

ABO UYUMSUZ NAKİLLERDE İMMÜNOLOJİK YAKLAŞIM

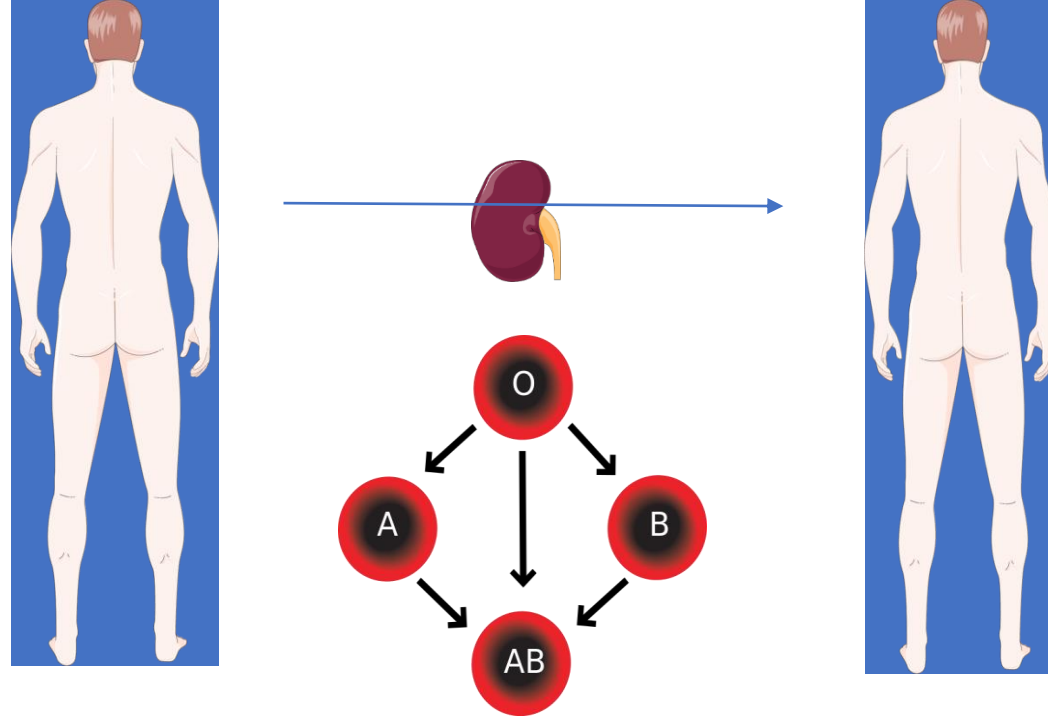
Prof. Dr. Tolga Yıldırım
HÜTF Nefroloji Bilim Dalı

Böbrek Nakli Öncesi Yapılan İmmunolojik Değerlendirme

- Alıcı-verici arasında **kan grubu** uyumu
- Alıcı-verici arasında **HLA** uyumu
- Alıcıda **anti-HLA antikor** varlığı ve bunların etkisinin belirlenmesi (PRA, DSA, Cross-match)

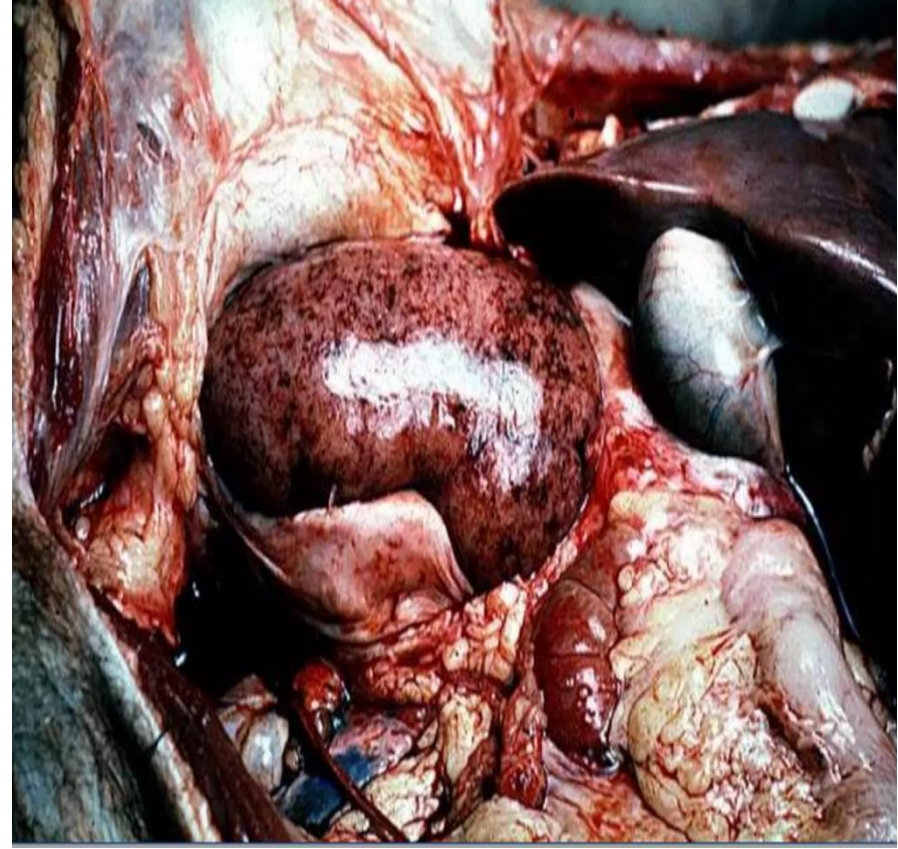
Kan Grubu

KAN GRUBU	GENOTİP	ANTİJEN	SERUMDAKİ ANTİKOR
A	AA veya AO	A	B
B	BB veya BO	B	A
AB	AB	A ve B	-
O	OO	-	A ve B



1950'li Yıllar...

ABO uyumsuz nakiller



Böbrekte Kan Grubu Antijenleri

- Endotel hücreleri
- Distal tübül ve toplayıcı kanal epitel hücrelerinde

1980'lerin Sonundan İtibaren

- Etkin desensitizasyonla ABO uyumsuz nakilden iyi sonuçlar gösterildi
- Özellikle Japonya'da yaygın şekilde uygulanmaya başlandı
- Japonya'da tüm canlı nakillerin yaklaşık %30'una ulaştı

Güncel Durum

- 2000 sonrası dünya genelinde ilgi arttı
- Fakat halen çok yaygın değil
 - Yüksek antikor aracılı rejeksiyon riski
 - Artmış enfeksiyon riski
 - Daha kötü hasta ve greft survi endişesi
 - Maliyet

A2 Alt Grubu

- A kan grubu olanların %20'si A2 alt grubu
- A2 antijeninin immünojenitesi düşük
- Düşük anti-A titresi ($<1/8$ - $<1/16$) olan 0 ve B grubu alıcılara desensitizasyon yapılmadan A2 donörden trans yapılabilir

