
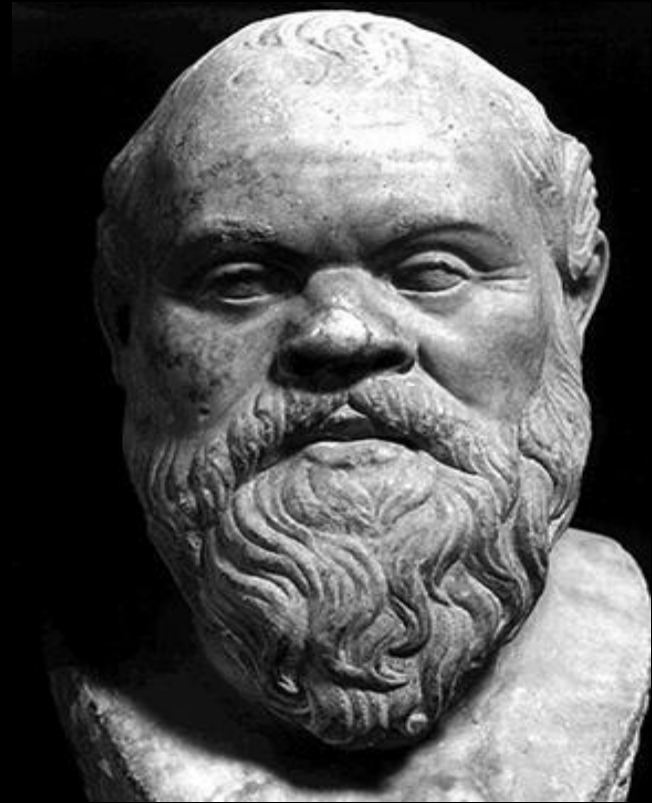


AZ ELŐADÁS AZ
ASTELLAS PHARMA KFT
FELKÉRÉSÉRE KÉSZÜLT



A donor-specifikus antitestek szűrése: értékteremtés, vagy értékvesztés?



Dr Zsom Lajos

2015

Értékteremtési kísérlet a prevenció és rizikófelmérés segítségével

- Rizikófelmérés mint érték:allokáció optimalizálása, immunoszuppresszív terápia individualizálása, a **szövődmények csökkentése**
- Prevenció mint érték: **grafttúlélés optimalizálása**, az életminőség megtartása az akut humorális rejekció megelőzésével,vagy korai diagnózissal és prompt kezelésével
- DSA szűrés mint értékvesztés: Luminex magas false pozitivitás, semi-kvantitatív módszer, **felesleges beavatkozás,túlzott immunoszuppresszió,túl restriktív allokáció**
- Megoldás:specifitás emelése **egyéb szűrési módszerek kombinált alkalmazásával?**

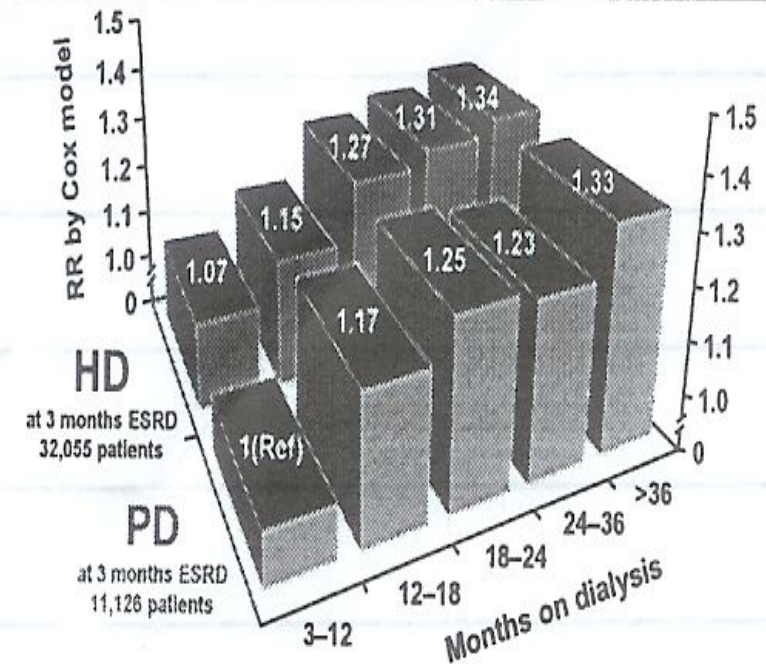
Az érték relativitása a dialízishez képest-mortalitás és graftvesztés a dialízis előzetes időtartama szerint

Relative risk of mortality by prior dialysis vintage (in years)

□	<u>Pre-emptiv (0)</u>		
0.75	(0.70-0.81)	<.0001	Graft Survival
0.78	(0.72-0.85)	<.0001	Death Censored
0.68	(0.61-0.76)	<.0001	Death
□	<u>1-<2</u>		
1.09	(1.04-1.14)	0.0002	Graft Survival
1.01	(0.96-1.07)		Death Censored
1.22	(1.14-1.30)	<.0001	Death
□	<u>2-<3</u>		
1.11	(1.06-1.17)	<.0001	Graft Survival
0.99	(0.93-1.06)		Death Censored
1.32	(1.23-1.42)	<.0001	Death
□	<u>3+</u>		
1.16	(1.10-1.22)	<.0001	Graft Survival
0.97	(0.92-1.04)	0.42	Death Censored
1.49	(1.39-1.59)	<.0001	Death

USRDS Annual Report
2002

Relative risk by Cox proportional hazard model for death-censored graft loss

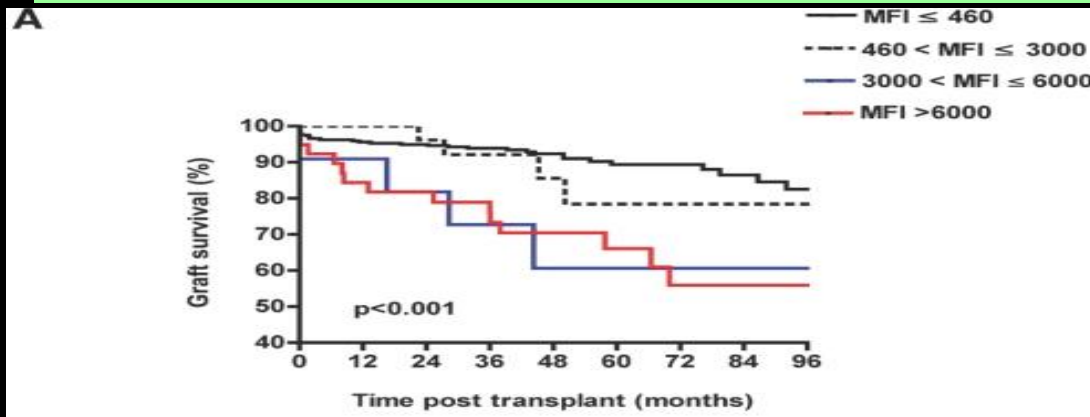


Meler-Kriesche HU, et al. Am J Transplant 2001;1(Suppl. 1):164 (Abstract 116)

Rizikófelmérés és allokáció: akiknek sürgős a transzplantáció, s akiknek a leghosszabb a várható élettartam növekedése transzplantáció után

