

YÜKSEK SENSİTİZE HASTAYA YAKLAŞIM

Dr.Şule Şengül
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nefroloji Bilim Dalı

ORGAN NAKLİNDE DOĞAL BARIYERLER

- ABO (isoaglutininler)
- Donör spesifik antikorlar

Table 1. Direction of acceptable organ transfer when the donor and recipient have different ABO red blood cell types.

Transfer ^a	Acceptability
O to non-O	Safe
Rh ⁻ to Rh ⁺	Safe
Rh ⁺ to Rh ⁻	Relatively safe
A to non-A	Dangerous
B to non-B	Dangerous
AB to non-AB	Dangerous

From Starzl [54].

	Rej +	Rej-
+CDC XM	24 (%75)	6 (%3.2)
-CDC XM	8	187

Patel ve Terasaki, 1969, NEJM

DOKU ANTİJENLERİNE KARŞI ANTİKOR OLUŞUMU

- **GEBELİKLER**
 - İngiltere transplantasyon bekleme listelerindeki sensitize hastaların çoğu kadındır (%33 vs %17)
- **TRANSPLANTASYON**
 - İngiltere transplantasyon bekleme listesindeki sensitize hastaların retransplantasyon bekleyen hastaların oranı yüksektir (%52 vs %15)
- **TRANSFÜZYONLAR**
- ? (İnfeksiyon etkenlerine karşı gelişen çapraz reaksiyonlar)

TANIM:Yüksek Sensitizasyon (Aşırı Duyarlılaşıma)

- **Duyarlılaşıma (Sensitizasyon):** HLA'lara karşı serumda antikor (genellikle IgG yapısında) bulunmasıdır.
 - HLA-A, HLA-B (Class I)
 - HLA-DR (Class II)
 - Diğer HLA'lar
 - Non-HLA antikorlar
- **Aşırı Duyarlılaşıma (Yüksek Sensitizasyon)**
 - Eurotransplant: **PRA**≥%85 (CDC yöntemiyle)
 - ABD: **PRA**≥%80

**Duyarlılaşmış olmanın
(sensitizasyonun) ölçüsü PRA
(panel reaktif antikor) dır.**

PRA (Panel Reaktif Antikor)

- Panel hücre havuzuna karşı hasta serumunda olan alloreaktif ve spesifik antikorların gösterilmesi
- %PRA, pozitif hücre oranını gösterir

Panel Reaktif Antikor (PRA)

- Nakil öncesinde 3 ayda 1
- Nakilden sonra ilk 1 yıl içinde 3 ayda bir
- Ardından yıllık takip önerilmektedir

DOKU ANTİJENLERİNE KARŞI ANTİKORLAR NASIL SAPTANIYOR? 40 Yıllık Gelişim

- CDC (Kompleman Bağımlı Sitotoksiste)
- Akım sitometrisi (1983)
- Solid faz antikor saptama assayleri (SPADS):
Rekombinant HLA Class I ve II molekülleriyle kaplanmış solid bir matriks/mikropartiküller ve optik okuma yöntemi kullanılmaktadır. Sensitivite ve spesifiteleri daha yüksektir.
 - ELISA
 - Akım sitometrisi (FlowPRA, One Lambda)
 - Luminex

Calculated PRA (CPRA): The New Measure of Sensitization for Transplant Candidates

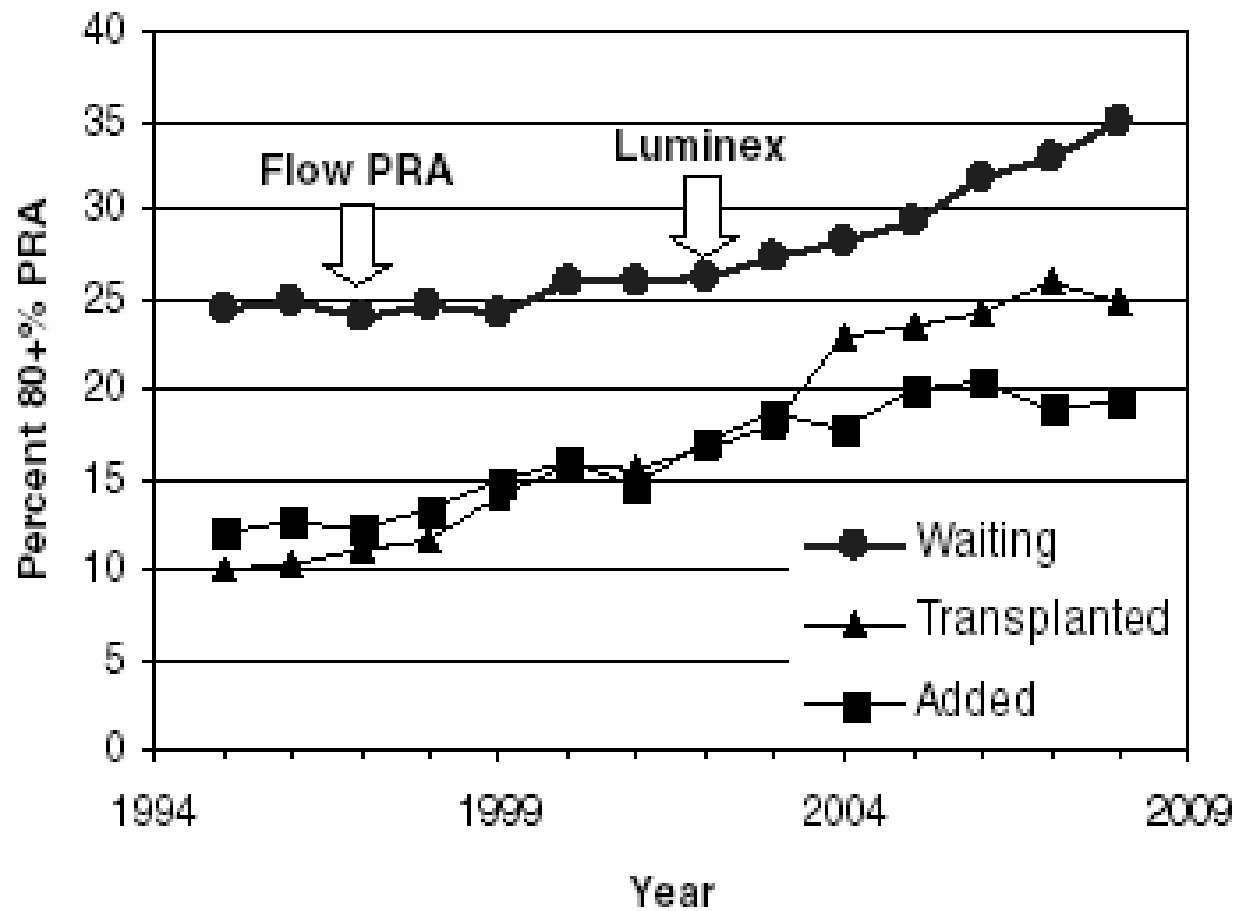
*American Journal of Transplantation 2010; 10: 26–29
Wiley Periodicals Inc.*

Special Feature

- 2009'dan itibaren ABD'de kullanılmaktadır
- 2003-2005 yılları arasında 12000 kadavra donörün HLA'ları kullanılmış.
- Merkezler her hastası için “kabul edilemez MM” leri sisteme girdiğinde sistem bir PRA tahmini yapmaktadır.
- Gerçek PRA ölçümleriyle korelasyonu oldukça iyi bulunmuştur.

PRA HESAPLANMASI

- Eurotransplantta, benzer bir uygulama olan “Virtual PRA” uygulamasını başlatmıştır.



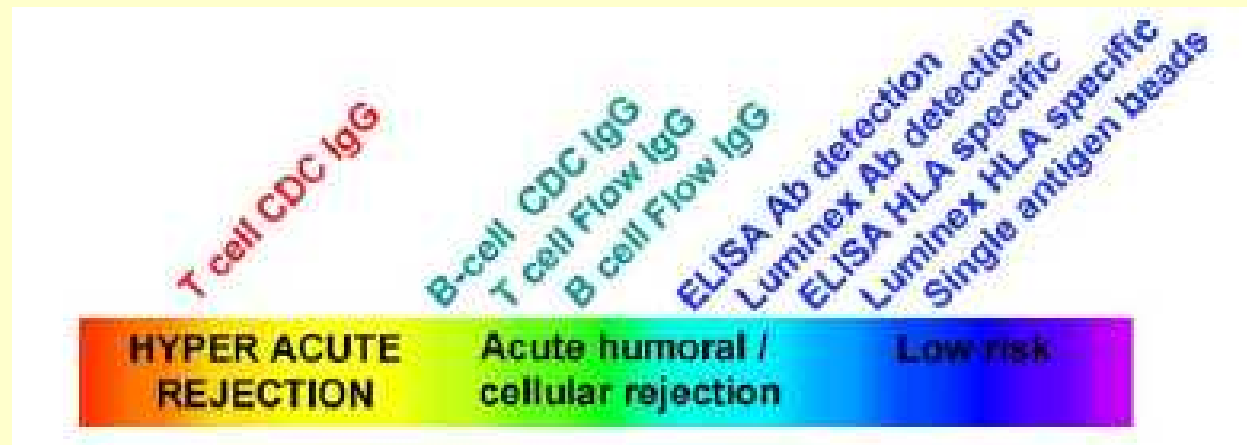
American Journal of Transplantation 2010; 10: 26–29