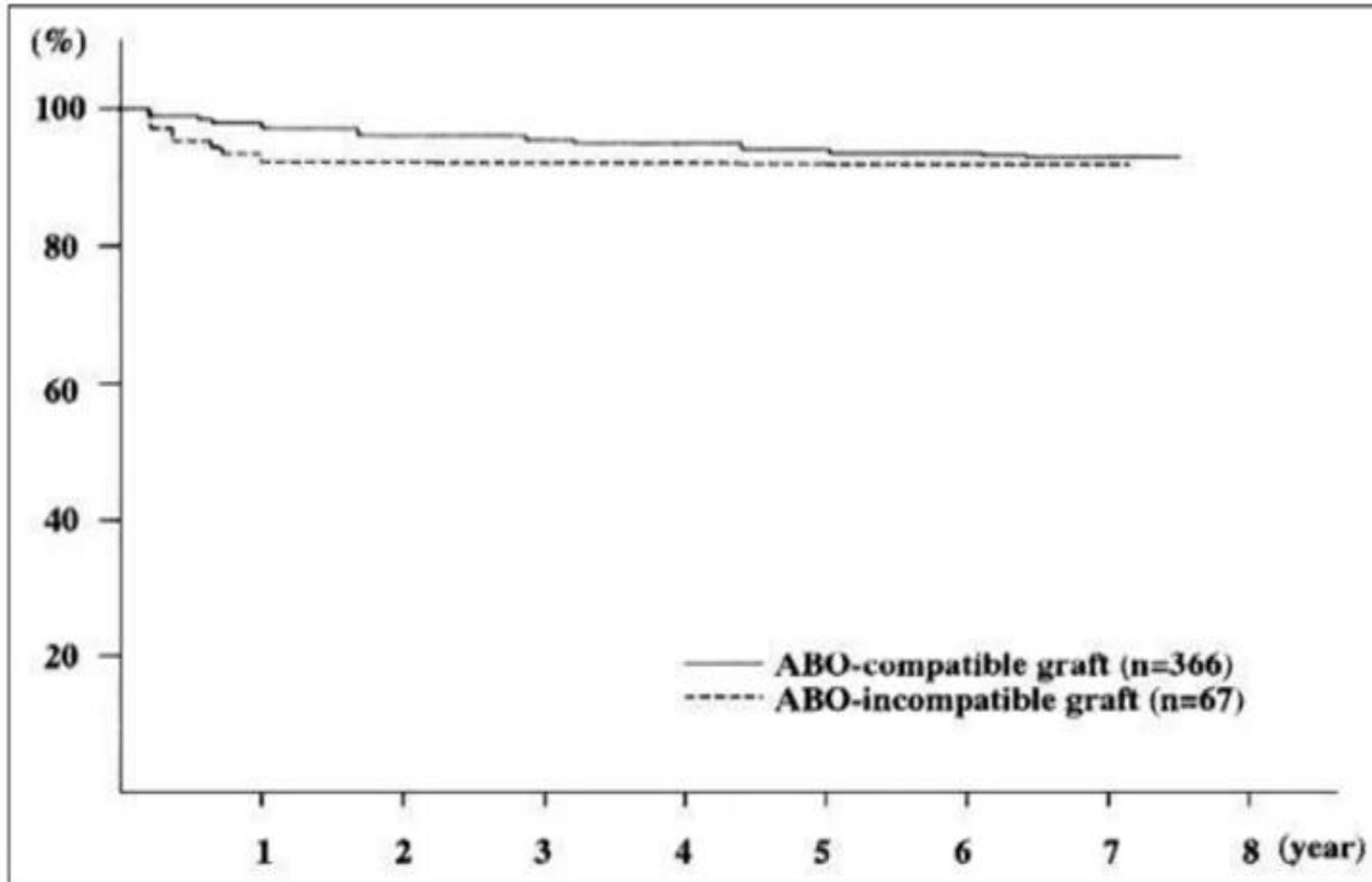
Forbes RC, et al. Clin Transplant 2016

- A2→özellikle B'ye kadavra nakil programları var

Desensitizasyon

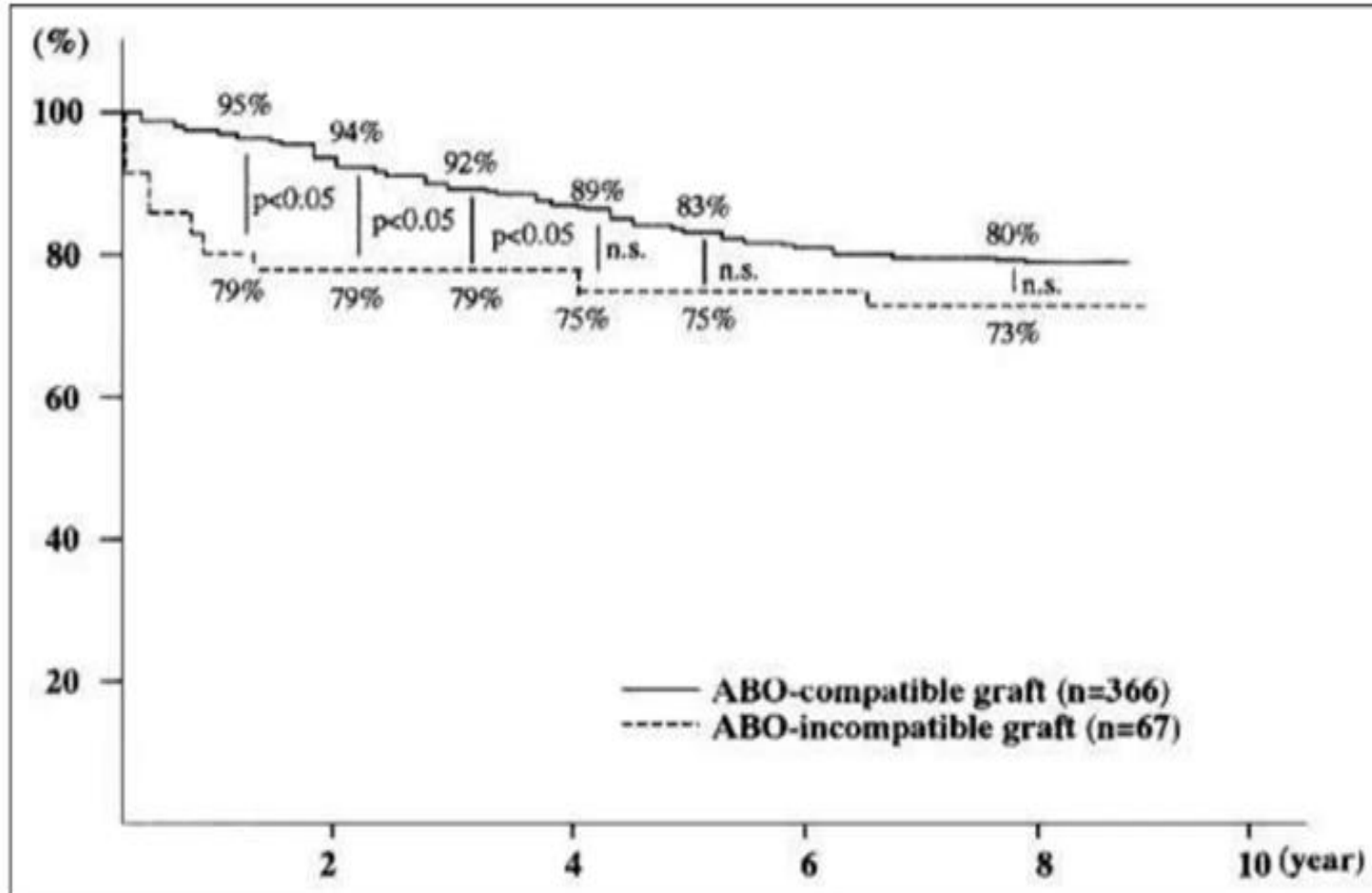
- Splenektomi → rituksimab
- Plazmaferez(PF)/DFPF/immünadsorbsiyon
- IVIG
- Erken başlanan klasik üçlü idame tedavi

Hasta Sağkalımı Erken Dönemde Kötü Ama Uzun Dönemde Benzer



Tanabe K, et al.
Transplantation 1998

Greft Sağkalımı Erken Dönemde Kötü Ama Uzun Dönemde Benzer



Tanabe K, et al.
Transplantation 1998

ABO Uyumsuz Nakil

ABO uyumlu-hasta sağkalım
ABO uyumsuz-hasta sağkalım
ABO uyumlu-greft sağkalım
ABO uyumsuz-greft sağkalım