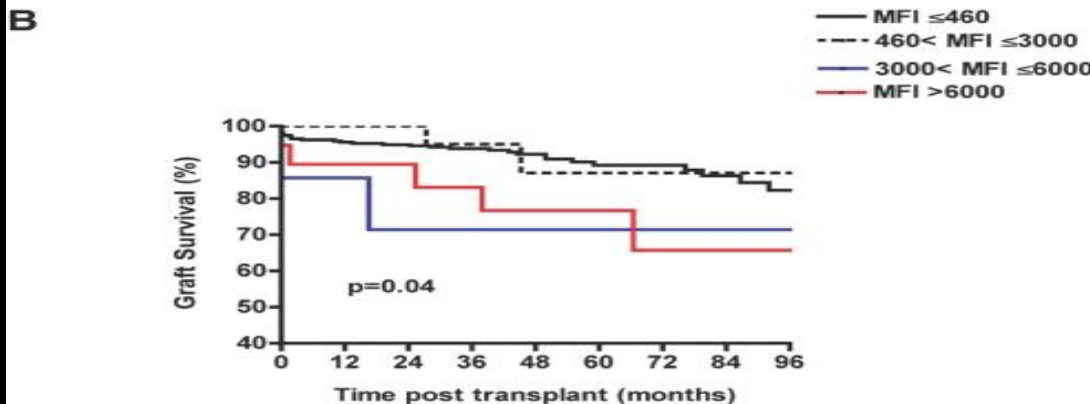
Patient Group	Annual Death Rate Among WLD (%)	Days to Equal Risk	Days to Equal Survival	RR ^a (P Value)	Projected Extra Lifetime (yr)
All	6.3	185	531	0.75	5.1
Age (yr)					
18–29	2.2	163	547	0.85	6.4
30–44	5.4	134	309	0.78	4.9
44–54	6.5	196	521	0.70	6.3
55–64	6.5	193	580	0.66	7.3
≥65	10.0	171	475	0.71	3.8
Race					
white	7.5	184	481	0.68	5.9
black	4.8	172	691	0.86	3.1
other	6.3	211	513	0.59	9.9
Gender					
male	6.3	185	526	0.74	5.1
female	6.3	184	528	0.73	5.4
Cause of ESRD					
glomerulonephritis	4.3	192	501	0.82	4.6
hypertension	4.3	169	>700	0.71	8.5
diabetes mellitus	10.8	164	352	0.62	5.6
other diagnoses	4.3	194	663	0.75	6.7

Pre-formált HLA donor-specifikus antitestek szerepe a rizikó felmérésében



Number at risk

MFI ≤ 460	325	297	285	224	151	103	75	51	33
460 < MFI ≤ 3000	27	27	26	22	13	10	8	7	6
3000 < MFI ≤ 6000	11	11	10	8	4	3	3	2	2
MFI > 6000	39	33	30	28	19	16	12	9	5



Number at risk

MFI ≤ 460	322	294	283	222	141	101	74	49	34
460 < MFI ≤ 3000	22	22	22	18	12	10	8	7	6
3000 < MFI ≤ 6000	7	7	6	5	4	3	3	2	2
MFI > 6000	19	17	15	14	11	9	7	5	3

- a donor-specifikus antitestek jelenléte MFI-függően növeli az akut humorális kilökődés kockázatát, beleértve a sub-klinikus humorális kilökődését is
- egyes tanulmányokban ez együtt jár a graft túlélésének rövidülésével, más tanulmányokban nem /akut humoális rejeckció kezelése, ill. a követés hosszúsága/
- Deszenzitizáció, mint opció: lehetővé teszi a rizikó csökkentését, egyes esetekben kiterjeszti az allokációs lehetőségeket

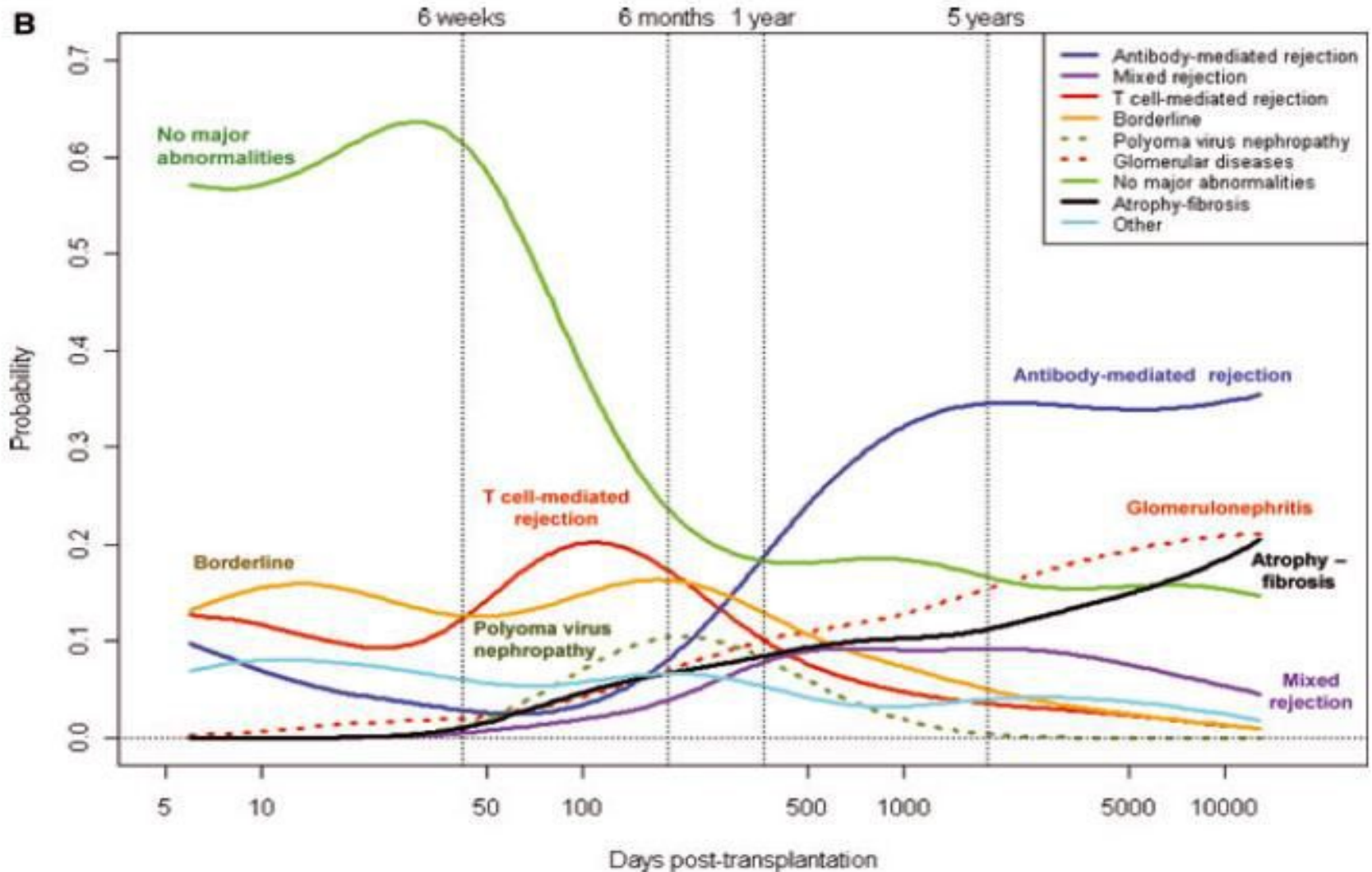
Carmen Lefaucheur Carmen Lefaucheur et al

JASN: 2010 Aug; 21(8): 1398–1406.