Back to the future: application of contemporary technology to long-standing questions about the clinical relevance of human leukocyte antigen-specific alloantibodies in renal transplantation

Craig J. Taylor ^{a,*}, Vasilis Kosmoliaptis ^{a,b}, Dominic M. Summers ^{a,b}, J. Andrew Bradley ^b

^a Tissue Typing Laboratory, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, United Kingdom

^b Department of Surgery, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, United Kingdom



Sensitize Hastada Transplantasyon Öncesi İmmunolojik Risk Değerlendirilmesi

- ELISA, Flow-PRA veya Luminex gibi yöntemlerle saptanmış sitotoksik olmayan antikolar transplantasyonda risk faktörü
- CDC ile saptanmış antikolar kontrendikasyon olarak görülmelidir

Crossmatch(XM) Testleri

- CDC (NIH-CDC) XM
 - En yaygın kullanılan yöntemdir
 - Sensitivitesi uygulama tekniğinden çok etkilenir
 - Amos-Modifiye CDC
 - AHG-CDC (Kompleman fikse etmeyen antikorların da saptanması)
 - DTT-CDC (IgM tipi antikorlara bağlı reaksiyonu elimine eder)
- Akım Sitometri XM
 - Genellikle CDC-XM ek olarak kullanılır
 - Retransplantasyon durumlarında
 - Önceden saptanmış PRA pozitifliği durumlarında
 - Presensitizasyon riski çocuktan anneye veya erkek eşten transplantasyon durumlarında
- Monosit-XM (anti-endotelial antikorlara yönelik)

LCM Temel Alınarak Risk analizi

LCM, Donor reaktif, HLA Spesifik, IgG Ab

Risk kategorileri
Yüksek Orta İhmal edilebilir

Son (+) CDC	X		
Son (+) AHG-CDC	X		
Son (+) FCXM	X		
Geçmişte (+) CDC		X	
Geçmişte (+) AHG CDC		X	
Geçmişte (+) FCXM		X	
Son ve geçmişte (-) CDC			X
Son ve geçmişte (-) AHG CDC			X
Son ve geçmişte (-) FCXM			X

İnvitro ≠ İnvivo

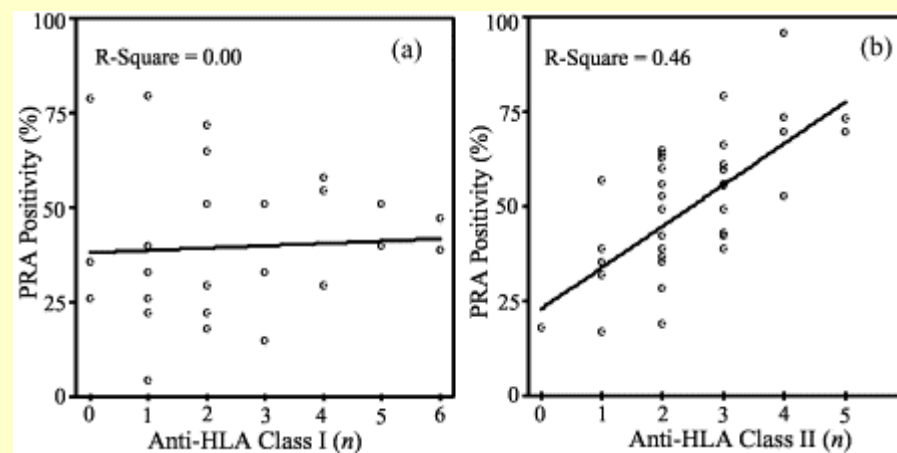
- IgG tipi
- IgM tipi
- T hücrelerine karşı
- B hücrelerine karşı
- Güçlü antikor
- Zayıf antikor
- Kompleman fikse eden
- Kompleman fikse etmeyen
- Düşük titre
- Yüksek titre

Panel reactive antibody positivity and associated HLA antibodies in Turkish renal transplant candidates

Fatma Nurhan Ozdemir^a, Siren Sezer^a, Ali Akcay^{a,*}, Zubeyde Arat^a, Munire Turan^b, Sale Gulmus^b, Eyup Kulah^a, Mehmet Haberal^c

Table 1
The demographic data and their association with PRA positivity

Parameters	PRA < 30%	PRA > 30%	P value
Number	301	39	
Age (years)	47.2 ± 12.2	47.5 ± 13.6	0.9542
<i>Gender</i>			
Male	58.1%	45.9%	0.0142
Female	41.9%	54.1%	
<i>Potential risk factors</i>			
Hemodialysis duration	61.2 ± 35.2	67.8 ± 21.3	0.0013
Previous pregnancy	27.9%	37.8%	0.0017
Number of blood transfusions	2.6 ± 0.3	8.7 ± 2.1	0.0001
Rejected graft history	10.9%	51.4%	0.0001



Anti-HLA Antibody Profile of Turkish Patients With End-Stage Renal Disease

G.E. Karahan, Y. Seyhun, F. Oguz, C. Kekik, E. Onal, Y. Caliskan, H. Bakkaloglu, H. Yazici, A. Turkmen, A.E. Aydin, M.S. Sever, U. Eldegez, and M.N. Carin

Table 1. Demographic Characteristics of the Patients

	PRA-Negative	PRA-Positive	
No. of patients	564 (83.6%)	110 (17.3%)	
Gender			
Females	242 (42.9%)	86 (78.2%)	$P < .05$
Males	322 (57.1%)	24 (17.8%)	
Mean age	40.35 ± 13.62 (3–71)	42.01 ± 10.38 (15–67)	
Potential risk factors			
Dialysis duration (y)	4.41 ± 3.92 (0–26)	7.40 ± 5.53 (1–23)	$P < .05$
No. of transfusions (unit)	1.92 ± 3.52 (0–50)	5.04 ± 7.29 (0–60)	$P < .05$
Pregnancies (no. of females)	131 (54.1%)	60 (69.8%)	$P < .05$
Previous transplantation history	6 (1.06%)	26 (23.63%)	$P < .05$

Table 2. Anti-HLA Distribution According to Percentage PRA

	Group 1 PRA <30%	Group 2 PRA = 31%–85%	Group 3 PRA >85%
Anti-class I CREG AB			
Anti-private	21	4	0
Anti-CREG ± Anti-Private	1	8	0
Anti-CREG	3	37	0
Multispecific	0	2	15
Anti-class AB (N = 91)			
Anti-locus A	12	12	0
Anti-locus B	12	10	0
Anti-loci A + B	1	29	15
Anti-class II AB (N = 67)			
Anti-locus DR	10	19	0
Anti-locus DQ	3	2	0
Anti-loci DR + DQ	1	12	20

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

LCM ve PRA

- LCM (+) hasta
 - 2005-2009 yılları arası %11.5
- PRA Tarama (Class I veya II + hastalar)
 - 2007-2009 : %22.8

SIKLIK:Yüksek Sensitizasyon (Bekleme Listesi) 1998-2007

Peak PRA	Year									
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Total	34,496	36,948	39,956	42,219	44,263	45,479	45,294	46,120	47,060	48,773
0-9%	20,489	22,182	24,627	26,612	27,814	28,618	28,747	28,866	28,657	29,000
10-79%	7,392	7,766	7,847	8,025	8,630	8,914	8,928	9,354	9,905	10,578
80%+	4,447	4,793	5,147	5,327	5,733	6,054	6,106	6,744	7,486	7,908
Unknown	2,168	2,207	2,335	2,255	2,086	1,893	1,513	1,156	1,012	1,287
Total (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
0-9%	59.4%	60.0%	61.6%	63.0%	62.8%	62.9%	63.5%	62.6%	60.9%	59.5%
10-79%	21.4%	21.0%	19.6%	19.0%	19.5%	19.6%	19.7%	20.3%	21.0%	21.7%
80%+	12.9%	13.0%	12.9%	12.6%	13.0%	13.3%	13.5%	14.6%	15.9%	16.2%
Unknown	6.3%	6.0%	5.8%	5.3%	4.7%	4.2%	3.3%	2.5%	2.2%	2.6%

<http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2008>

SIKLIK:Yüksek Sensitizasyon (Kadavra Böbrek Alıcıları) 1998-2007

PRA at Transplant	Year of Transplant									
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Total	8,032	8,043	8,124	8,231	8,539	8,667	9,357	9,913	10,659	10,586
0-9%	6,830	6,577	6,732	6,849	6,999	6,971	7,208	7,659	8,111	7,951
10-79%	891	926	957	891	954	1,014	1,297	1,272	1,509	1,430
80%+	178	231	253	278	317	329	419	479	594	601
Unknown	133	309	182	213	269	353	433	503	445	604
Total (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
0-9%	85.0%	81.8%	82.9%	83.2%	82.0%	80.4%	77.0%	77.3%	76.1%	75.1%
10-79%	11.1%	11.5%	11.8%	10.8%	11.2%	11.7%	13.9%	12.8%	14.2%	13.5%
80%+	2.2%	2.9%	3.1%	3.4%	3.7%	3.8%	4.5%	4.8%	5.6%	5.7%
Unknown	1.7%	3.8%	2.2%	2.6%	3.2%	4.1%	4.6%	5.1%	4.2%	5.7%

SIKLIK:Yüksek Sensitizasyon (Canlıdan Böbrek Alıcıları) 1998-2007

PRA at Transplant	Year of Transplant									
	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Total	4,420	4,717	5,489	6,035	6,240	6,470	6,647	6,569	6,432	6,037
0-9%	3,799	4,018	4,811	5,287	5,425	5,584	5,493	5,282	5,089	4,714
10-79%	365	329	392	468	511	528	689	748	801	761
80%+	39	45	53	68	73	96	138	168	178	155
Unknown	217	325	233	212	231	262	327	371	364	407
Total (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
0-9%	86.0%	85.2%	87.6%	87.6%	86.9%	86.3%	82.6%	80.4%	79.1%	78.1%
10-79%	8.3%	7.0%	7.1%	7.8%	8.2%	8.2%	10.4%	11.4%	12.5%	12.6%
80%+	0.9%	1.0%	1.0%	1.1%	1.2%	1.5%	2.1%	2.6%	2.8%	2.6%
Unknown	4.9%	6.9%	4.2%	3.5%	3.7%	4.0%	4.9%	5.6%	5.7%	6.7%

DOKU ANTİJENLERİNE KARŞI ANTİKORLARIN VARLIĞININ KLİNİK SONUÇLARI NELERDİR?