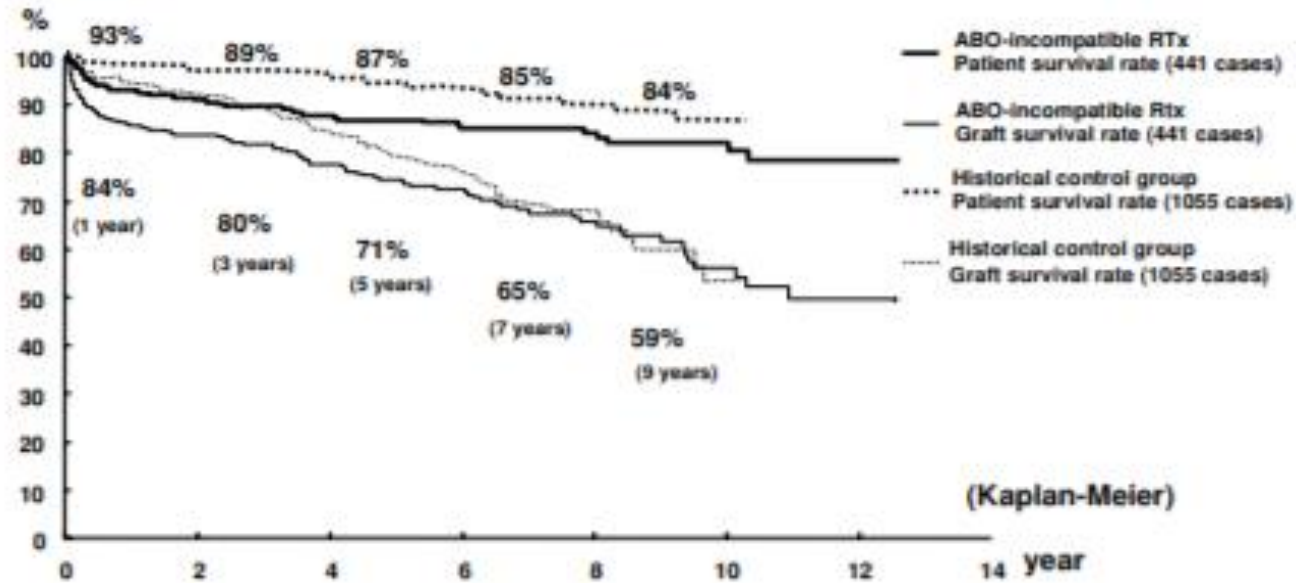
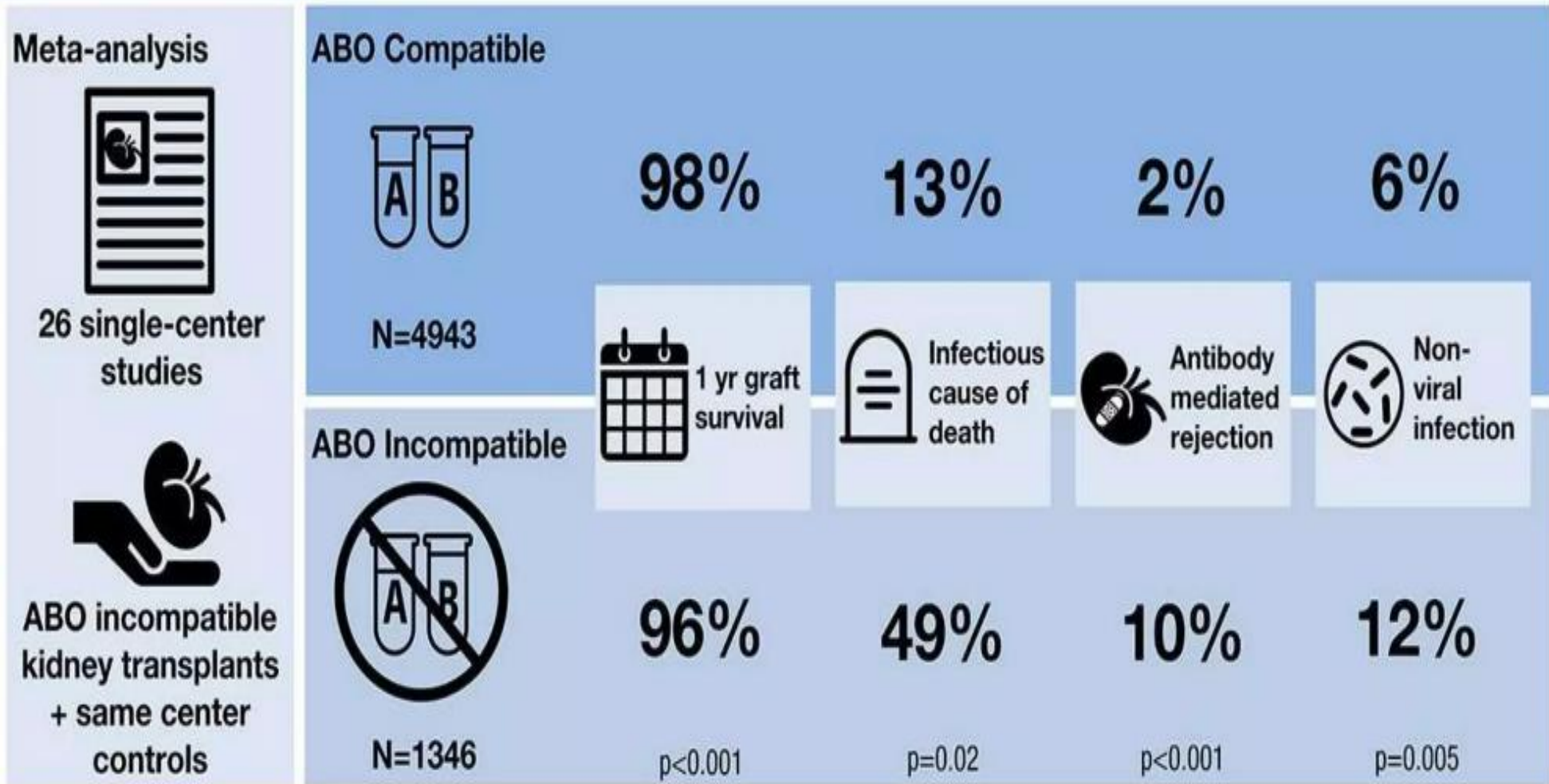


Figure 2: Rates of patient survival and graft survival for ABO-incompatible kidney transplantation and for historical controls undergoing living kidney transplantation. The graft survival rate was slightly but not significantly lower for ABO-incompatible kidney transplantation than for historical controls.

**Takahashi K, et al.
Am J Trans 2004**

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



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

Annelies R, et al.
cJASN 2018

Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis

Florian G Scurt, MD   • Lara Ewert, MD • Prof Peter R Mertens, MD • Prof Hermann Haller, MD

Bernhard M W Schmidt, MD • Christos Chatzikyrkou, MD  

**7098 ABO uyumsuz
vs.
57965 ABO uyumlu
böbrek nakli**

**ABO uyumsuz nakilde ilk 5 yıllık mortalite
daha yüksek, sonrasında benzer**

**ABO uyumsuz nakilde ilk 3 yıllık greft kaybı
daha fazla, sonrasında benzer**

Antikor aracılı rejeksiyon 3 kat daha fazla

**Sepsis riski daha fazla
Kanama daha sık
Lenfosit ve reoperasyon daha sık**

**Scurt FG, et al.
Lancet 2019**

ABO Uyumsuz Nakilde Desensitizasyon

- Transplant öncesi antikor titrelerini düşürmek ve post trans erken dönemde antikor reboundunu engellemek
- Hiperakut ve akut rejeksiyonu önlemek

Table 2: Target antibody titers in various protocols

Protocol	Method	Target titers	Rituximab	
			Dose (mg/m ²)	Initiation before transplant (days)
Tokyo Women's Medical university protocol (Japan) ^[7]	DFPP	≤1:32	200	14
John Hopkins protocol (USA) ^[8]	PE + IVIG	≤1:16	150	<7
Mayo Clinic protocol (USA) ^[9]	PE + IVIG	≤1:8	375	10
Friedberg University Hospital protocol (Germany) ^[10]	IA	≤1:4	375	28
Stockholm Group protocol (Sweden) ^[11]	IA	≤1:4	375	23
Rabindranath Tagore hospital protocol (India) ^[12]	PE + IVIG	≤1:32	100-200	14