Pre-formált HLA donor-specifikus antitestek és az allokáció: értékteremtés relatív rizikófelméréssel éjjel kettőkor

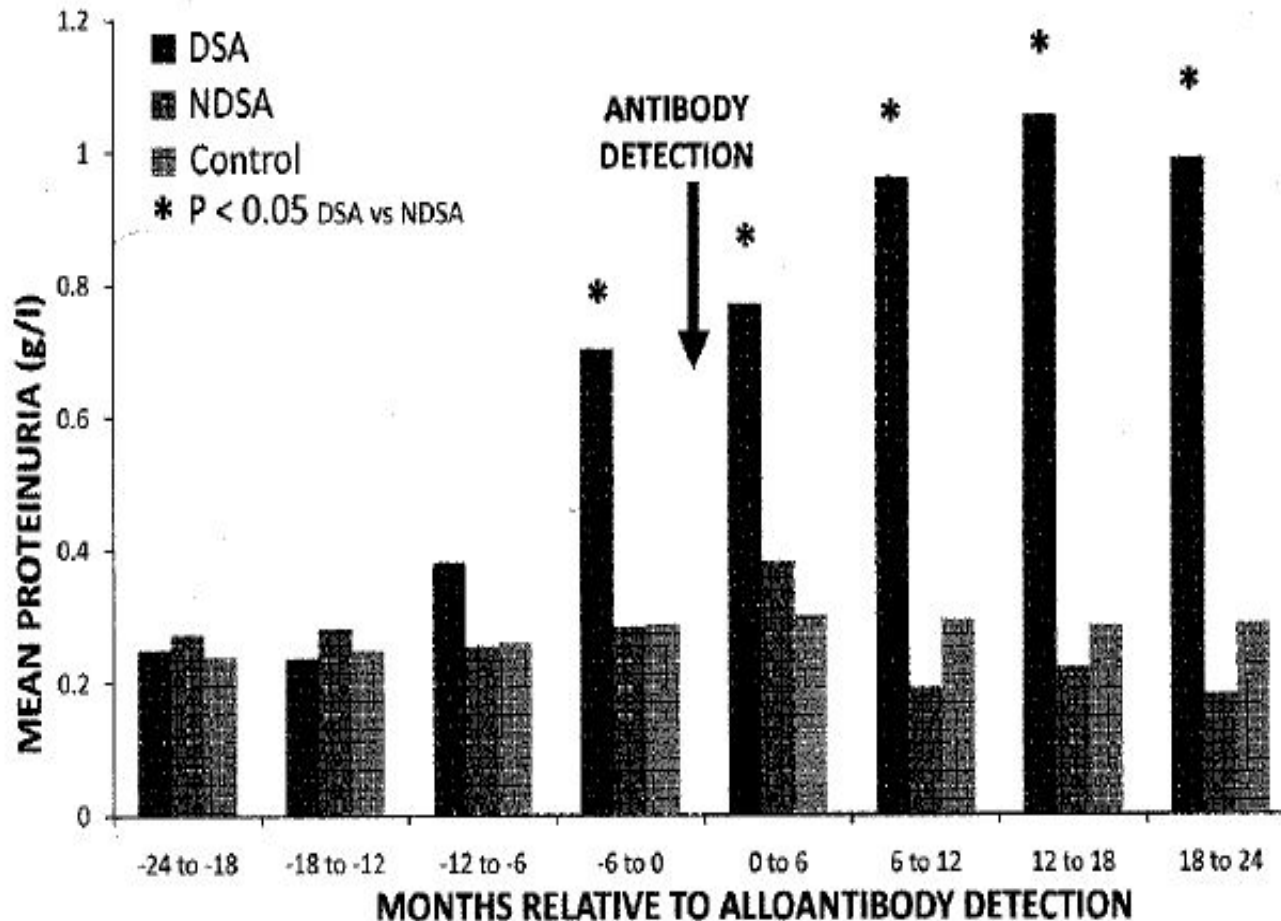
- 63 éves nem-diabetikus nőbeteg, aki stabil a dialízisen
- Második transzplant, PRA=21
- ECD vese 2 DR egyezéssel
- DSA: A23, B22, B44, B52, Cw4, DQ2 valamennyi <3000 MFI
- 8 hónappal a transzplantáció után: proteinuria <200 mg/nap, kreatinin 100-110, de mi lesz 2 év után?
- DSA és proteinuria szűrés, protokoll biopszia /értékvesztés ha felesleges/ vagy csak protein megjelenés és/vagy MFI emelkedése esetén?
- Individualizált immunosuppresszív terápia CNI és steroid minimalizáció nélkül : CNI preferált, alacsony dózisú steroid megtartása?-értékteremtés ha a túlélés megtartható szövődmények nélkül

Az antitestek klinikai patogenicitásának időbeli dinamikája



Sellares et al. AJTr 2012: 412 BR/315 KTR for clinical indication

Proteinuria korrelál ill. megelőzi a DSA megjelenését



Natural History of Proteinuria in Renal Transplant Recipients Developing De Novo Human Leukocyte Antigen Antibodies

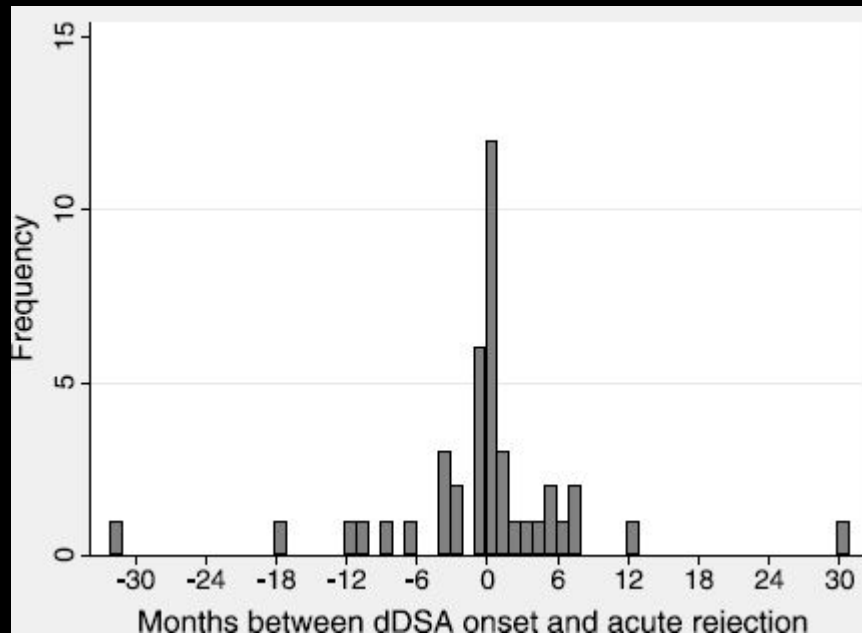
Fotheringham, James^{1,4}; Angel, Carole²; Goodwin, John³; Harmer, Andrea W.³; McKane, William S.¹

De novo donor-specifikus antitestek megjelenésének jelentősége: értékteremtő-e a rendszeres poszt-transzplantációs szűrés?

- 49 éves férfi második transzplant non-ECD vese 1A 2 DR egyezéssel, indukciós terápiát kapott
- 1 éven belül megjelentek: A26, Cw6, DR4 12690, DQ1 964
- Proteinuria: <200 mg/nap, kreat 110-140
- Protokoll biopszia: C4d0, ptc0, g0, v0, ci1, ct1, cv1, ah1, EM: minimális ptc endothel felrostozódás

dn DSA és akut kilökődés-mi a kapcsolat, mi az időbeli dinamika?