- Uzun bekleme süresi
- +XM nedeniyle canlı vericiden transplantasyona engel olabilir
- Transplantasyon sonrası
 - Yüksek rejeksiyon riski
 - Artmış erken ve geç dönem greft kaybı
(hiperakut, akut ve subklinik antikor aracılı rejeksiyon)

Transplantation 2009;87: 1681–1688

American Journal of Transplantation 2007; 7: 2371–2377

American Journal of Transplantation 2009; 9: 2561–2570

American Journal of Transplantation 2010; 10: 582–589

Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: A Collaborative Transplant Study report

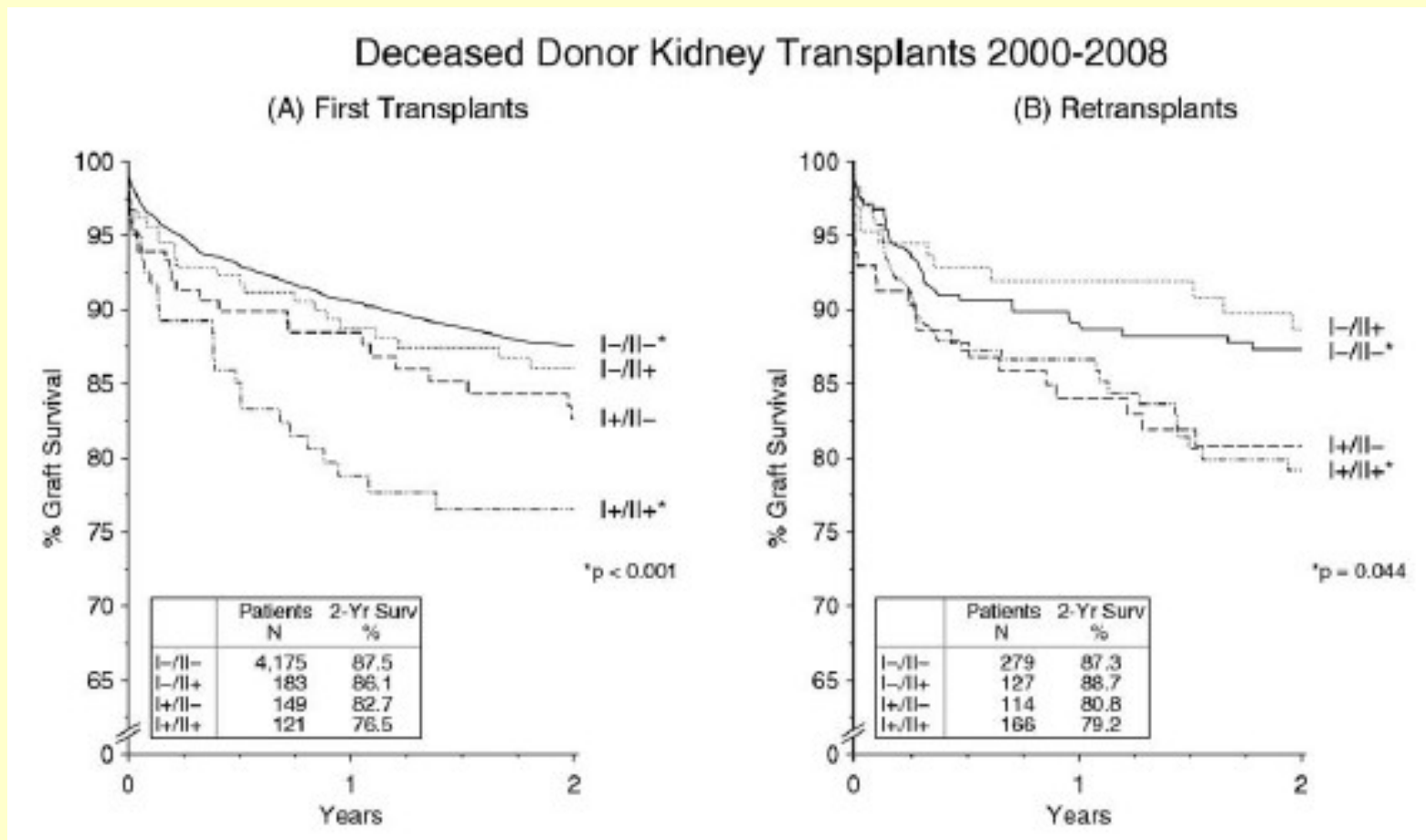
Caner Süsal *, Bernd Döhler, Gerhard Opelz

Table 1
Characteristics of deceased donor kidney graft recipients with and without pretransplantation HLA antibodies

Characteristic	HLA antibody status				p Value
	I-/II-	I+/II-	I-/II+	I+/II+	
No. of patients	4455 (84%)	263 (5%)	310 (6%)	287 (5%)	
Cold ischemia time (mean ± SD, hr)	18.3 ± 7.5	18.6 ± 6.2	19.0 ± 8.2	18.7 ± 6.2	0.16
Recipient age (mean ± SD, y)	46.9 ± 15.1	46.2 ± 12.9	45.8 ± 14.2	46.9 ± 13.0	0.15
Donor age (mean ± SD, y)	42.1 ± 17.3	42.0 ± 16.9	40.3 ± 15.1	41.6 ± 16.1	0.28
Retransplant	279 (6%)	114 (43%)	127 (41%)	166 (58%)	<0.001
Female recipient	1491 (33%)	140 (53%)	178 (57%)	170 (59%)	<0.001
Blood transfusions (mean ± SD)	2.9 ± 6.5	6.6 ± 13.3	4.4 ± 7.3	5.8 ± 10.6	<0.001
Time on dialysis (mean ± SD, y)	3.8 ± 3.5	7.2 ± 5.8	6.1 ± 5.8	8.3 ± 6.9	<0.001
Lymphocytotoxic PRA (mean ± SD, %)	1.3 ± 7.7	20.1 ± 28.1	4.3 ± 15.0	28.5 ± 32.1	<0.001
Anti-HLA class I reactivity (ELISA, mean OD ± SD)	0.090 ± 0.045	0.871 ± 0.522	0.139 ± 0.069	1.009 ± 0.556	<0.001
Anti-HLA class II reactivity (ELISA, mean OD ± SD)	0.132 ± 0.049	0.162 ± 0.059	0.849 ± 0.571	1.108 ± 0.650	<0.001
HLA-A+B+DR mismatches					
0-1	595 (13%)	43 (17%)	47 (15%)	52 (18%)	
2-4	3114 (71%)	184 (71%)	200 (66%)	198 (69%)	0.043
5-6	699 (16%)	32 (12%)	58 (19%)	36 (13%)	

Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: A Collaborative Transplant Study report

