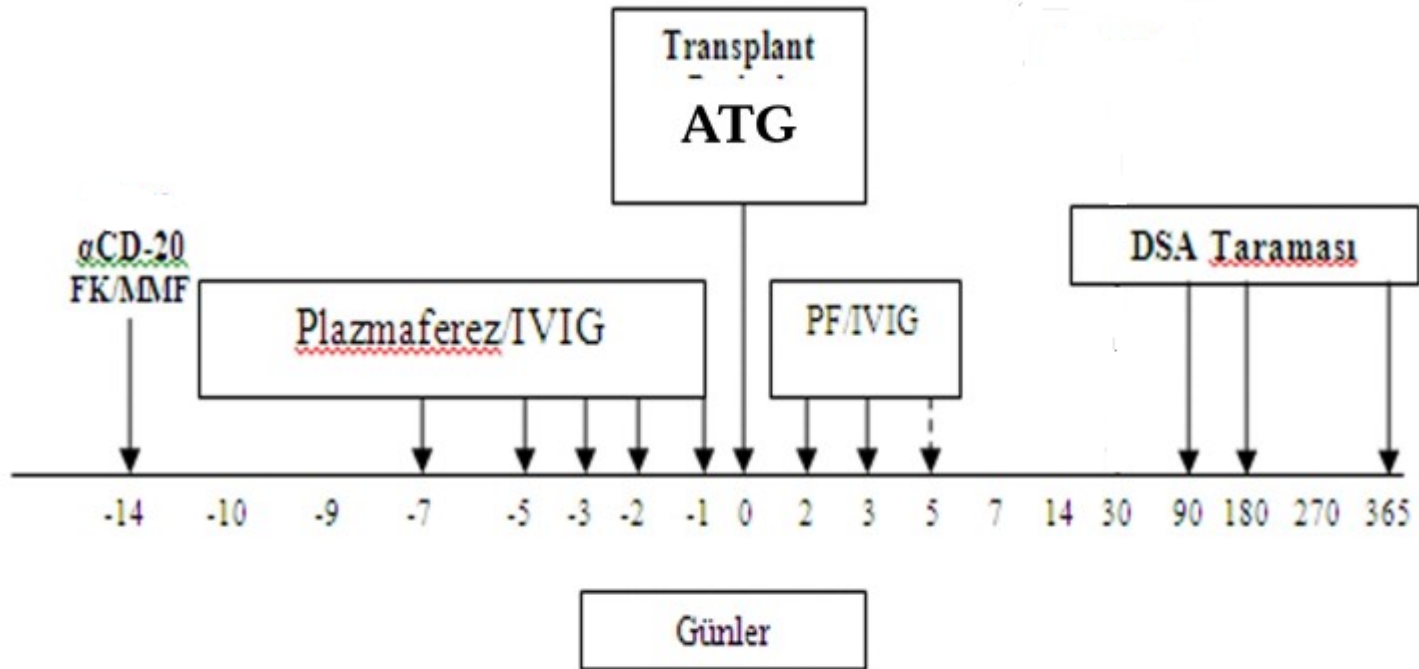
- Yüksek DSA ya sahip hastalarda antikor aracılı red riski yüksek
- Tedavi modalitelerine Plazmaferaz eklenmesi red riskini belirgin azaltıyor

Table 3. Clinical outcomes

Outcome	IVIg Only		IVIg/PP
	Group 1, Weak/Moderate DSA (n = 12)	Group 2, Strong DSA (n = 9)	Group 3, Strong DSA (n = 14)
Follow-up (mo; median [range])	16 (8 to 35)	22 (8 to 31)	12 (6 to 18)
Patient survival (%)	100	100	93
Graft survival (%)	100	78	86
Acute rejection (%)	0	66	7
AMR	0	44	7
ACR	0	22	0
Biopsy-proven CAN (%)	0	44	14
Median Cr (mg/dl; median [range])	1.1 (0.6 to 2.8)	1.2 (1.0 to 4.5)	1.2 (0.7 to 1.9)
Patients with Cr <2.0 (%)	92	71	100
Patients with Cr <1.4 (%)	75	71	71
CMV disease (%)	8	11	0
Polyoma nephropathy (%)	0	0	7
Proteinuria (%)	0	11	7

^aCr, serum creatinine level.