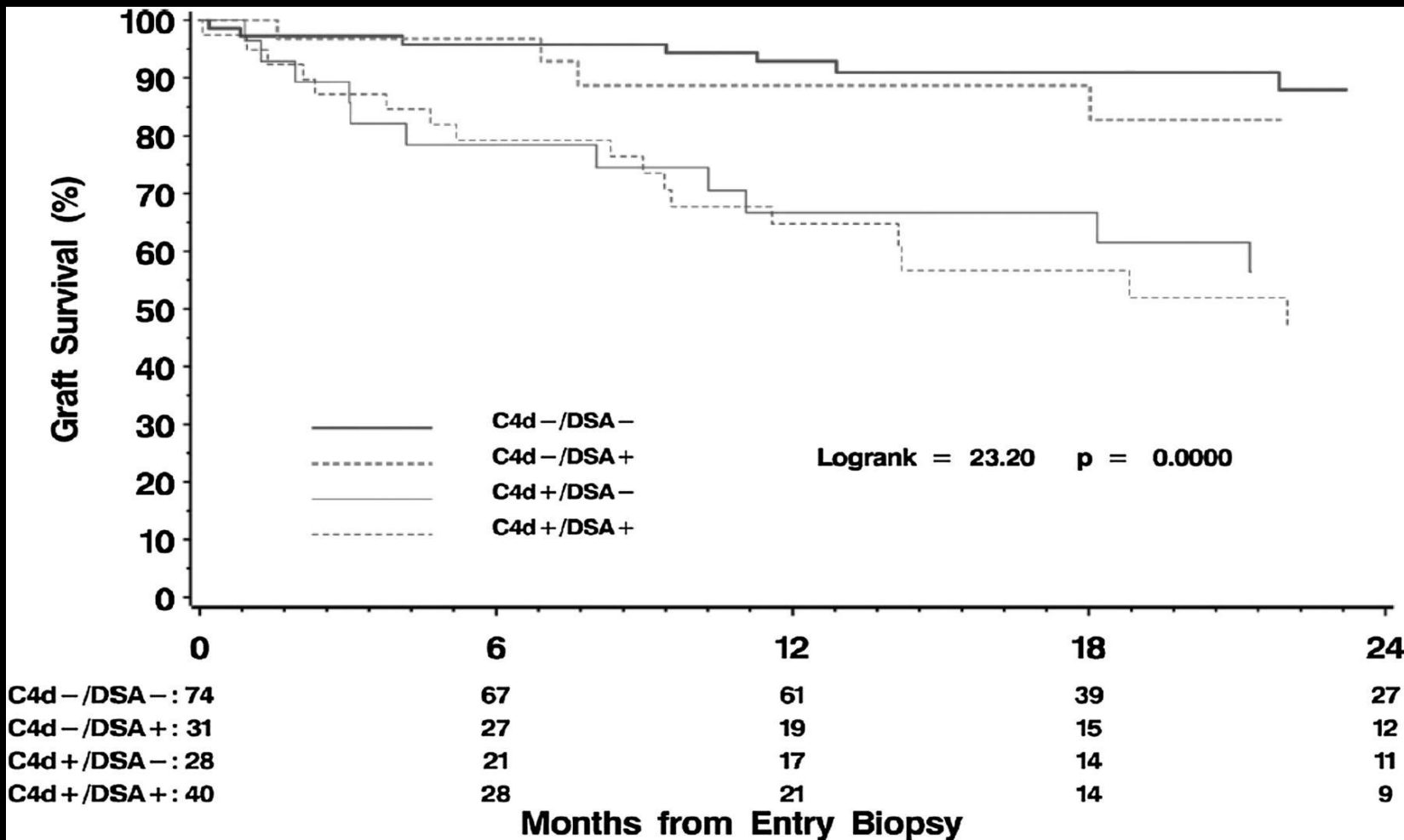
Transplantation • Volume 97, Number 5, March 15, 2014



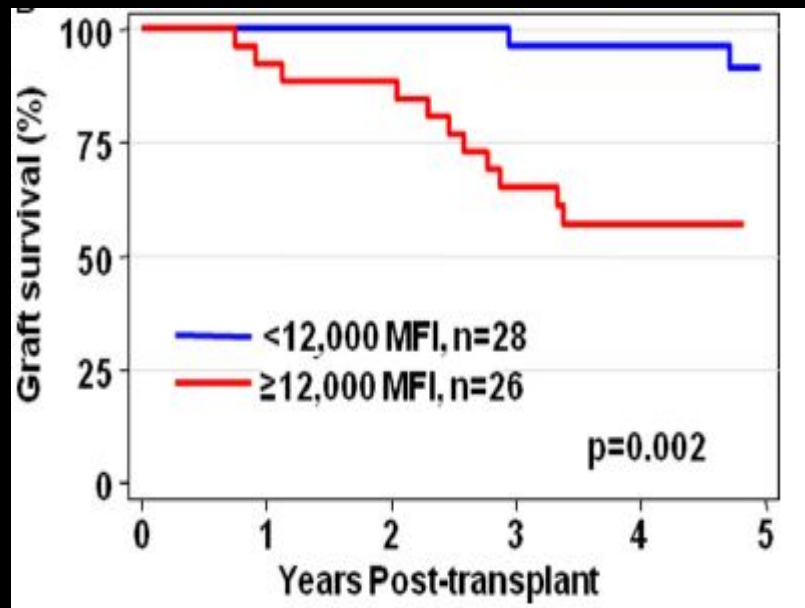
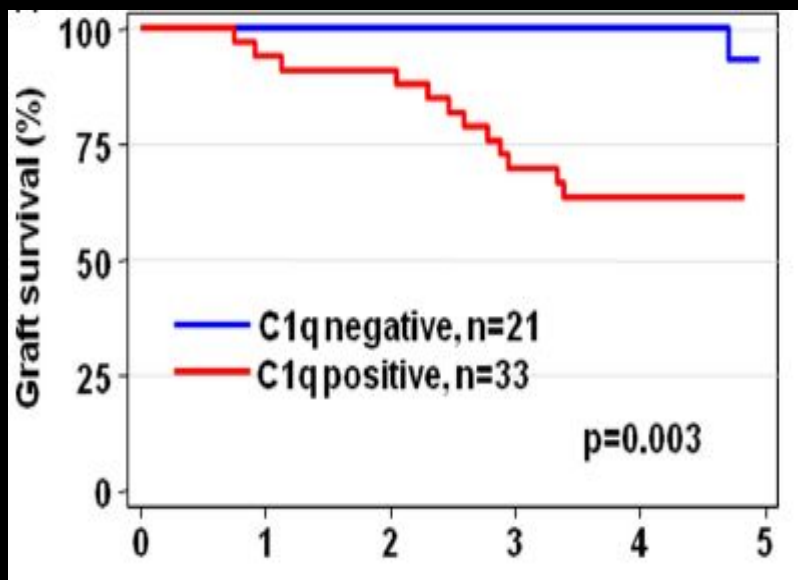
De Vos et al. 120 /24%/ de novo DSA in KTR median time 6 months after tx- 73% DQ → AR /T and humoral/

- Pretx, 1, 3, 6, 9, 12 months after KTR and within 6 months
- Those pts with dsa- worse graft survival only if AR present

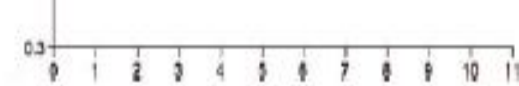
DSA és C4d+ lerakódás szerepe a graft túlélésben /biopsies for cause/ a DeKaf tanulmányban



Freitas et al. 54 *de novo* DSA in KTr patients: C1q and IgG



47 de novo DSA in 315 KTr patients (20%)