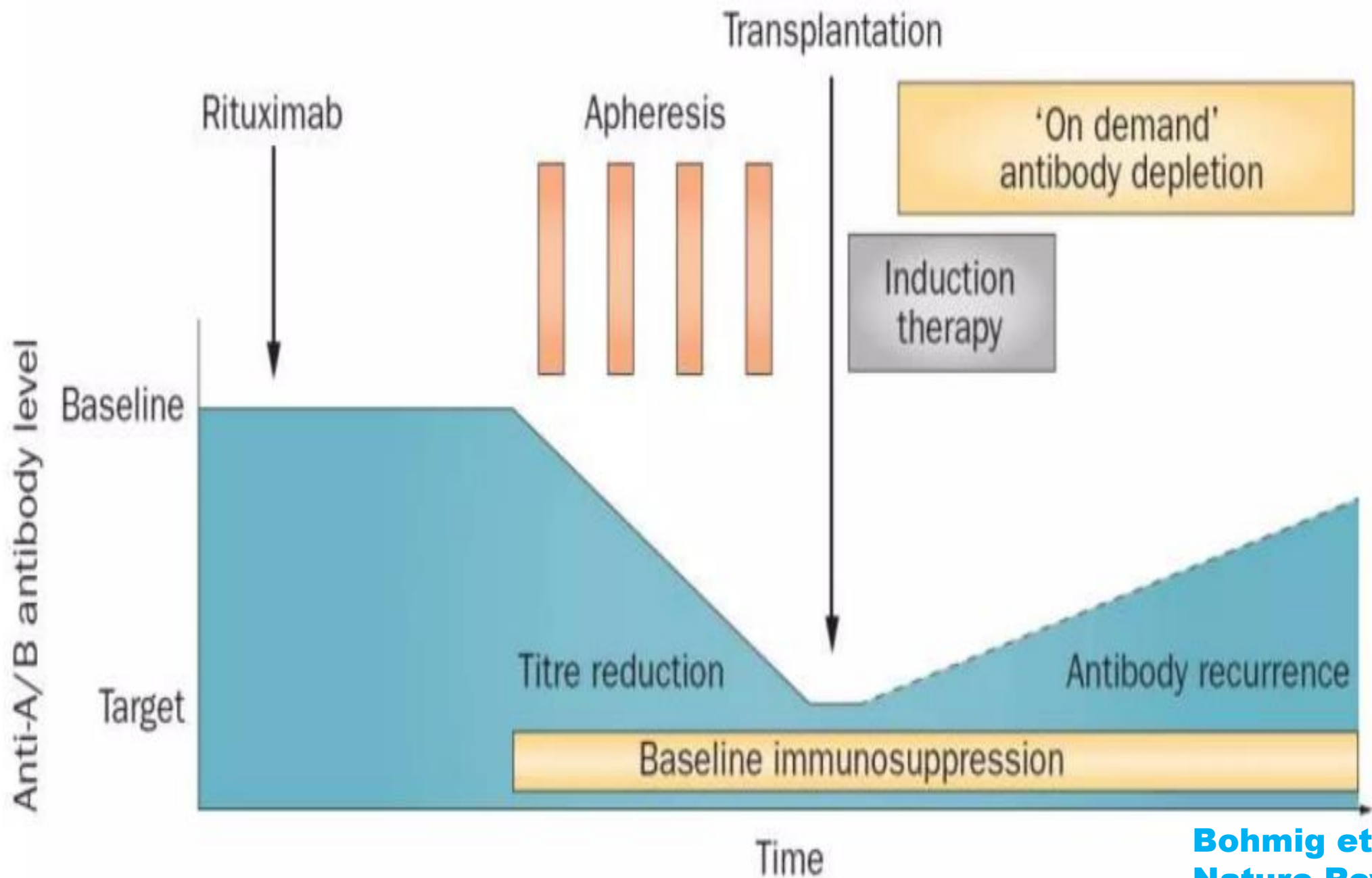
PE: Plasma exchange, DFPP: Double-filtration plasmapheresis, IVIG: Intravenous immunoglobulin, IA: Immunoadsorption

**Bhalla AK, et al.
Indian J of Transpl 2019**

Bir çok merkez bazal antikor titesi 1/128-1/256'dan fazla olanlara desensitizasyon yapmaz

Desensitizasyon

- Splenektomi → rituksimab
- Plazmaferez(PF)/DFPF/immünadsorbsiyon
- IVIG
- Erken başlanan klasik idame tedavi





Rituksimab

Table 2: Target antibody titers in various protocols

Protocol	Method	Target titers	Rituximab	
			Dose (mg/m ²)	Initiation before transplant (days)
Tokyo Women's Medical university protocol (Japan) ^[7]	DFPP	≤1:32	200	14
John Hopkins protocol (USA) ^[8]	PE + IVIG	≤1:6	150	<7
Mayo Clinic protocol (USA) ^[9]	PE + IVIG	≤1:8	375	10
Friedberg University Hospital protocol (Germany) ^[10]	IA	≤1:32	375	28
Stockholm Group protocol (Sweden) ^[11]	IA	≤1:4	375	23
Rabindranath Tagore hospital protocol (India) ^[12]	PE + IVIG	≤1:32	100-200	14

PE: Plasma exchange, DFPP: Double-filtration plasmapheresis, IVIG: Intravenous immunoglobulin, IA: Immunoabsorption

Bhalla AK, et al.
Indian J of Transpl 2019

ABO-Incompatible Transplantation: Less May Be More

Robert A. Montgomery and Jayme E. Locke

Many have reported success with ABO-incompatible kidney transplantation using B-cell ablative therapies such as anti-CD20 and splenectomy. However, splenectomy and anti-CD20 is associated with an increased risk of infection. We show how ABO-incompatible kidney transplants can be accomplished with a low risk of antibody-mediated rejection and graft loss using plasmapheresis preconditioning, low-dose intravenous immunoglobulin, and standard maintenance immunosuppression. The mean follow up for our cohort of 53 patients is 2 years. The mean creatinine clearance at 1 and 3 years is 58 mL/min and 63 mL/min, predicting excellent long-term function. Only long-term follow up of these patients will render definitive answers, however, these data demonstrate that ABO-incompatible kidney transplantation increases the donor pool by providing live donor kidneys that function promptly with minimal risk of early loss. This can be accomplished with a modest, brief escalation of immunosuppression and at a lower cost to the health care system than maintaining the patient on dialysis

Keywords: Transplantation, Kidney, ABO-incompatible, Immunosuppression, B-cell depletion.

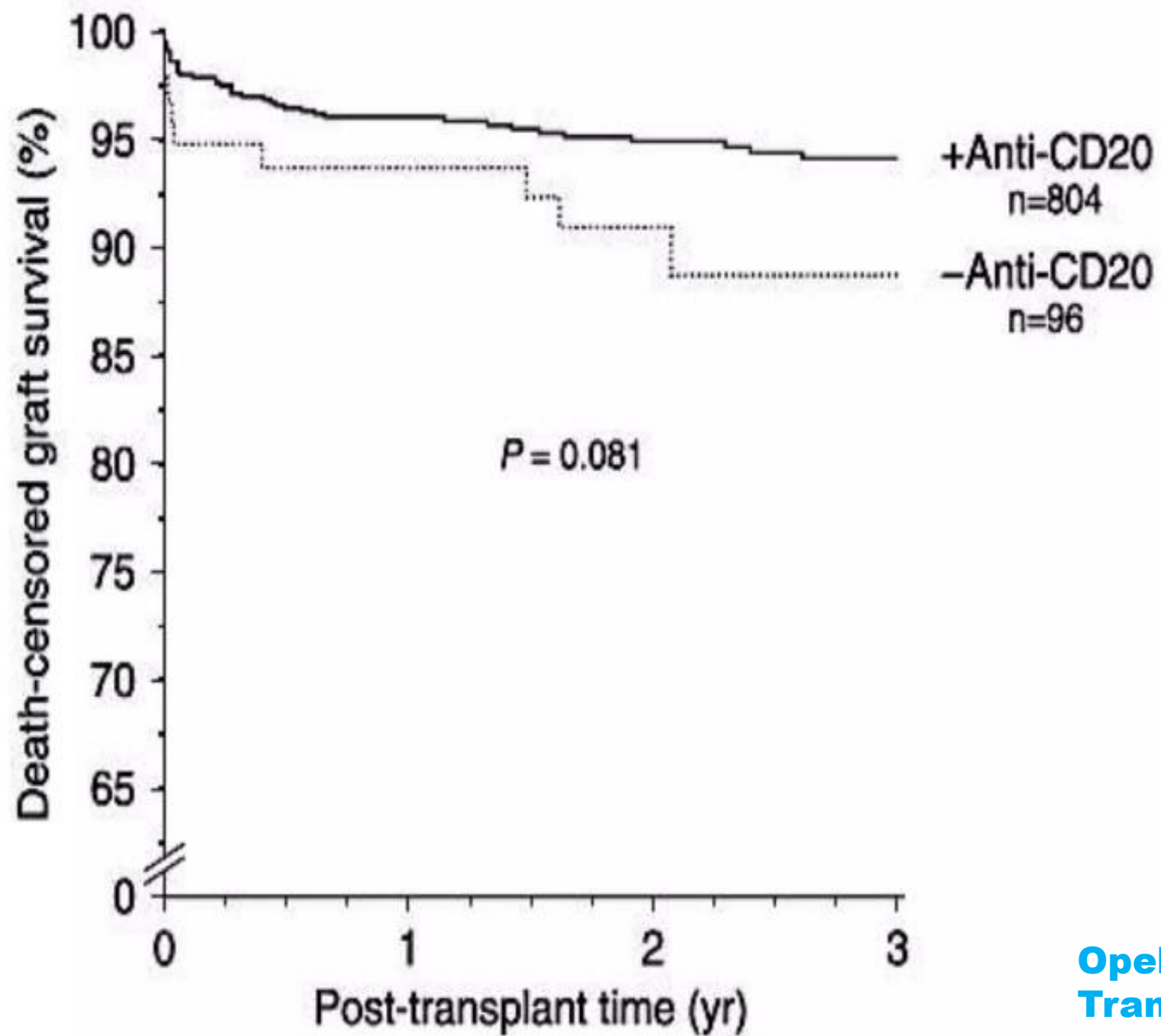
(Transplantation 2007;84: S8-S9)