Biz Ne Yapıyoruz?



Akut Rejeksiyon

- Allograft fonksiyonunda ani bozulma ile seyreden ve greftte spesifik patolojik değişikliklerin eşlik ettiği klinik durum
- İnsidansı canlı donörlerde % 10-15, kadavra nakillerde % 20 düzeyinde
 - Hücresel
 - Humoral

Akut Humoral Rejeksiyon

- Greft disfonksiyonu
- DSA varlığı
- Biyopside C4d pozitifliği
- Akut doku hasarının histolojik bulguları
 - Kapiller endotelinde şişme
 - Arteriolar fibrinoid nekroz
 - Glomerül kapillerlerde fibrin trombus
 - Glomerülit, peritübüler kapillerit

The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis

Susan S Wan, MMed (Clin Epi), FRACP¹, Tracey D Ying, MMed (Clin Epi), FRACP¹,
Kate Wyburn FRACP, PhD¹, Darren M Roberts FRACP, PhD²,
Melanie Wyld MBA, MPH³ and Steven J Chadban FRACP, PhD¹

Conclusion: Newer studies evaluating Rituximab showed little or no difference to early graft survival, and the efficacy of bortezomib and complement inhibitors for the treatment of AMR remains unclear. Despite the evidence uncertainty, plasmapheresis and IVIG have become standard-of-care for the treatment of acute AMR.



Long-Term Experience of Plasmapheresis in Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation

C.M. Brown, K.A. Abraham, P. O'Kelly, P.J. Conlon, and J.J. Walshe

- 440 kadaverik nakil
- 20 antikor aracılı rejeksiyon gelişmiş ve bunlara plazmaferez ve immünsupresif tedavinin arttırılması uygulanmış
- 5 yıllık greft sağkalımı % 78 ve hasta sağkalımı % 93 olarak rapor edilmiş

Table 2. Treatment and Renal Graft Survival Rates in Antibody Mediated Rejection Treated With PE, IVIG, or a Combination of Rescue Therapy

Study	Study Design	Study Group	Treatment	Outcomes
Pascual M et al (1998) ⁷	14 months 1995–1997	5 patients with AMR	PE and rescue therapy of tacrolimus and MMF	Mean follow-up 19.6 ± 5.6 months, 100% graft and patient survival
Rocha PN et al (2003) ⁸	Retrospective analysis 1999–2001; 286 transplants	16 patients with AMR 43 patients with ACR	PE and IVIG 1 patient IVIG only 1 patient PE only	One-year graft survival 81% in patients with AMR
Lehrich RW et al (2005) ⁹	Retrospective review of kidney transplantation 1999–2003	23 patients with AMR 75 patients with ACR	IVIG and PE	Two-year graft survival 78% in patients with AMR
White NB et al (2004) ¹⁰	Retrospective review 2000–2002	9 patients with AMR	PE and IVIG	One-year graft survival 89% in patients with AMR
Ibernon M et al (2005) ¹¹	Retrospective review 1999–2004	7 patients identified with AMR	Daily PE plus IVIG in 4 cases	One-year graft survival 70% in patients with AMR, patient survival 100% at 1 year

Abbreviations: ACR, acute cellular rejection; PE, plasmapheresis; MMF, mycophenolate mofetil; IVIG, intravenous immunoglobulin.

Primer Hastalık Nüksü

	Recurrence rate	Graft loss risk
Primary disease		
FSGS	30-60%	~50%
MGN	3-30%	~30%
IgA-GN	30-60%	10-30%
MPGN-I	25-65%	~33%
DDD (MPGN-II)	~90%	10-20%
Secondary disease		
Anti-GBM disease	~10%	<5%
SLE	2-9%	<5%
ANCA vasculitis	20-25%	<5%
HSPN	15-60%	~10%
HUS	25-50%	40-60%
LCDD	~50%	Unknown
Mixed cryoglobulinemia	~50%	Unknown
Fibrillary GN	~50%	~50%
Fibronectin glomerulopathy	Unknown	Unknown