	Acute dysfunction dnDSA	Indolent dysfunction dnDSA	Stable function dnDSA	Dysfunction no dnDSA	Stable function no dnDSA
n	14	15	18	55	213
Clinical rejection, 0-6 months	36%*	27%*	22%	24%*	10%
Nonadherence	100%***	53%***	6%	16%*	6%
Month dnDSA positive	60 ± 35	61 ± 31	49 ± 31	-	-
Month protein, ≥0.5 g/d	63 ± 38	70 ± 33	-	51 ± 40	-
Month Cr ≥ 25% baseline	63 ± 34	73 ± 28	-	34 ± 31	-
Biopsy, n	12	13	14	35	27
Month of biopsy	63 ± 34	71 ± 26	53 ± 46	27 ± 21	24 ± 2
Creatinine at biopsy	490 ± 420***	156 ± 59***	118 ± 44	189 ± 180**	106 ± 31
g	0.92 ± 0.8***	0.92 ± 0.8***	0.14 ± 0.4	0.20 ± 0.5	0.04 ± 0.2
i	2.0 ± 1.1***	1.07 ± 0.8**	0.50 ± 0.8	0.74 ± 1.0	0.37 ± 0.6
t	2.0 ± 1.0***	0.54 ± 0.5**	0.35 ± 0.6	0.60 ± 0.9**	0.11 ± 0.3
v	0.08 ± 0.3	0 ± 0	0.21 ± 0.8	0.03 ± 0.2	0 ± 0
ptc	2.20 ± 0.7***	1.92 ± 1.0***	0.93 ± 1.0***	0.27 ± 0.6	0.04 ± 0.2
C4d+	80%***	39%**	57%***	0%	4%
cg	0.25 ± 0.5**	0.92 ± 1.2***	0 ± 0	0.14 ± 0.4	0 ± 0
ci	1.17 ± 0.6*	1.62 ± 0.5***	0.50 ± 0.7	1.37 ± 0.7***	0.67 ± 0.6
ct	1.25 ± 0.6	1.85 ± 0.7***	0.93 ± 0.5	1.46 ± 0.6**	0.93 ± 0.6
cv	0.75 ± 0.8	0.78 ± 0.6	0.57 ± 0.7	0.67 ± 0.7	0.41 ± 0.6
Months of follow-up post-dnDSA detection	29 (1-69)	45 (1-88)	19 (0-128)	-	-
Graft failure	57%***	40%***	0%	15%***	0%

De novo donor-specifikus antitestek megjelenésének jelentősége: értékteremtő-e a szűrés-2

- A26, Cw6, DR4 12690, DQ1 964
- Proteinuria: <200 mg/nap, kreat 110-140
- Protokoll biopszia: c4d0, ptc0, g0, v0, ci1, ct1, cv1, ah1, EM: minimális ptc endothel felrostozódás
- DSA és proteinuria szűrés, ismételt protokoll biopszia 1 évnél
- Individualizált immunosuppresszív terápia CNI minimalizáció nélkül : CNI preferált magasabb dózis, alacsony dózisú steroid megtartása
- Jelenleg a veseműködés stabil, proteinuria nincs

De novo donor-specifikus antitestek megjelenése: terápiás következmények kérdőjelesen kooperatív egyénben?

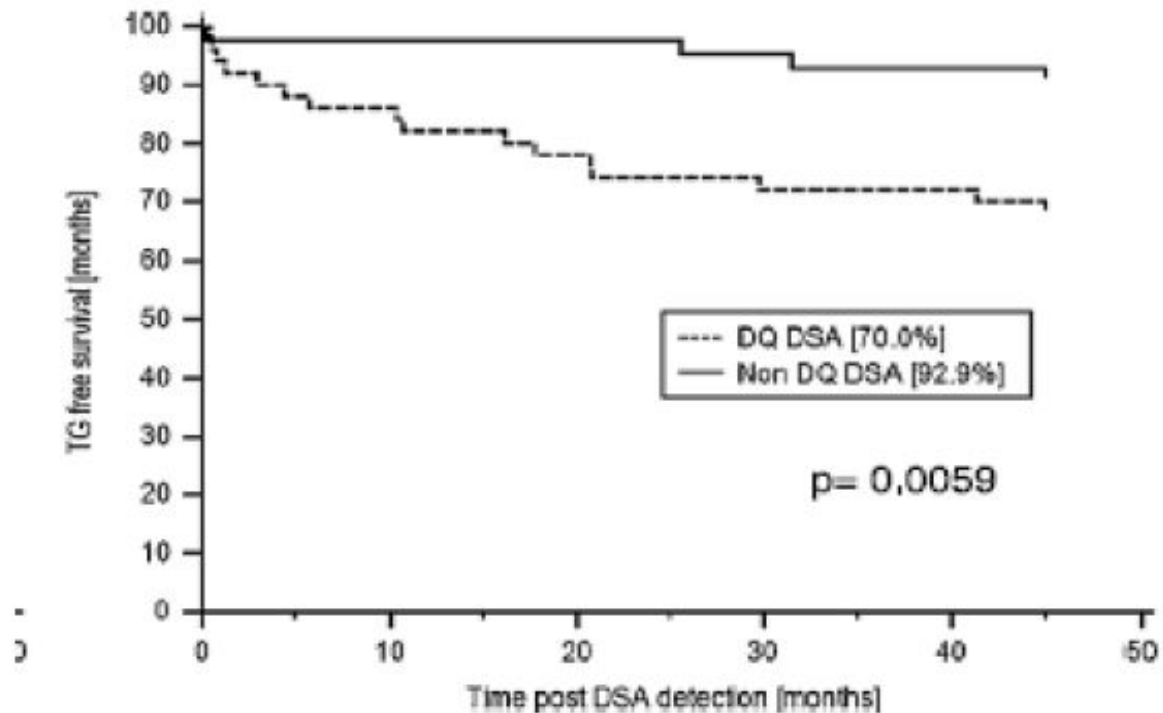
- 38 éves második transzplant, második transzplantáció előtt leszokott a dohányzásról
- 1 A 2 B egyezés, indukciós terápiát kapott
- Vérnyomás beállítása nagyon nehéz:? arteria renális megtöretés, ,kiderül, hogy láncdohányos, nem világos, hogy szedi-e a gyógyszereit?
- 4 hónapon belül *de novo* DSA: DR1 16341, DQ6 16273, kreat 231, proteinuria 500 mg/ nap
- Biopszia: akut humorális rejekció g3, c4d3, ptc3
- Steroid bolus, 6 PE+IVIG, 2x500 mg Rituximab
- Egyértelmű remisszió: kreat 144,proteinuria <200 mg/nap
- Javítható-e a kooperáció, megtartható-e a terápiás nyereség hosszú távon?