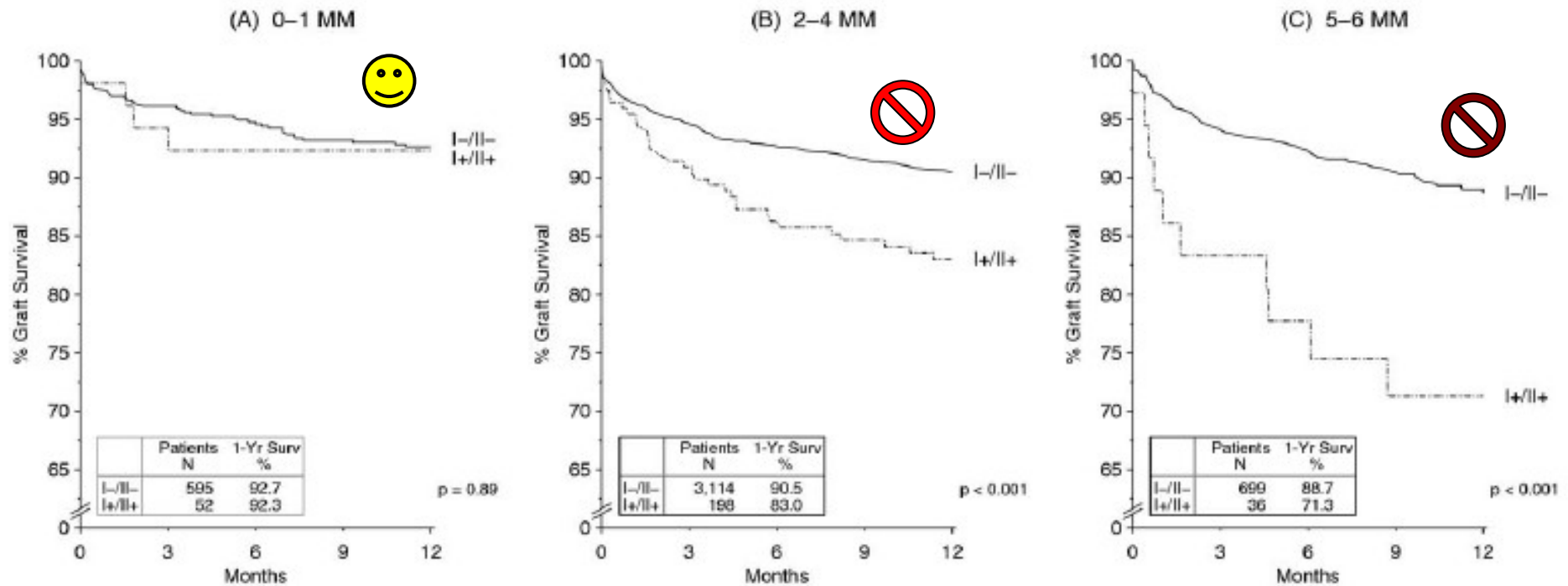
Caner Süsal *, Bernd Döhler, Gerhard Opelz



Presensitized kidney graft recipients with HLA class I and II antibodies are at increased risk for graft failure: A Collaborative Transplant Study report

Caner Süsal *, Bernd Döhler, Gerhard Opelz

HLA A+B+DR Mismatches



AŞIRI DUYARLILAŞMIŞ HASTADA TRANSPLANTASYONUN YOLLARI

- **Biyoloji Yaklaşım**

- Kabul edilebilir MM programı
- Donör değişim programları
- *Proxy donation*

- **Farmakolojik Yaklaşım**

DESENSİTİZASYON

- Yüksek doz IV Ig
- Plazmaferez
- Plazmaferez+düşük doz IV Ig veya Rituximab
- Yeni Ajanlar (Bortezomib, C5 antikoru...)

Desensitizasyon Protokolü Kime Uygulanabilir?

- CDC-XM (+) olup canlı vericisi olanlar
- PRA >%80 olup bekleme listesinde olanlar

• CDC (-) olup FM XM (+) olanlar artmış risk kabul edilse de yüksek risk grubuna dahil edilmiyorlar

Desensitization and Subsequent Kidney Transplantation of Patients Using Intravenous Immunoglobulins (IVIg)

- N:15
- PRA \geq %50 veya canlı donörülle (+)T hücre IgG-XM
- Ayda 1, 3 ay, 2gr/kg IV Ig, 48 saatlik infüzyon
- XM' in negatifleşmesi ve PRA'nın %50'den fazla azalması 13 hastada sağlanmış, 11'ine kadavradan, 2'sine canlıdan nakil yapılmış
- İmmüsupresyon: IV Ig(0.1.gün), Thymoglobulin, CS,MMF,TAK
- IV Ig post tx 20,21 ve 40,41.günlerde tekrarlanmış

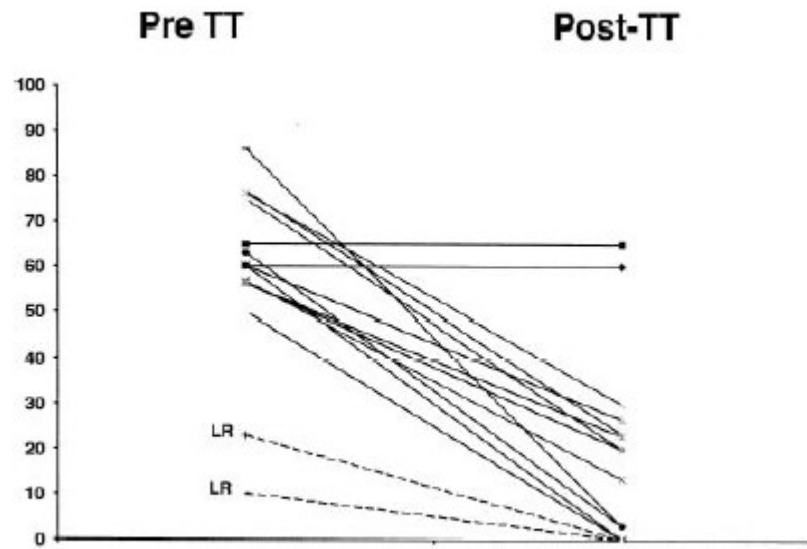


Figure 1: Evolution of anti-HLA antibodies titers before and after IVIg treatment.

2 greft kaybı gözlenmiş
(greft trombozu ve rejeksiyon)

Evaluation of Intravenous Immunoglobulin as an Agent to Lower Allosensitization and Improve Transplantation in Highly Sensitized Adult Patients with End-Stage Renal Disease: Report of the NIH IG02 Trial

- ABD'de 12 merkez
- Plasebo kontrollü, randomize, çift kör
- 1997-2000
- N:101, 98 hasta analiz edilmiş
- PRA \geq %50 (3 ay üst üste)
- 1:1 (2gr/kg, 4 ay, aylık IV Ig veya plasebo) (Maksimum doz 180 gr)
- Nakil gerçekleşmemişse 12. ve 24. aylarda da infüzyon uygulanmış
- Nakil gerçekleşmişse 4 ay, aylık infüzyona devam edilmiş
- İzlem süresi 30 ay

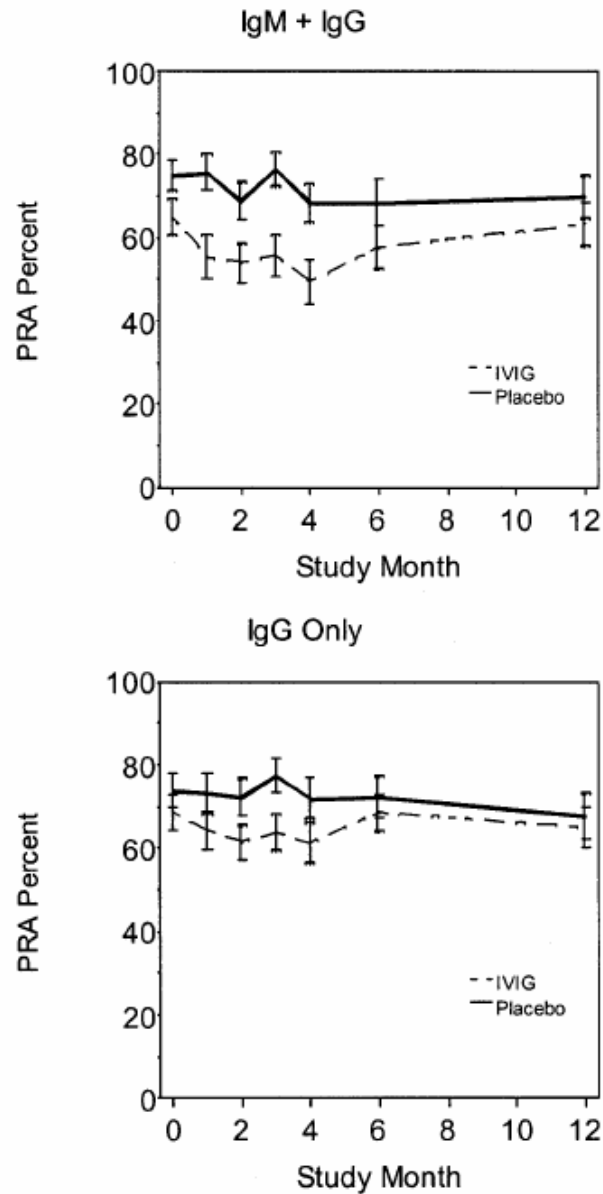


Figure 2. (A) Panel reactive antibody (PRA) results (IgM and IgG) (mean \pm SEM) as performed by the central laboratory over time by transplant group. Intravenous immunoglobulin (IVIg) lowered PRA values ($P < 0.033$) when compared with placebo. (B) PRA results (IgG only) (mean \pm SEM) over time by transplant group as performed by the central laboratory. IVIG significantly lowered IgG PRA values ($P < 0.007$) when compared with placebo.