Primer Hastalık Nüksü

- FSGS; Primer
 - Podositlere toksik dolaşan bir faktör varlığı söz konusu
 - Net olarak ortaya konulamamış; suPAR, microRNA?
 - Destekleyen faktörler;
 - Perfüzyondan saatler sonra yapılan elektron mikroskop incelemelerde podosit hasarı gösterilebilmiş
 - Plazmaferez/Immunadsorbsiyona yanıt veriyor
 - FSGS li hastalardan alınan serumla sağlam farelerde proteinüri indüklenebilmiş
 - FSGS li hastadan böbrek alınıp başka hastaya takılınca proteinüri geriliyor


FSGS Nüksü için Risk Faktörleri

- Genç yaş
- Son dönem böbrek yetmezliğine hızlı ilerleyiş
- FSGS ye bağlı greft kaybı öyküsü
- Dolaşan permeabilite faktörlerinin gösterilmiş olması

Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients

- 24 pr FSGS li çocuk hasta, 7 nüks
- 4-14 seans arası plazmaferez uygulanmış
- Tam ya da kısmi remisyon oranı % 100
- İlave immün süpresyona gerek olmamış
- İkinci nükslerde plazmaferez etkili

The effect of peri-transplant plasmapheresis in the prevention of recurrent FSGS

P. S. Verghese¹  | M. N. Rheault¹ | S. Jackson² | A. J. Matas³ | S. Chinnakotla³ | B. Chavers¹

- Peritransplant plazmaferaz etkili olabilir mi?
- Fark bulunamamış ancak plazmaferazın hastalık kontrolünde etkili olduğu sonucuna varılmış

Kidney Transplantation for Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Outcomes and Response to Therapy for Recurrence

*LaTonya J. Hickson,^{1,5} Manish Gera,¹ Hatem Amer,¹ Corey W. Iqbal,² Therese B. Moore,^{1,3}
Dawn S. Milliner,^{1,3} Fernando G. Cosio,¹ Timothy S. Larson,¹ Mark D. Stegall,² Michael B. Ishitani,^{2,4}
James M. Gloor,^{1,3} and Matthew D. Griffin¹*

- 1573 böbrek nakli olmuş hasta
- % 1.9 pr FSGS tanılı olgu (n=30)
- Bunların 14 ünde rekürrens var
- Preempitif plazmaferez etkili değil ancak plazmaferez tedavisi ile rituksimabın kombine edilmesi en iyi sonuçlara yol açmış