A DQ antitestek szerepe a graft túlélésben

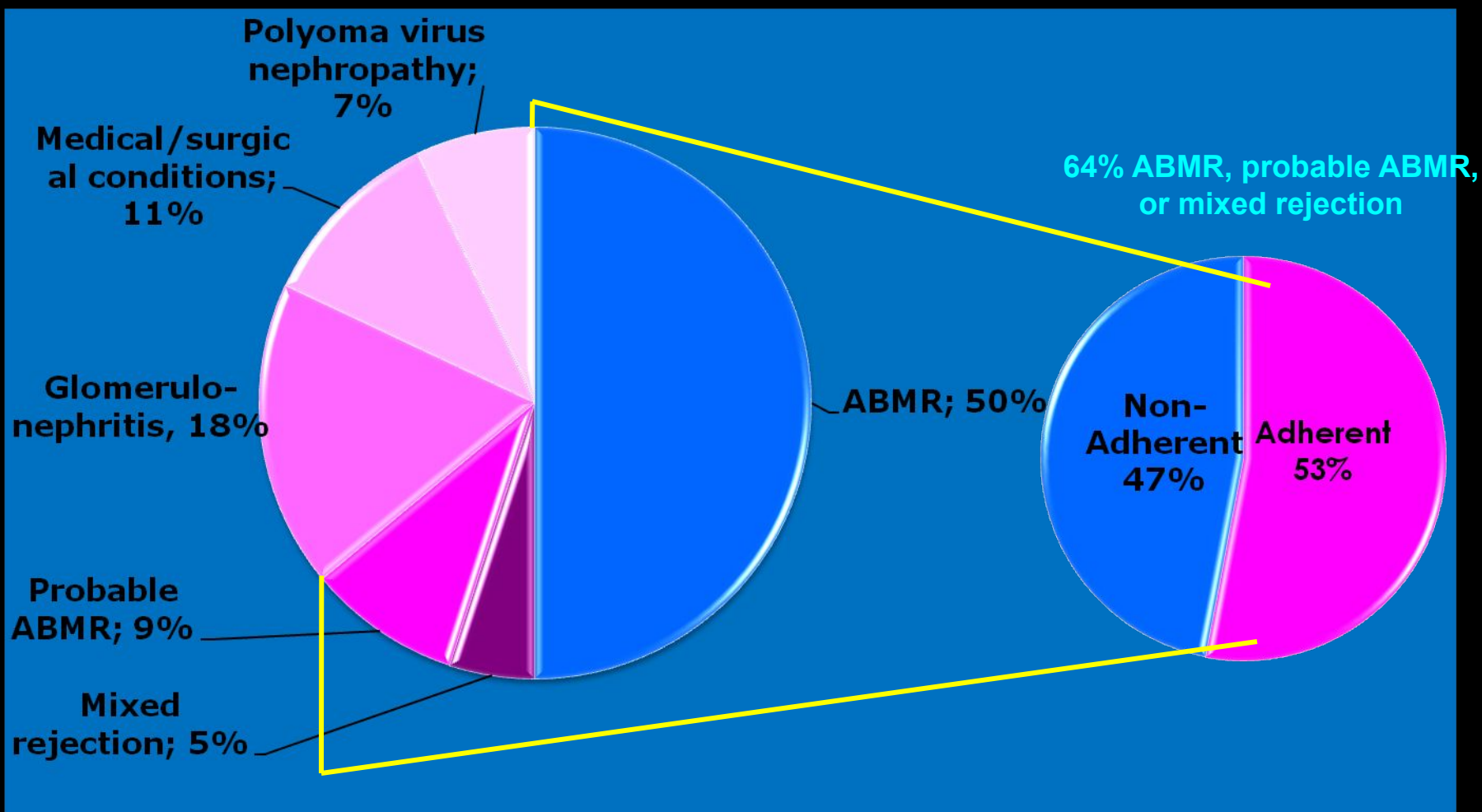
De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy

Willicombe et al.

50 ADS DQ
vs 42 ADS no DQ



Amerikai tanulmány-klinikai probléma miatti biopsziák eredményei: a graftvesztés okai avagy non-kooperáció



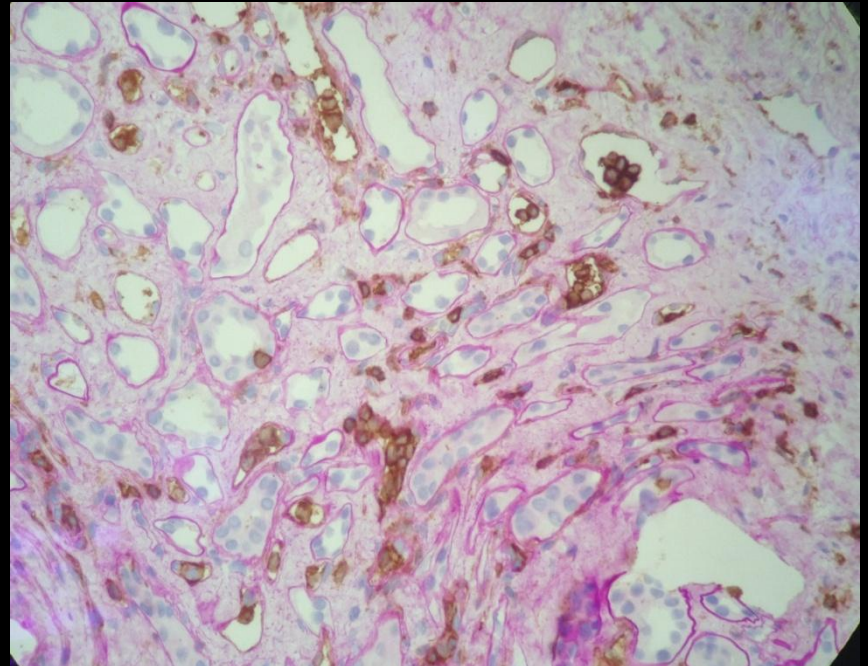
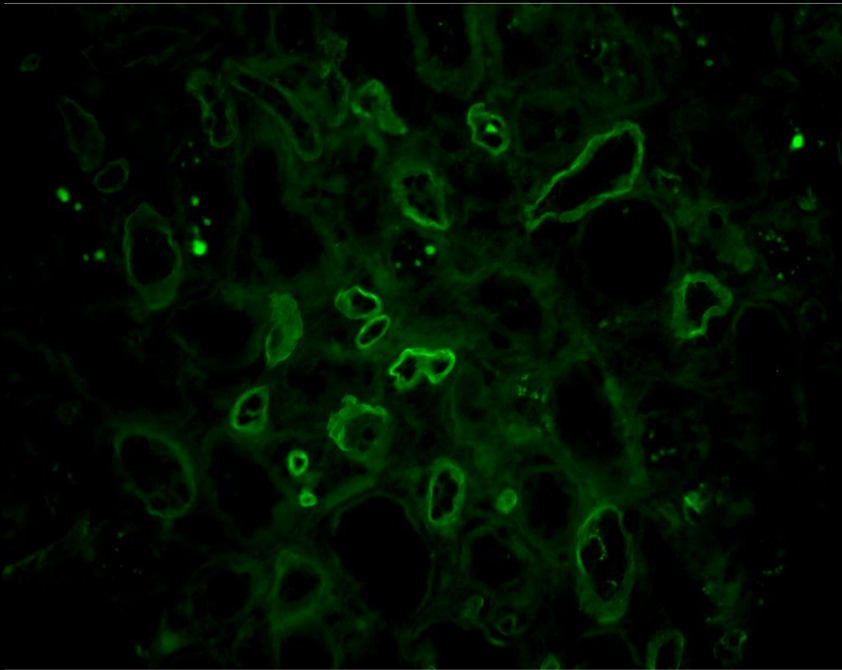
De novo donor-specifikus antitestek megjelenése: terápiás következmények részleges remisszió utáni relapsus esetén?

- 51 éves férfi cadaver vesetranszplantáció 2007: primér non-funkció, grafrectomia 2007 október, szövettan: akut humorális és celluláris kombinált rejekció
- Re-transplant 2014 július: 55 éves heartbeating donor
- DSA: HLA B44 MFI 2529 15. napon, majd eltűnt
- Első 4 hónap: kreatinin 190-230 $\mu\text{mol/L}$, proteinuria 19-33 mg/mmol
- November 2014: felvétel nephrózis syndroma klasszikus klinikai tüneteivel, proteinuria 360 mg/mmol, kreatinin emelkedik, DSA: DP13: 6900 MFI / **több DP antitest megjelenik, lekértük a donor vese HLA profilját, kiderült, hogy az egyik donor-specifikus/**