Characteristics	All	No splenectomy/ no rituximab
N	53	24
Age (range)	50 (20–73)	51 (20–73)
Gender (n)		
Male	45.3% (24)	45.8% (11)
Female	54.7% (29)	54.2% (13)
Ethnicity (n)		
White	73.6% (39)	66.7% (16)
Black	18.9% (10)	25% (6)
Hispanic	1.9% (1)	4.2% (1)
Other	5.7% (3)	4.2% (1)
Previous transplants (n) ^a	32% (16)	27.3% (6)
Previous pregnancy (n)	27.6% (8)	40% (2)
Previous transfusions (n)	22.6% (12)	66.7% (2)
Follow-up (range)	24.9 (1–93.3)	18.2 (1–35.8)
Serum creatinine ^a		
1-yr	1.3 (0.8–3.2)	1.3 (0.8, 2.1)
3-yr	1.2 (0.8–3)	
Glomerular filtration rate ^b		
1-yr	57.6 (20.8–92.8)	59 (30.9–79)
3-yr	63.4 (22.8–113.5)	
Chronic allograft nephropathy score ^c		
6 mo	2 (0–9)	3 (0–9)
1 yr	4 (0–8)	3 (0–8)

^a Median serum creatinine in mg/dL (range).

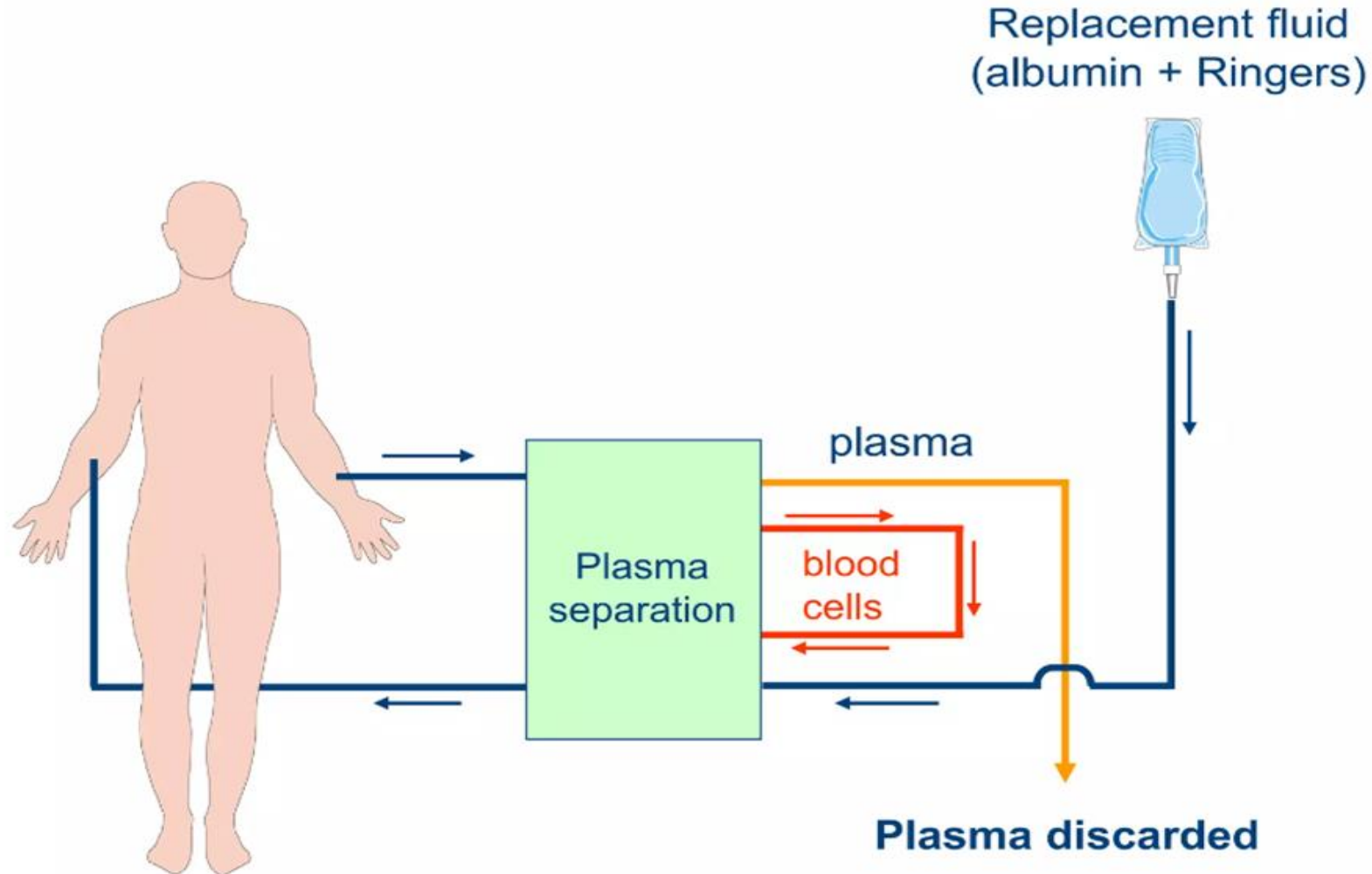
^b Modification of Diet in Renal Disease estimate of the glomerular filtration rate (mL/min/1.72m²) (range).

^c Chronic allograft nephropathy median score (range).