PRA IgG ve IgG+IgM düzeyleri IVIG sonrası anlamlı azalmış

Ancak olguların tümünde PRA %40 üzerinde kalmış

Ortalama son infüzyondan 6 ay sonra PRA bazal düzeye dönüyor

Sonuçlar

- IVIG kolunda %35 ve plasebo kolunda %17 kadavradan nakil gerçekleşmiş (p=0.013)

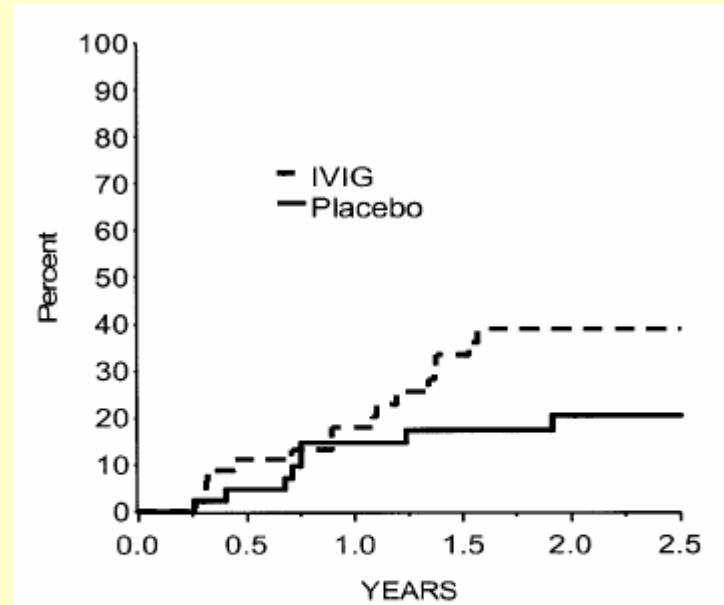


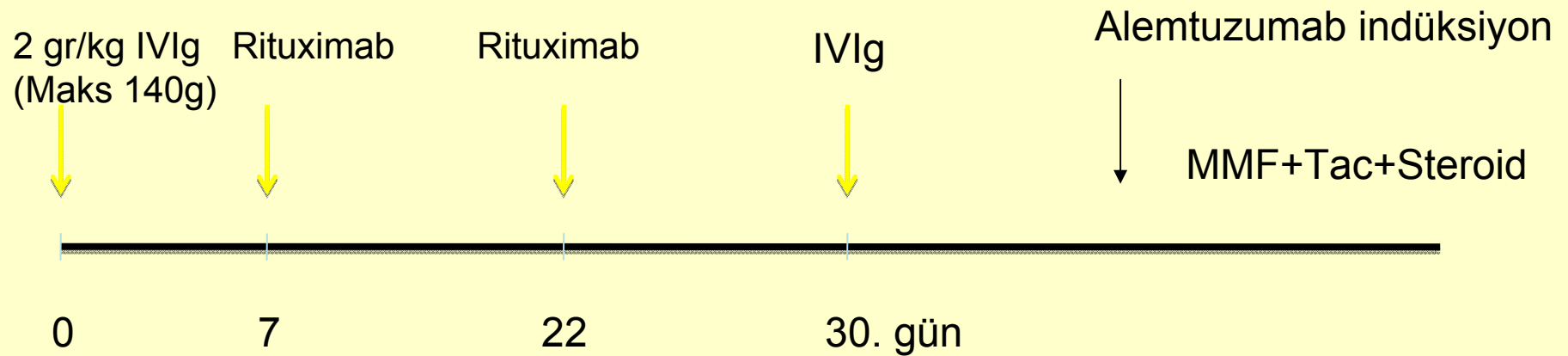
Figure 1. Cumulative time to transplantation for the protocol adherent group. Intravenous immunoglobulin (IVIG) significantly ($P < 0.05$) decreased the time to transplantation compared with placebo. The rates of transplantation in the IVIG group were double those in the placebo group and were greater for retransplant patients.

Sonuçlar

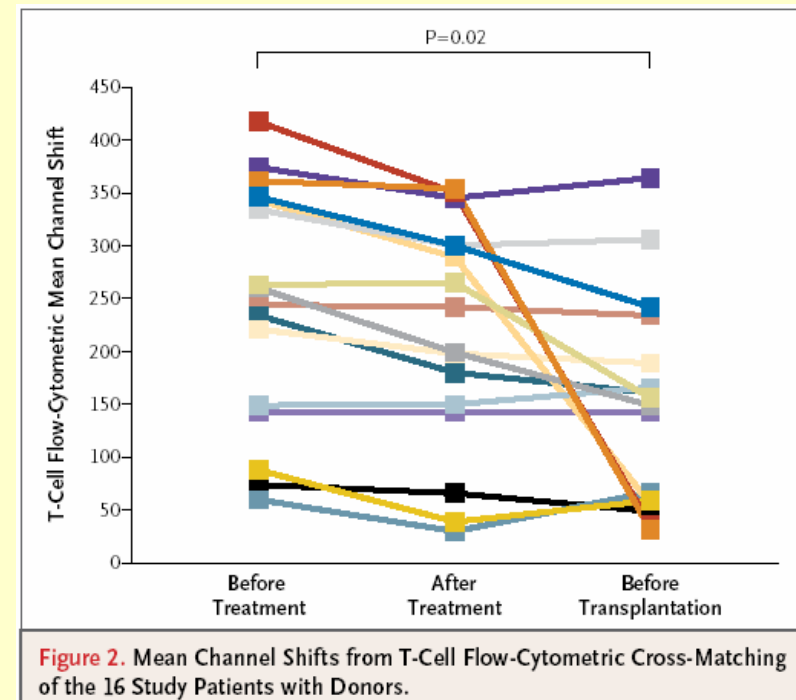
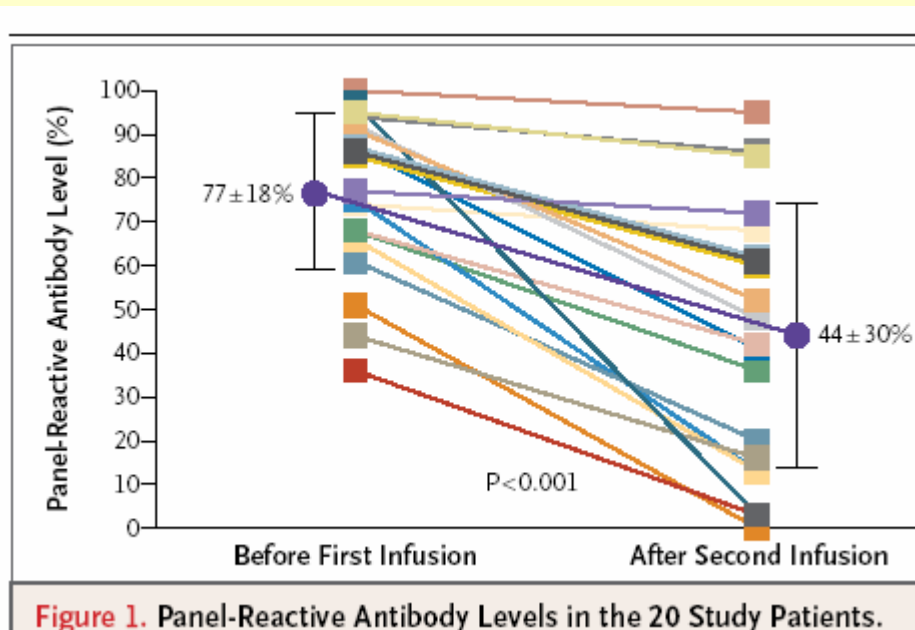
- IV Ig PRA da azalmaya yol açıyor ama elimine edemiyor
- Akut rejeksiyon oranı IV Ig kolunda yüksek, ancak 2 yıllık greft sağ kalımı(%80 vs %75) ve serum kreatinin düzeyleri benzer
- Bekleme süresini kısaltıyor
- Sonuçlar kabul edilebilir düzeyde
- PRA oranı 6 ay sonra bazal değerler dönüyor olmasına rağmen nasıl oluyor da kadavra nakil ihtimali artıyor?

Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation

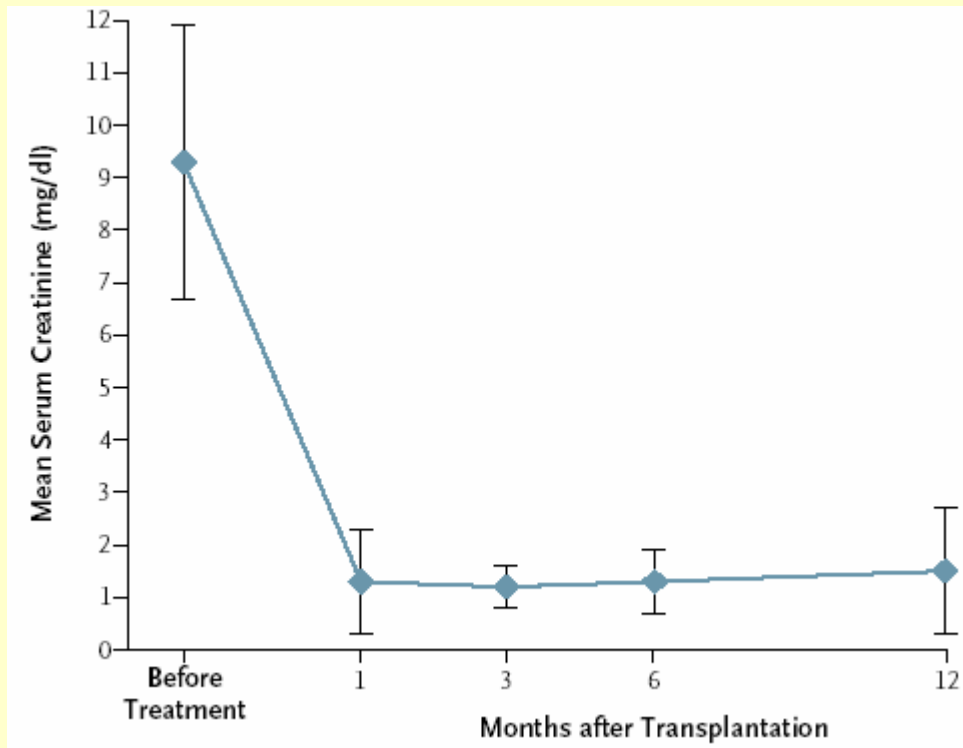
20 Bekleme Listesi Hastasında, FC CM, Flow PRA , CDC XM



Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation



Rituximab and Intravenous Immune Globulin for Desensitization during Renal Transplantation



- Organ bekleme süresi 144 ay olan hastalar 5 ay içinde nakil olabilmışler.
- AR oranı %50 (%31'i AMR) bulunmuş.
- 1 yıllık hasta sağ kalımı %100, greft sağ kalımı %94
- İnfeksiyon komplikasyonları artmamış.

Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation

- 2006-2009
- 76 aşırı duyarlı hasta (canlı donörü olan ya da kadavra bekleyen)
- PRA \geq %30 (%75'i \geq %80)
- Hepsi DSA+ veya canlı donörüyle T-hücre FCXM+
- Rituximab tek doz (15.günde)
- 31 hasta canlıdan, 45 hasta kadavradan nakil olmuş
- İndüksiyon tedavisi: Alemtuzumab, Daklizumab veya ATG
- İdame tedavi:KS+MMF+TAK

Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation

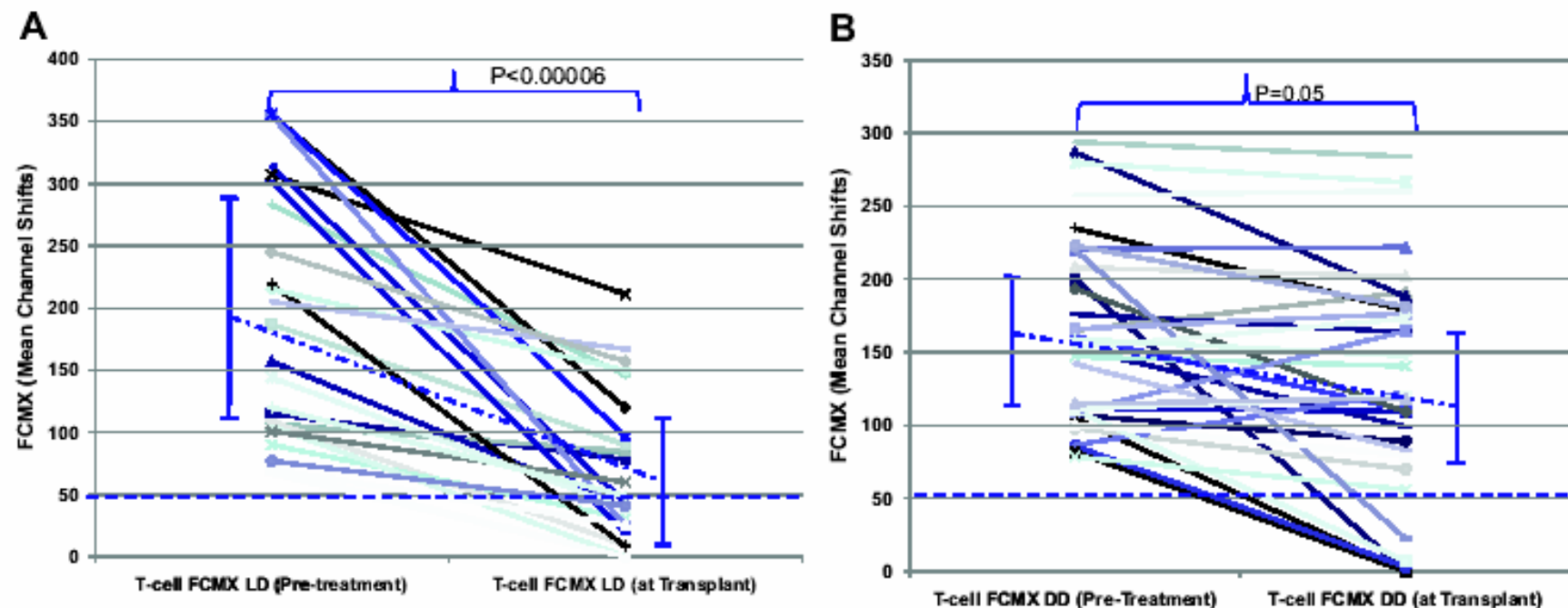
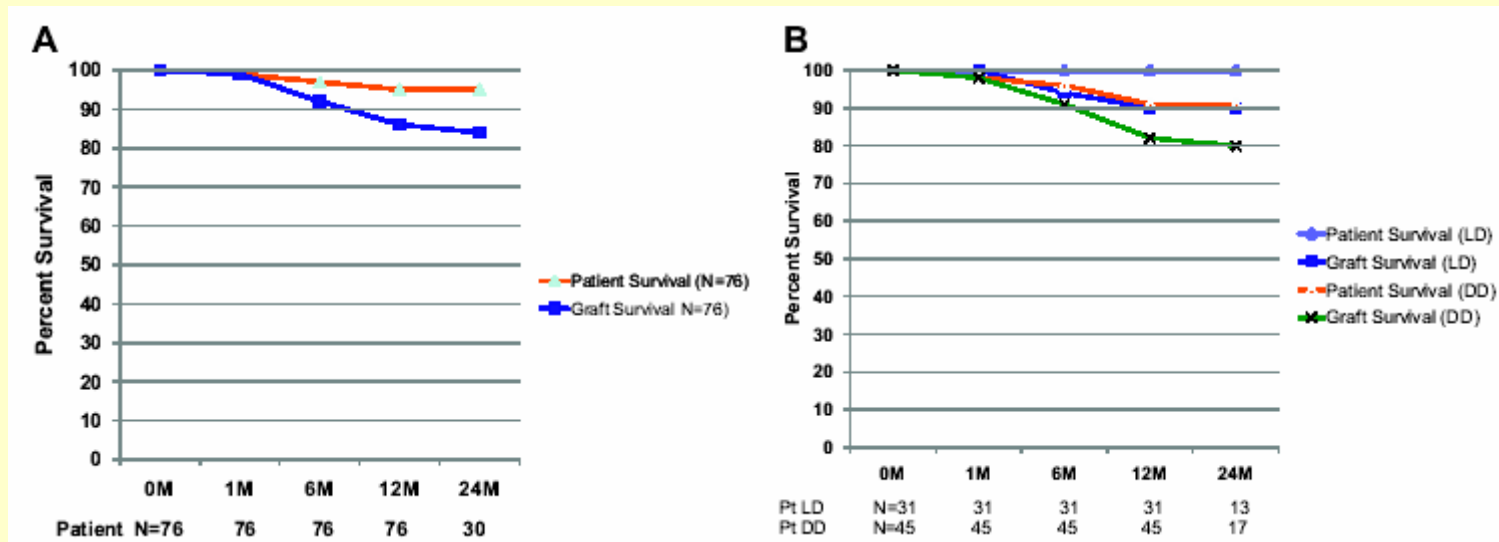


FIGURE 2. T-cell flow cytometry crossmatch (FCMX) values for pretreatment and at time of transplant for 31 highly-sensitized (HS) living donor (LD) (A) and 45 HS deceased donor (DD) (B) recipients who were desensitized with intravenous immune globulin+rituximab. A negative T-cell FCMX is less than 50 mean channel shifts.

Use of Intravenous Immune Globulin and Rituximab for Desensitization of Highly HLA-Sensitized Patients Awaiting Kidney Transplantation

- Akut sellüler rejeksiyon %8
- Akut humoral rejeksiyon %29
- Rejeksiyonların %82'si posttransplant ilk ay içinde ve çoğu tedaviye yanıt verirken 7 greft kaybedilmiş.



Düşük Doz IV Ig Uygulaması

- Plazmaferez + Düşük Doz IV Ig (100 mg/kg) (Gün aşırı değiştirilerek uygulanır)
- Her plazmaferez seansından sonra IV Ig uygulaması da yapılmış
- Anti-HLA Ab titresi izlenir
- Genellikle $<1/4$
- Tedaviye Rituximab ve/veya splenektomi eklenmesi
- İndüksiyon tedavisi (ATG) ve üçlü immunsupresyon
- Hasta sağ kalımları ve AMR oranları kabul edilebilir
- Diğer desensitizasyon yöntemlerine göre en önemli dezavantajı maliyetidir

İmmunadsorpsiyon+Thymoglobulin Uygulaması

- Kadavra bekleme listesi 20 aşırı duyarlılaşmış hasta
- Nakilden hemen önce ve sonrasında ortalama 11 seans immunadsorpsiyon uygulanmış
- CsA+KS+MMF idame tedavisi
- 1 yıllık hasta sağ kalımı %95
- Greft sağ kalımı %80

NDT 2002;17:1503.

Transplantation 2005;70:696.

A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody

- 2000-2005
- Potansiyel canlı donörüne karşı T hücre AHG-XM+ 61 hasta çalışmaya dahil edilmiş

Table 1: Desensitization protocols in sensitized renal allograft patients

Protocol	N = 61	Pre-conditioning therapy
PP/IVIG/anti-CD20 from April 2000 to July 2003	32	PP/IVIG (100 mg/kg) daily Rituximab 375 mg/m ² Splenectomy 19/32 patients
High-dose IVIG from August 2003 to July 2004	13	IVIG 2 gm/kg × 1 prior to Tx (3 gm/kg in 2 patients)
PP/IVIG/anti- CD20/monitoring from August 2004 to May 2005	16 (2*)	PP/IVIG (100 mg/kg) daily Rituximab 375 mg/m ² × 1 Intensive post-transplant DSA monitoring

*2 patients resistant to desensitization protocol, not transplanted.