**C4d, peritubuláris capillaritis,
glomeruláris, vasculáris elváltozás, ATN...antitest
mediálta rejectió**

**C4d depositio a
peritubuláris
capillárisokban**

**Peritubuláris
capillaritis-gyulladásos
sejtek a capillárisokban
/PAS-LCA/**



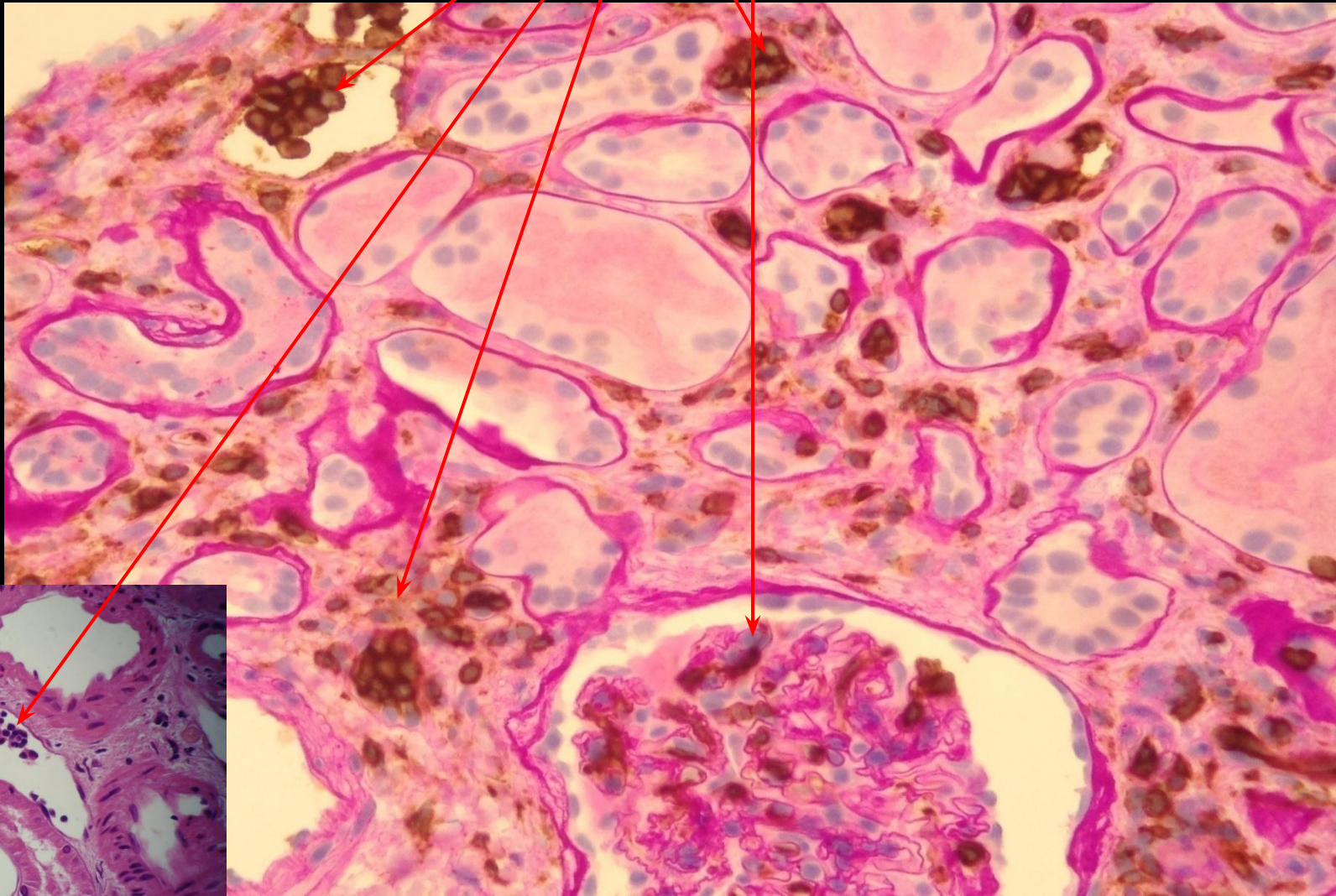
Kezelés, kezdeti válasz

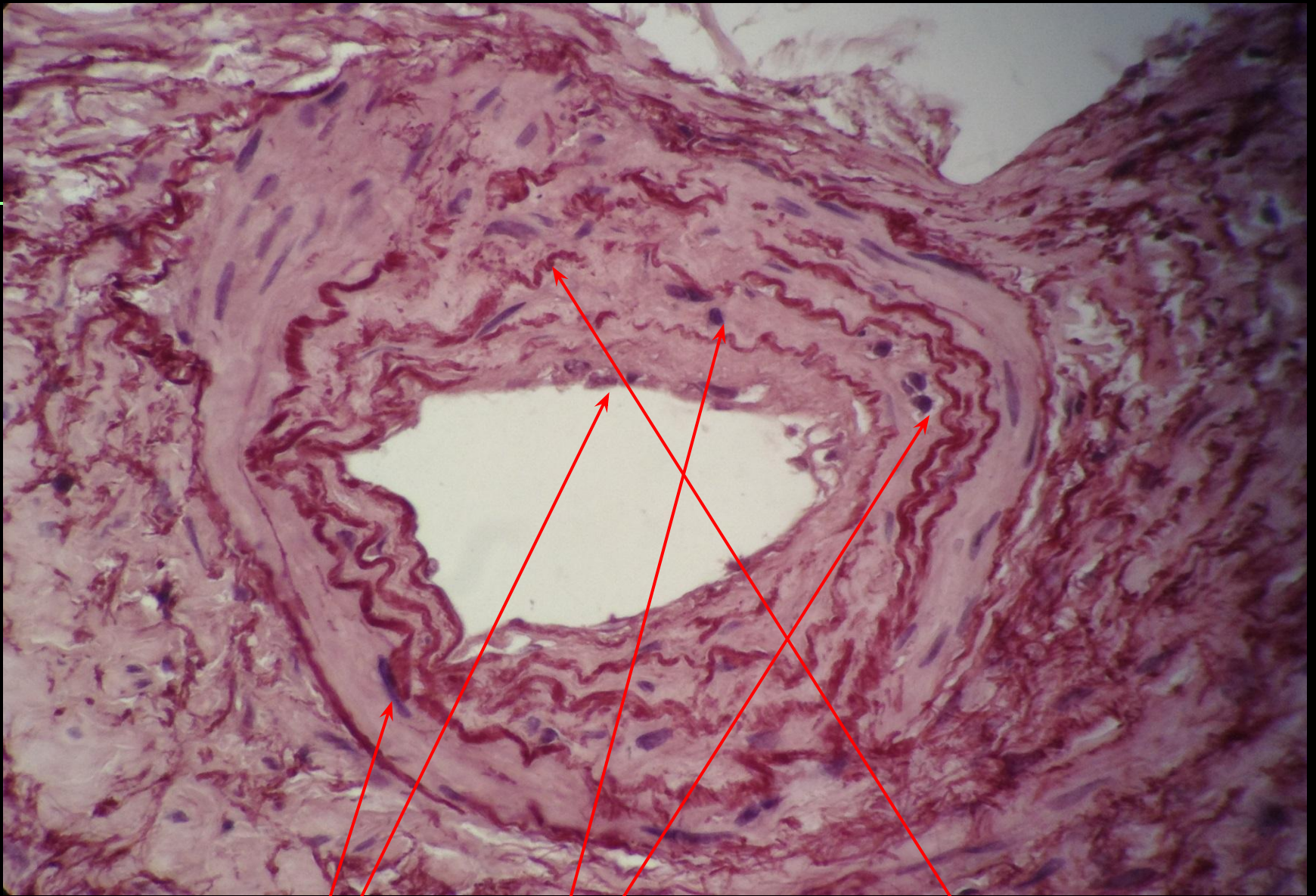
- IA3x egymást követő napon, majd másnaponta +IV steroid bolus és Rituximab 500 mg x1
- Ismételt DSA: DP 13 MFI 3564, Proteinuria <1 gm/day, kreatinin csökkent 250-290 $\mu\text{mol/L}$
- methylprednisolone és tacrolimus fenntartó terápia, MMF- to mTor /everolimus/ konverzió persistens leukopenia miatt

Egy hónappal később....