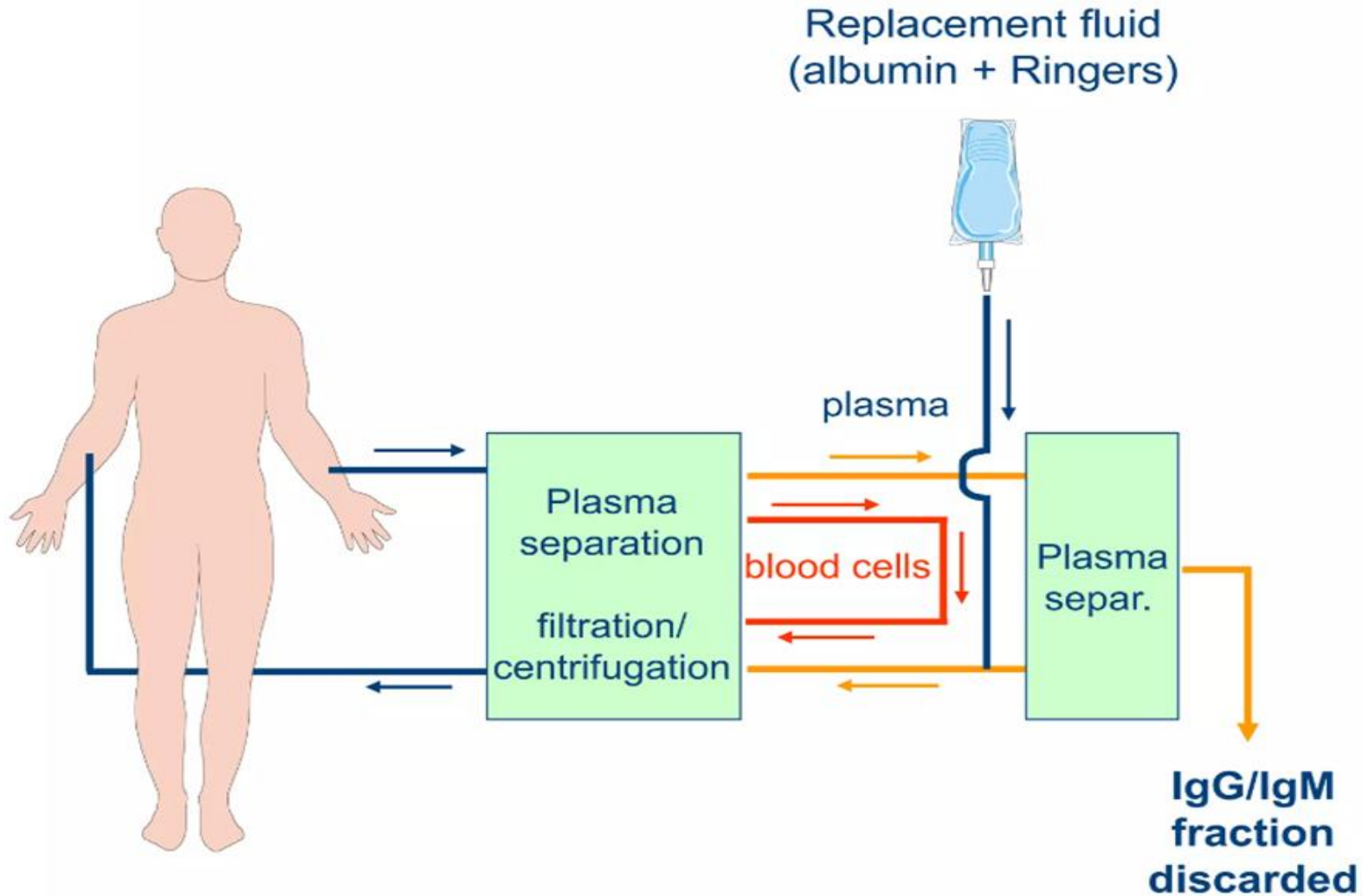


Opelz G, et al.
Transplantation 2015

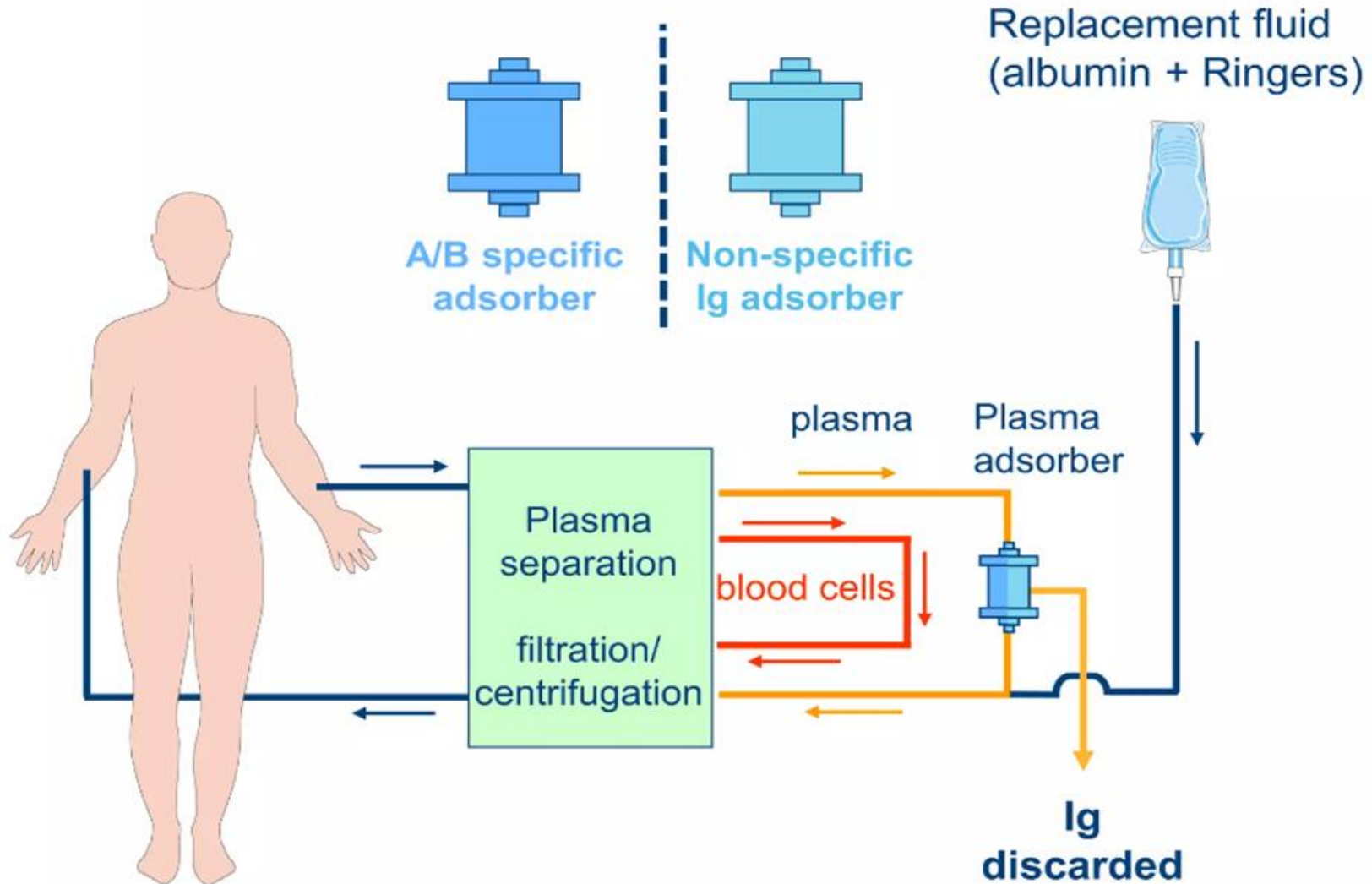
Plazmaferrez

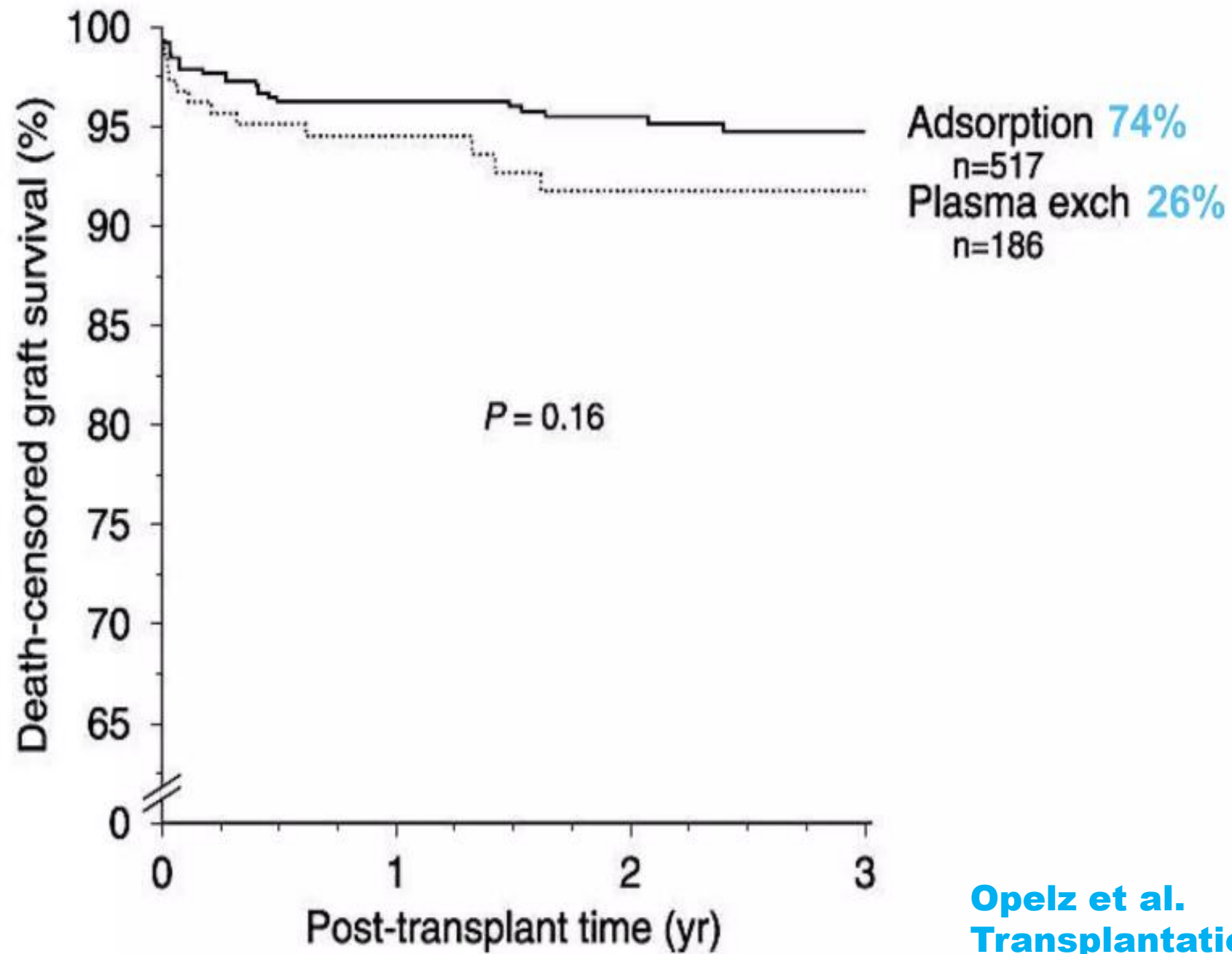


Double Filtrasyon (Double Kaskat) Plazmaferez



İmmünadsorbsiyon





Opelz et al.
Transplantation 2015

Table 2: Target antibody titers in various protocols

Protocol	Method	Target titers	Rituximab	
			Dose (mg/m ²)	Initiation before transplant (days)
Tokyo Women's Medical university protocol (Japan) ^[7]	DFPP	≤1:32	200	14
John Hopkins protocol (USA) ^[8]	PE + IVIG	≤1:16	150	<7
Mayo Clinic protocol (USA) ^[9]	PE + IVIG	≤1:8	375	10
Friedberg University Hospital protocol (Germany) ^[10]	IA	≤1:4	375	28
Stockholm Group protocol (Sweden) ^[11]	IA	≤1:4	375	23
Rabindranath Tagore hospital protocol (India) ^[12]	PE + IVIG	≤1:32	100-200	14