A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody

- Tüm hastalara ATG indüksiyonu ve KS+MMF+TAK idame tedavisi uygulanmış
- Plazmaferez yapılan 2 grupta negatif XM'e ulaşma oranları %84 ve 88, 3.grupta %38

Table 2: Success of desensitization with various protocols stratified by baseline crossmatch titer

AHG Xmatch titer	IVIG	PP	PP/monitoring
Undilute			X
1:2	X	XXXXXXXXXX	XXXXX
1:4	XX	XXXXXXXXXX	X
1:8	XOO	XX	X
1:16	XOO	XXXXXOO	XXX
1:32	OO		X
1:64			
1:128	O	OOO	
1:256	O		O*O*

X = achieved a negative crossmatch.

O = crossmatch remained positive despite desensitization.

*Nonresponsive to desensitization protocol, not transplanted.

A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody

Table 4: Humoral rejection rates

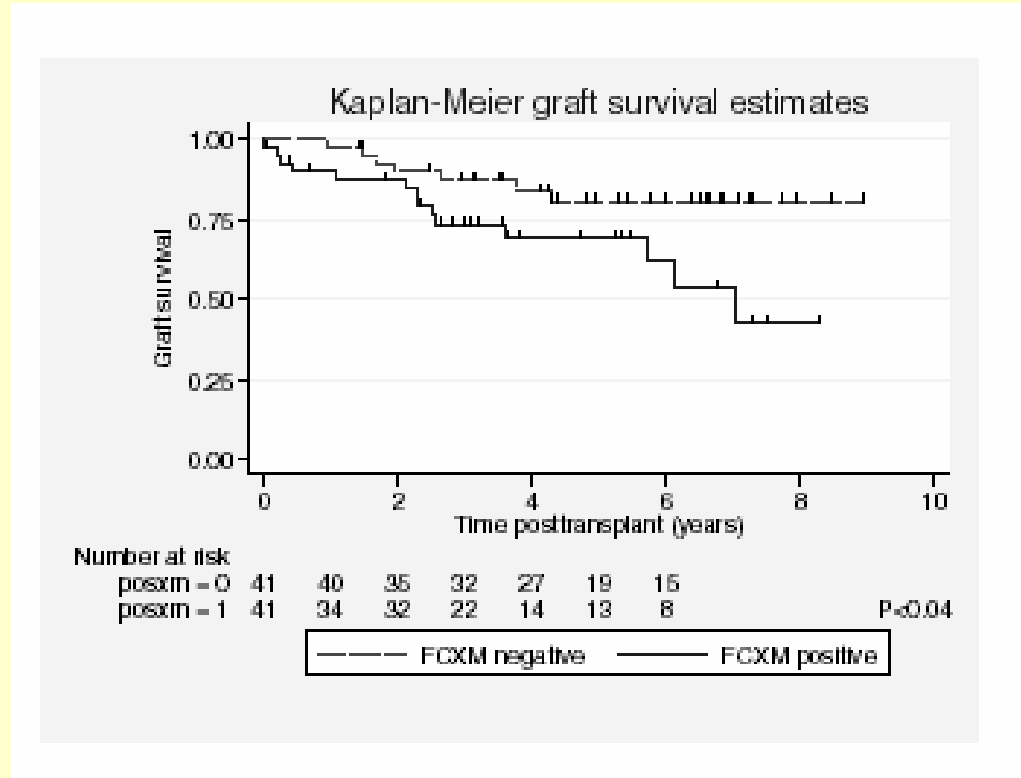
Negative crossmatch at transplant		N	Humoral rejection
	High-dose IVIG responders	5	4/5 (80%)
	PP/IVIG/anti-CD20 (includes 3 IVIG nonresponders)	30	11/30 (37%)
	PP/IVIG/monitoring	14	4/14 (29%)
Positive crossmatch at transplant	High-dose IVIG, PP/IVIG/anti-CD20 nonresponders	10	7/10 (70%) 5/10 allograft loss (50%)

Plazmaferezli rejimler tek doz IV Ig'den daha etkindir

Positive Cross-Match Living Donor Kidney Transplantation: Longer-Term Outcomes

- Retrospektif
- 1999-2006
- (+)FCXM 41 Canlı Böbrek Alıcısı
- (-)FCXM 41 Canlı Böbrek Alıcısı
- Yaş, cinsiyet, retransplantasyon sıklığı, transplantasyon yılı parametreleri 2 grupta eşleştirilmiş
- Desensitizasyon uygulaması: Preop PF+Düşük Doz IV Ig
- İndüksiyon: OKT3 veya rATG (XM+ hastalara)
- Kontrol Grubu: %50'si indüksiyon almamış
- İdame tedavisi: KS+MMF+TAK

Positive Cross-Match Living Donor Kidney Transplantation: Longer-Term Outcomes



- Orta ve uzun dönem sağ kalım sonuçları, genişletilmiş donör kriterlerinin olmadığı kadavra böbrek transplantasyonu ile benzer bulunmuş.

Desensitizasyon Uygulamalarında:

- Negatif XM'e ulaşmak önemlidir
- Basal Ab titresini $\geq 1:32$ olan hastalarda tamamen negatif XM elde etmek güçtür
- Tek ve yüksek doz IV Ig, basal Ab titresini 1:4'den az olan hastalarda işe yarayabilir
- Ab titresini 1:8-1:16 arasında olan hastalarda PF/düşük doz IV Ig, tek-yüksek doz IV Ig'den daha etkilidir

AŞIRI DUYARLILAŞMIŞ HASTADA TRANSPLANTASYONUN YOLLARI

- Biyoloji Yaklaşım

- Kabul edilebilir MM programı
- Donör değişim programları
- *Proxy Donation*

- Farmakolojik Yaklaşım
DESENSİTİZASYON

- Yüksek doz IV Ig
- Plazmaferez
- Plazmaferez+düşük doz IV Ig veya Rituximab
- Yeni Ajanlar (Bortezomib, C5 antikoru)

TANIM:Kabul Edilebilir MM

- Hastada mevcut antikörlerin detaylı taranması sonucunda, antikoru saptanmamış HLA antijenleri o hasta için “kabul edilebilir MM” ler olarak listelenmektedir
- Avrupa’da laboratuvarlar
 - HLA-A,B,C,DR ve DQ antijenlerinden “kabul edilebilir” olanlar değerlendirmesini yapmaktadır
- Bu uygulama yüksek sensitize hastaların XM(-) organ bulmaları olasılığını arttırmaktadır
 - “Kabul Edilebilir MM” programına giren hastalar 2 yıl içinde organ bulabilmekte
 - Standart organ dağıtımında ise bu hastaların ancak %20’si aynı zaman diliminde organ bulabilmektedir

Kabul Edilebilir MM

Amaç:

- Negatif CDC XM testini ön görmektir
- Avrupa'da (Fransa, İtalya, Yunanistan, İskandinavya, İsviçre) ve Kanada'da kullanılmaya başlanacaktır