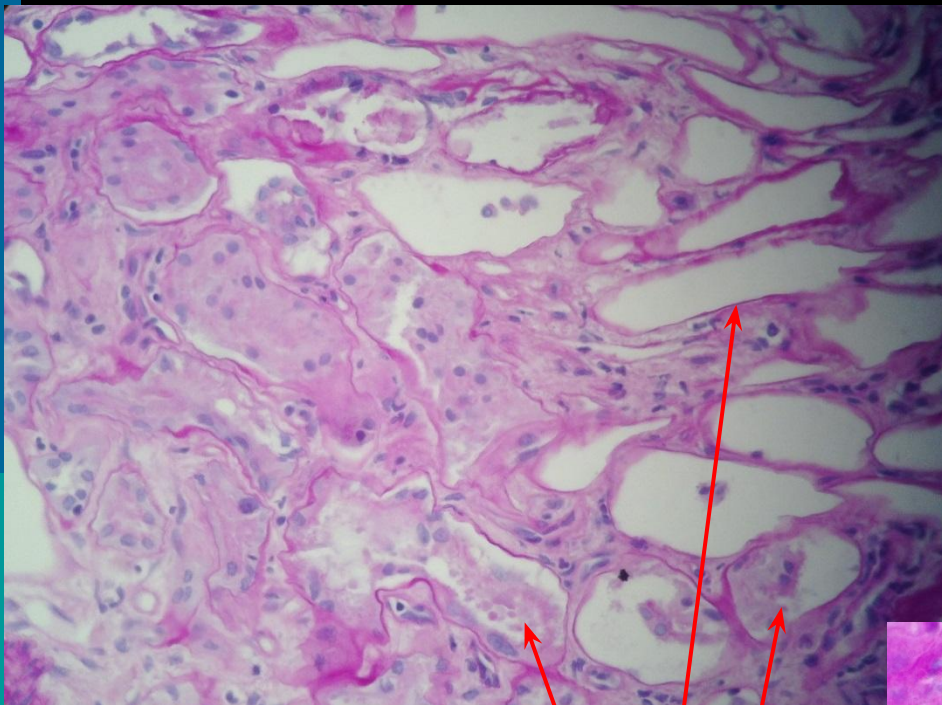
- Felvétel-proteinuria 3 gm/d, kreatinin ismét nő: 378 $\mu\text{mol/L}$, DSA DP13: 6405 MFI
- Vesescintigráfia/dynamic flow/ akut tubuláris nekrozist mutat
- Hemodialysis indul oliguria, hypervolemia és kreatinin emelkedés miatt $>600 \mu\text{mol/L}$
- Biopszia

Gyulladásos jelek: ptc3, g3 /PAS-LCA/

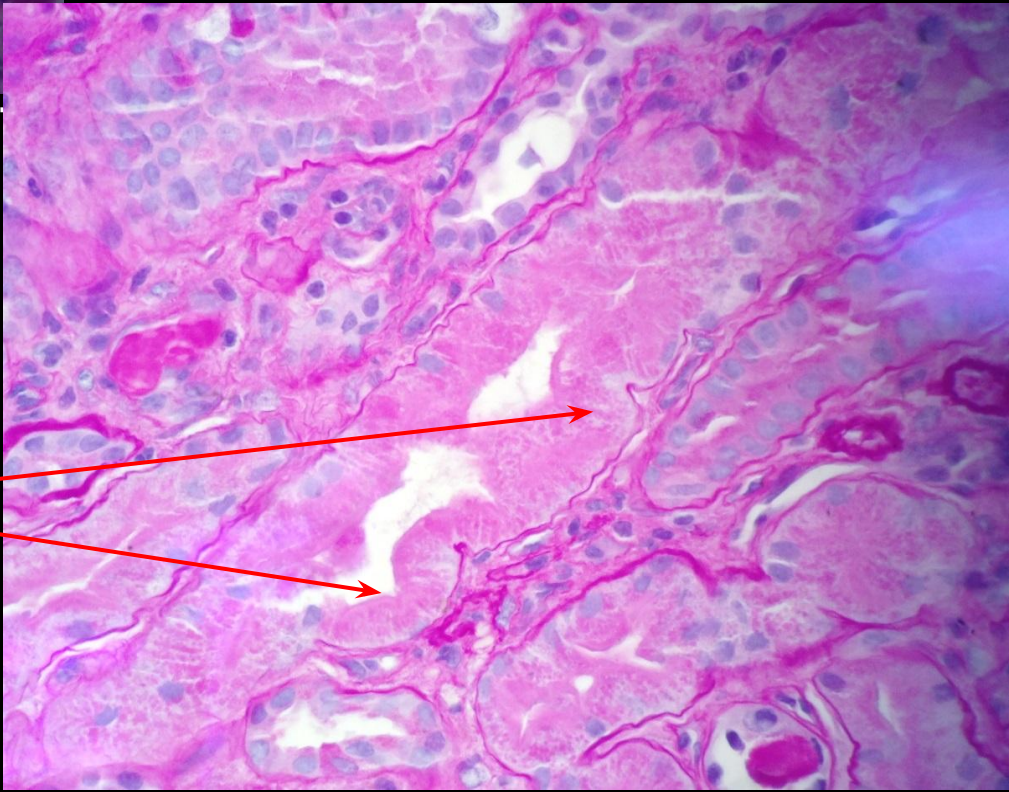




intimalis fibroelastosis with multilayering, injured lamina elastica, mild intimal fibrosis, lymphocytic infiltration /CD3 positive/



- Akut tubuláris nekrózis fokális jelei
- Sejtek desquamatiója
- Denudált tubuláris BM
- Fokális magfestődés



Részleges remisszió, második relapsus

- 4 immunoabsorptiós kezelés+ 30 mg Alemtuzumab /T és B sejttes kombinált rejekció/
- Proteinuria-részleges remisszió
- Vesefunkció részleges visszatérése
- Ezzel egyidejűleg DSA és proteinuria csökken
- 10 hó: második relapsus,HD indul
- Pneumonia és CMV gyógyult, de tumor,PTLD, invazív CMV nincs
- Stabil a dialízisen,jól van

DSA, proteinuria, kreatinin dinamika

	<u>DSA</u>	<u>se creat</u>	<u>prot/creat</u>
2. hét:	0	220	17
4. hó:	6900	344	360
IA, thymo, RTX			
5. hó:	3564	250	70
6. hó:	6405	>600	318
IA, alemtuzumab			
7. hó:	3578	382	15
10. hó:	>6000	>600	>400

HD

Összefoglalás, következtetések

- Értékteremtés a transzplantációban relatív érték: beteg túlélés, graft túlélés, életminőség nyereség: „dialízis-mentes időtartam”
- Luminex DSA: prevenció és rizikófelmérés, de magas false pozitív ráta, semi-kvantitatív, de MFI dinamika, C1q, ha elérhető, DQ, DP, esetleg kombinálva proteinuria, kreatinin dinamika, protokoll biopszia
- Allokációs dilemmák: alapos mérlegelés relatíve rizikó a várólistán, rizikó a transzplantáció után, mely esetleg csökkenthető individualizált immunszuppresszióval, AHR korai kezelésével

Összefoglalás, következtetések 2

- dnDSA: ha a szövettan korrelál a klinikai képpel:proteinuria, vagy kezdeti kreatinin emelkedés, vagy MFI konzekvens emelkedése= prompt terápia: értékteremtés a graft megmentésével
- dnDSA- individualizáció:ha van CNI, steroid minimalizáció nélkül, nincs:mTor, CNI és steroid minimalizáció lehetséges értékteremtés a szövődmények csökkentésével
- Kooperáció és DSA összefüggése, fokozott figyelem a mellékhatásokra, dózisokra