PE: Plasma exchange, DFPP: Double-filtration plasmapheresis, IVIG: Intravenous immunoglobulin, IA: Immunoabsorption

İmmünadsorbsiyon daha etkili olabilir
Pahalı
İşlem sayısı fazla olarsa tercih edilebilir

Bhalla AK, et al.
Indian J of Transpl 2019

Starting isoagglutinin AHG titer	Pretransplant PP/IVIG treatments	Posttransplant PP/IVIG treatments
-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

<16	2	2
16–32	3	2–3
64	4	3
128	5–6	4
256	7–8	4
512	9–10	5
>512	>10	6

PP, plasmapheresis; AHG, anti-human globulin.

**Montgomery RA, et al.
Transplantation 2019**

IVIG

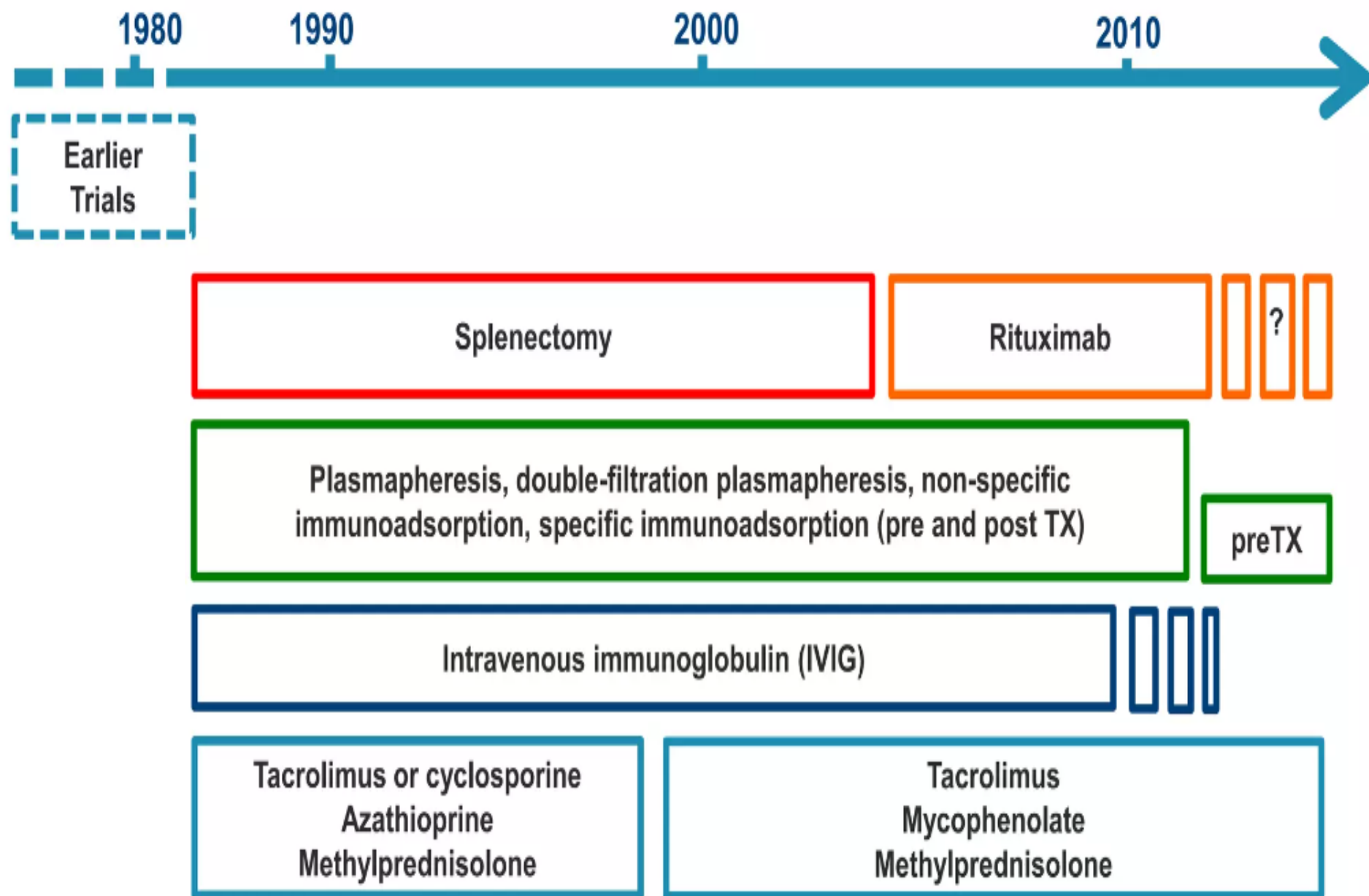
- İmmünmodulator
- Fc reseptörlerini bloke edici etkisi
- PF ya da IA ile kaybedilen immüngobinlerin replasmanı
- Her PF sonrası düşük doz (100-200 mg/kg) ya da PF'ler tamamlandıktan sonra tek sefer yüksek doz (500 mg-2gr/kg)
- Verilmeyen protokoller var
(İçeriğinde ABO antikorları olabilir)