Kabul Edilebilir MM

Acceptable Mismatch Program

0 HLA-A, B, DR Mismatches

Kidney Allocation System

including pediatrics and high urgency

Austria

Belgium

Croatia

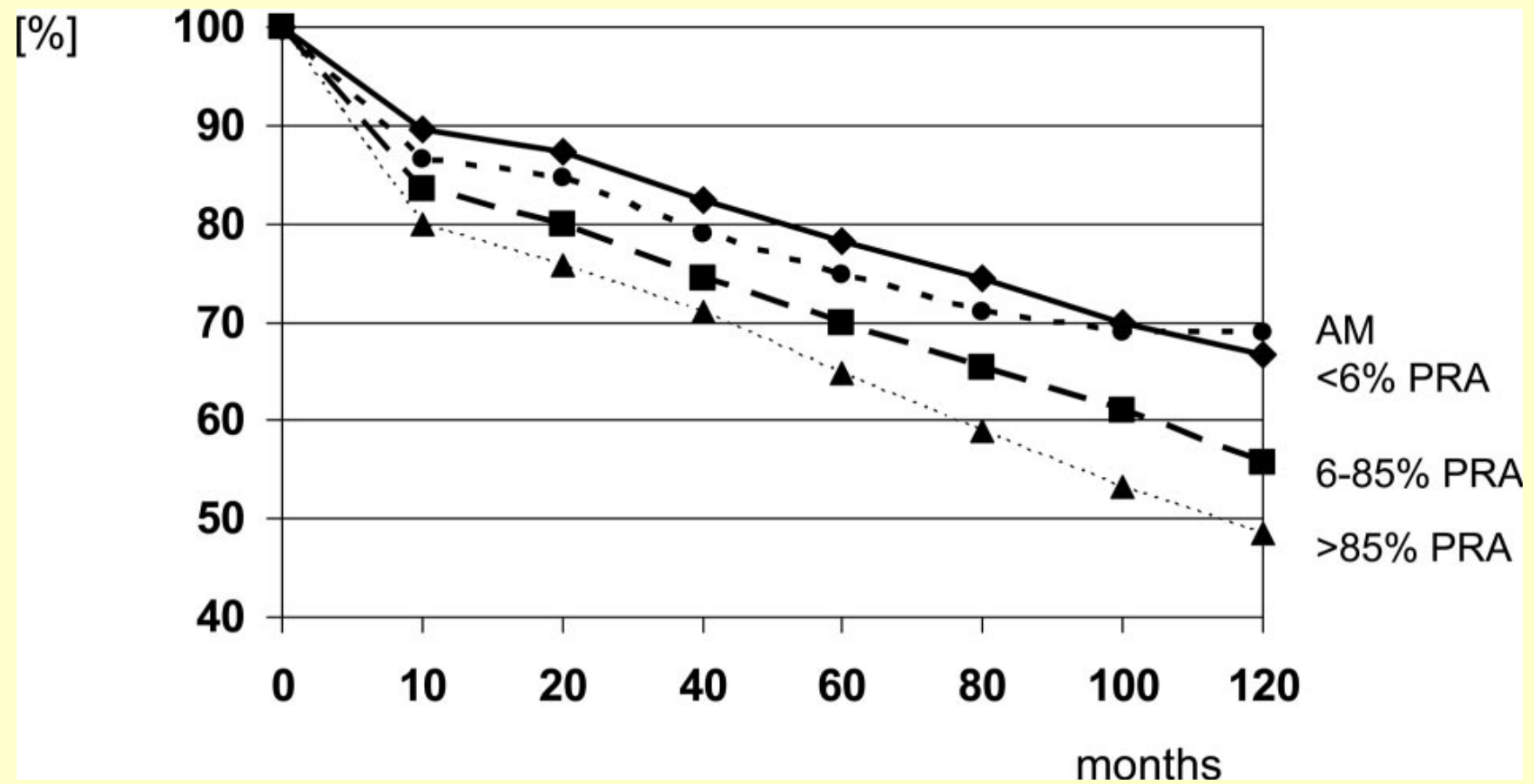
Germany

Luxembourg

Netherlands

Slovenia

Kabul Edilebilir MM:Graft Sağ Kalımı



A Virtual Crossmatch Protocol Significantly Increases Access of Highly Sensitized Patients to Deceased Donor Kidney Transplantation

Adam W. Bingaman,^{1,3} Cathi L. Murphey,² Juan Palma-Vargas,¹ and Francis Wright¹

N:15

İndüksiyon:Alemtuzumab

Cs (250mg)

İdame:Takrolimus+MMF

Ortalama İzlem Süresi: 1 yıl

Greft Kaybı:-

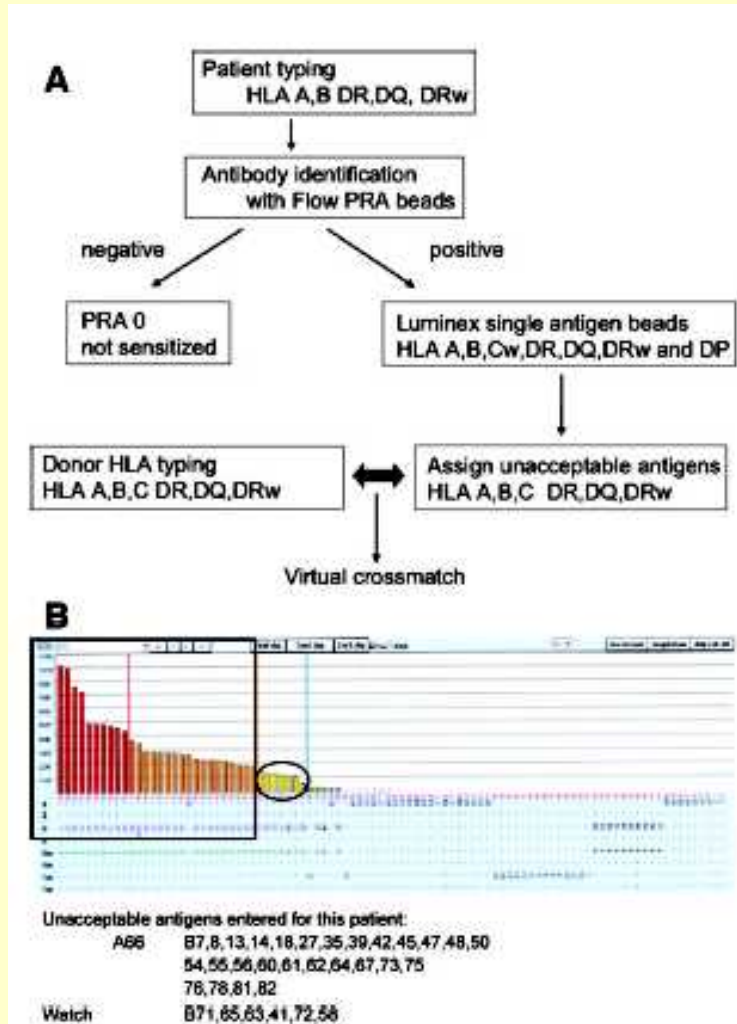


TABLE 1. Outcome of transplants in sensitized patients

Patient	Peak PRA	Rejection (yes/no)	1 mo creatinine
1	93	No	1.0
2	84	No	2.1
3	85	No	0.8
4	84	No	1.0
5	95	Yes, day 227: Banff 2A	0.9
6	93	No	1.3
7	89	No	0.7
8	91	Yes, day 10: antibody mediated	0.7
9	93	No	0.9
10	84	No	1.2
11	93	No	1.5
12	91	No	0.9
13	93	No	1.2
14	85	No	1.6
15	100	No	1.4

PRA, panel reactive antibody.

Eşleştirilmiş Böbrek Değişim Programı

- Canlı vericisiyle +XM testi olan yüksek sensitize hastalar
- ABO uyumsuzluğu olan alıcı-vericiler için başvurulabilir

Yeni Uygulamalar

Bortezomib (1)

Rel/NFkB yolađı ile etkili

Plazma hücreleri

Memory B hücreleri

CD138+ hücrelere etkili

HLA Ab titresinde azalma

Akut Ab aracılı Rejeksiyonda etkili

Ekulizumab (2)

Humanize Ab, hedef: C5 aktivitesi

Kompleman aktivasyonunun inhibisyonu

Akut Ab aracılı rejeksiyonda etkin

Transplantation 2010;XX: 000–000

American Journal of Transplantation 2010; 10: 681–686

Nature Reviews May 2010 (6):297-306

Ulusal Organ Ve Doku Nakli Koordinasyon Sistemi Yönergesi

EK: 7 KADAVRADAN BÖBREK DAĞITIMI PUANLAMA TABLOSU

DEĞERLENDİRME KRİTERİ		PUAN
Doku Uyumu		Tam uyum (2A 2B 2DR uyumu) durumunda şarta bağlı olmaksızın alıcının olduğu yere gider Tam uyum dışındaki durumlarda uyumlu her DR antijeni için 150, B antijeni için 50, A antijeni için 5 puan verilir.
Vericinin çıktığı bölge		1000
Vericinin çıktığı merkez		250
Alıcı yaş grubu	11 yaş altı	Doku uyumu puanı X 2.5
	12-17 yaş	Doku uyumu puanı X 1.5
	18 yaş ve üzeri	Doku uyumu puanı X 1
Diyalize girme süresi		Her ay için 3 puan

Sık görülmeyen HLA'ları taşıyan hastalar için dezavantajlı bir uygulama
Aşırı duyarlılaşmış hastalara ait bir değerlendirme yok

25 Mart 2010 PERŞEMBE Resmî Gazete Sayı : 27532 (Mükerrer) TEBLİĞ

Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığından:

SOSYAL GÜVENLİK KURUMU SAĞLIK UYGULAMA TEBLİĞİ

- 4.5.2. Organ, Doku ve Kök Hücre Nakli Tedavileri
 - 4.5.2.A- Organ nakli
-(6) Herhangi bir diyaliz yöntemiyle tedavisinin mümkün olmadığı (damar yolu girişı olmayan, periton diyalizi uygulanamayan vb.) Kurumla sözleşmeli üçüncü basamak sağlık kurumları sağlık kurulu raporu ile belgelenen hastalar hariç olmak üzere, **ABO kan grubu uyumsuz böbrek nakline ilişkin giderler Kurumca karşılanmaz. ABO uyumsuz böbrek nakli yapılacak hastalara uygulanacak aferez işlemi ve bu işlemde kullanılacak tıbbi malzeme bedelleri ayrıca faturalandırılmaz.**

- Merkezler bekleme listelerindeki sensitize hastaları belirlemeli
- DSA taramaları ve tiplendirmesi uygulamaları

NELER YAPMALIYIZ? YAPABİLİRİZ?

- LCMI uygulamaları standardize edilmeli
- Desensitizasyon uygulamaları??????\$\$\$\$
- XM+ hastalar ve ABO uyumsuz vericisi olan hastalarda ülkemiz koşullarında öncelikle organize “donör değişim programları” başlatılabilir
- Aşırı sensitize hastalara yönelik “kabul edilebilir MM” ve “sanal XM” uygulamaları gündeme gelebilir
- Böbrek dağıtımı puanlamasındaki kriterler sensitize hastalara yönelik güncellenmelidir