ABO Uyumsuz Böbrek Nakli

CJASN ePress. Published on July 16, 2018 as doi: 10.2215/CJN.00540118

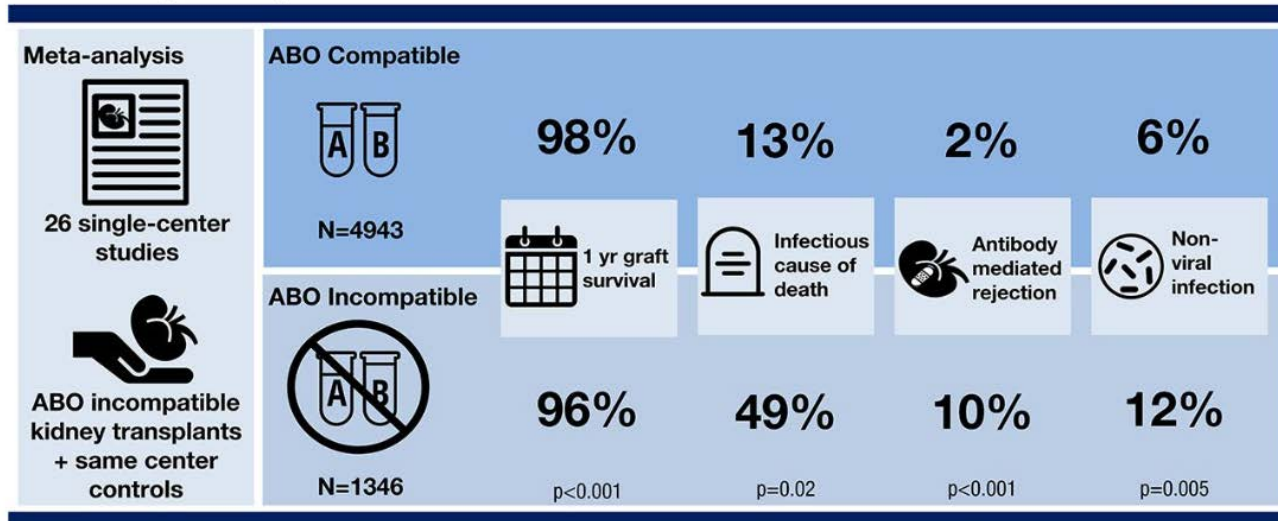
Article

ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes A Meta-Analysis

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

How safe is crossing the ABO blood group barrier
in kidney transplantation?

CJASN
Clinical Journal of American Society of Nephrology



Conclusions ABO-incompatible kidney transplant recipients have good outcomes albeit inferior to center-matched ABO-compatible control patients.

Annelies E. de Weerd and Michiel G.H. Betjes. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. CJASN doi: 10.2215/CJN.00540118

- Mevcut immünsüpresif stratejiler iki önemli komponent içerir
 - Pretransplant antikor uzaklaştırılması
 - Anti-ABO antikorların tekrar oluşumunu engellemek için immünsüpresiflerin indüksiyonu ve idamesi

Antikor Uzaklaştırılmasında Kullanılan Yöntemler

- Klasik plazmaferez
- Double filtrasyon plazmaferez
- Antijen spesifik immünadsorbsiyon
- Antijen non spesifik immunadsorbsiyon

PD vs DFPP

- Klasik Plazma Değişimi

- Antikor uzaklaştırma oranı % 40-50
- Kanama ve enfeksiyon riski çok
- Non spesifik
- Hipokalsemi riski var
- DSA pozitifliği de varsa IA dan etkili
- Komplemanı da uzaklaştırıyor

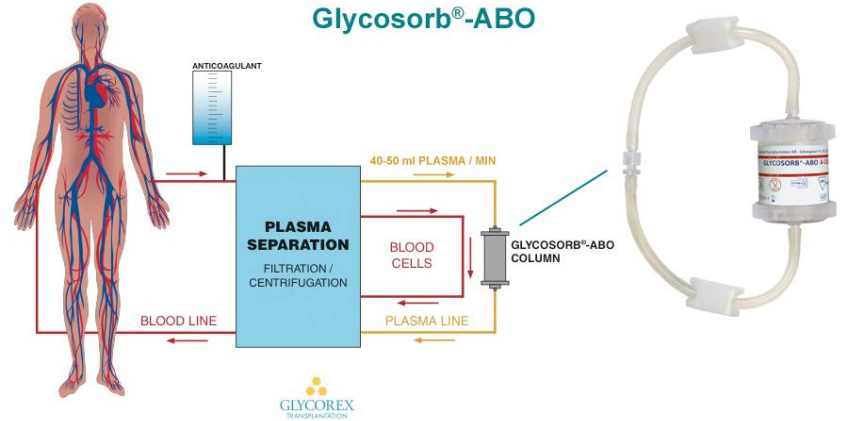
- DFPP

- Ig fraksiyonu selektif olarak uzaklaştırılır
- Daha az replasman sıvısı
- Kanama komplikasyonu ve enfeksiyon riski PD ne göre daha az
- Antikor uzaklaştırma oranı % 60-70

- **PD: Plazma Değişimi**
- **DFPP: Double filtrasyon plazma ferez**

Immün adsorbsiyon

- ABO uyumsuz nakil için selektif IA tercih ediliyor
- non selektif IA anti HLA antikor uzaklaştırılması için daha etkin
- İşlem öncesi ortalama 4 seans gerekli
- Kabul edilebilir anti ABO titreleri konusunda net veri yok
- Maliyeti çok



Sonuç Olarak

- Terapötik Aferez yöntemleri Nefroloji ve renal transplantasyon pratiğinde olmazsa olmaz
- ABO uyumsuz nakiller çok yakın gelecekte renal transplantasyon pratiğinde rutin işlem olacaktır
- Hedef: Daha çok antikorun uzaklaştırıldığı daha az yan etkili yöntemlere daha ucuz ulaşılması



Sabrınız İçin Teşekkürler