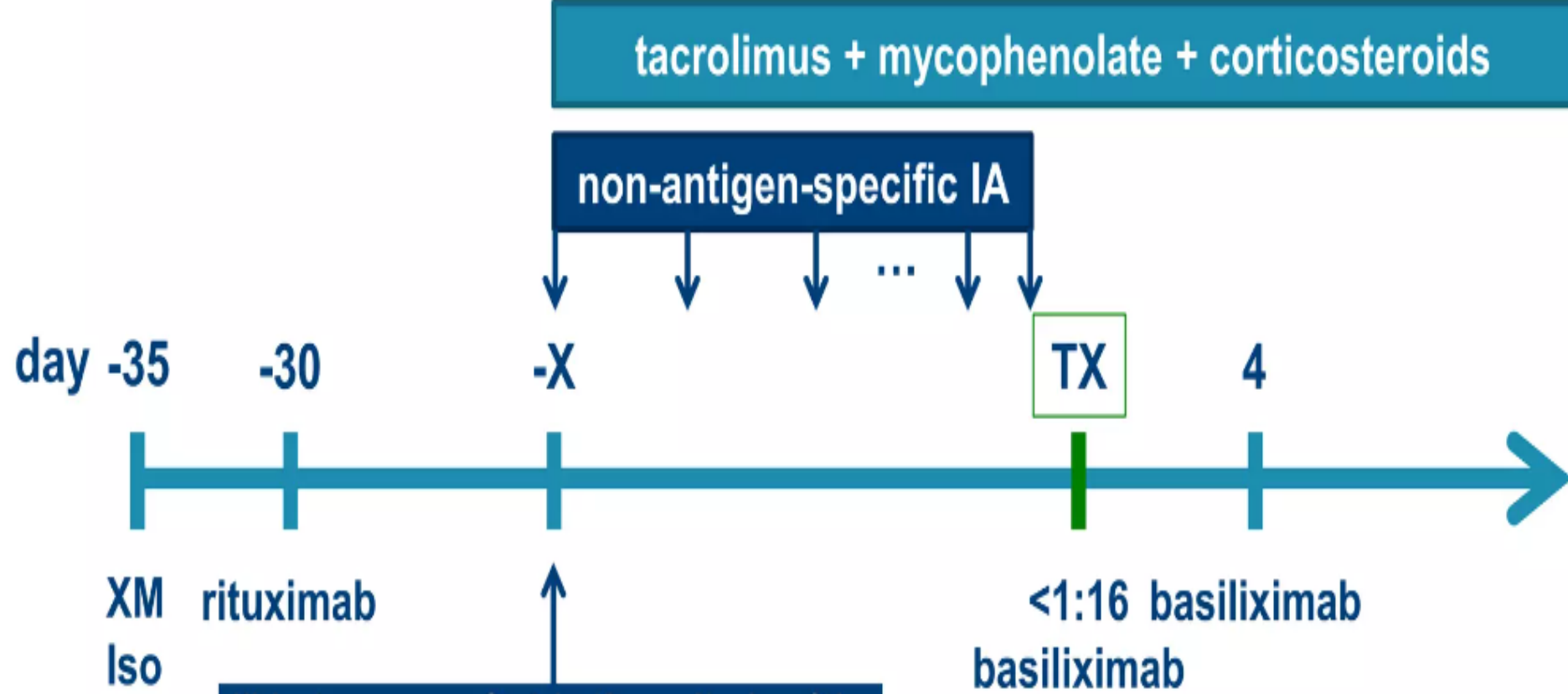
İmmünsupresif Tedavi

- **Standart indüksiyon tedavisi uygulanır**
- **İdame tedavi erken başlanır**
- **Daha yüksek CNI düzeyleri hedeflenir**

Enfeksiyon Profilaksisi

- **CMV ve PCP için standart profilaksi**
- **Ek olarak meningokok aşılması yapan merkezler var
(Ekulizumab ihtiyacına karşı önlem)**





Highest Isoagglutine titer	Start day IA (-X)	Number of IA sessions
≤ 1:8	-5	4
1:16	-6	5
1:32	-8	6
1:64	-9	7
1:128	-11	8
1:256	-13	9
≥1:512	-14	10

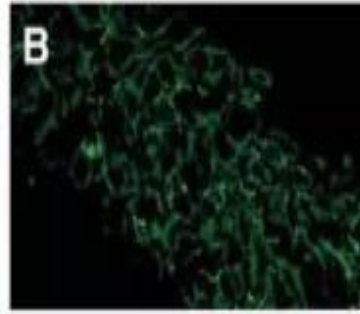
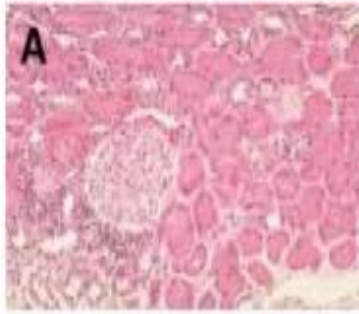
Post Trans Dönem

- Rutin PF (?) -- İhtiyaç durumunda (?)
- Protokol biyopsisi (?) – endikasyon biyopsisi (?)
- İsohemaglutinin titre takibi (?)
 - Titre $> 1/16$ - $1/64$ olursa özellikle eşlik eden greft disfonksiyonu da varsa böbrek biyopsi ve/veya preemptif PF yapılır

İmmunolojik Akomodasyon

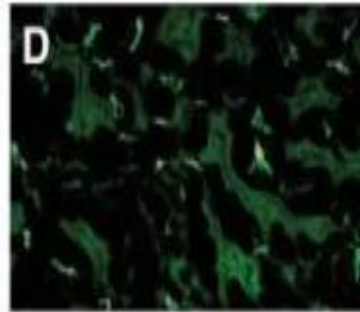
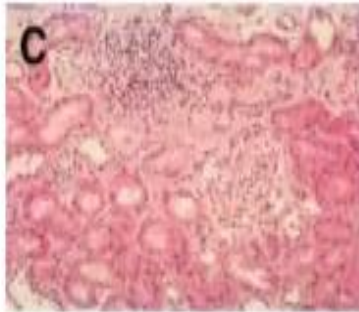
- **Nakil sonrası düşük titre anti A-anti B antikorları klinik olarak anlamlı değil (özellikle 2 haftadan sonra)**
- **Nakil sonrası böbrek biyopsilerinde peritübüler kapiller Cd4 boyanması tek başına anlamlı değil, prognoza olumsuz etkisi yok**

Day 4: no rejection



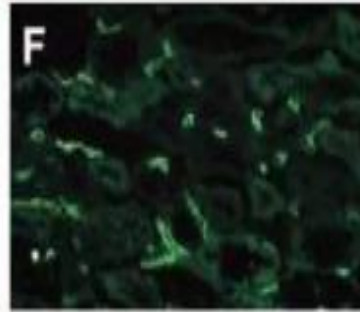
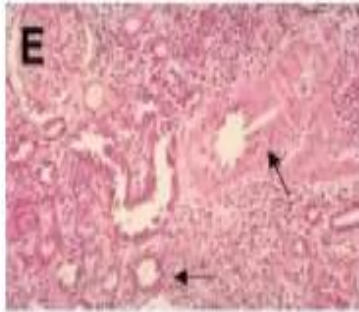
Trace C4d

Month 1: no rejection



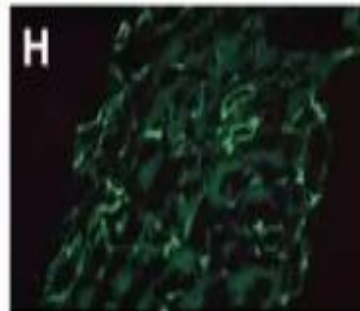
2+ C4d (diffuse, linear in PTC)

Month 3: 2A rejection
Rx: ATG



2+ C4d

Month 6: rejection resolved



C4d persists

**Sonnenday CJ, et al.
Am J Transplant 2004**

ABO Uyumsuz Nakil mi?

Çapraz Nakil mi?

- İyi işleyen bir çapraz nakil programında ABO uyumsuz nakil ihtiyacı az
- Desensitizasyonun riskleri vs. çapraz için bekleme süresi (O kan grubu ve yüksek sensitize hasta için uzun olabilir)
- En ideal ABO uyumsuz nakil → yüksek derecede sensitize hastaya iyi HLA uyumlu bir donör bulunduğunda

Sonuç

- Erken dönem greft ve hasta survi ABO uyumlu nakile göre daha kötü
- Artmış enfeksiyon ve antikor aracılı rejeksiyon riski
- Uzun dönem sonuçlar ABO uyumludan çok farklı değil
- Diyalizde kalmaya göre çok daha iyi
- Seçilmiş hastalarda iyi bir alternatif
- Maliyet göz önünde bulundurulmalı