

AUGSTI SENSIBILIZĒTI PACIENTI NIERES TRANSPLANTĀCIJAS GAIDĪŠANAS SARAKSTĀ

Dr. med. Ieva Ziediņa

Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca

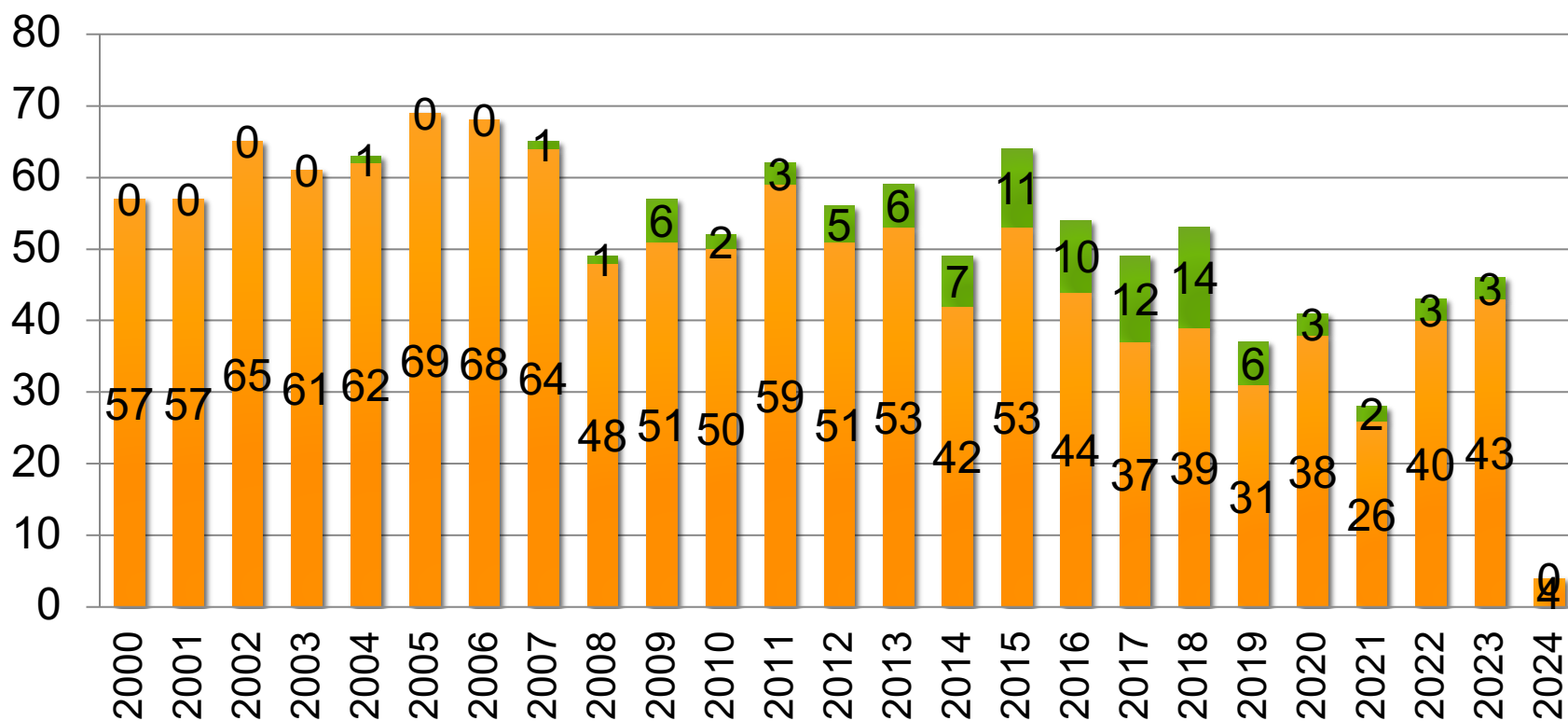
Rīgas Stradiņa universitāte

28.03.2024.



Nieru transplantāciju skaits PSKUS, 2000-2024

■ Miris donors ■ Dzīvs donors



Aktuālais nieres transplantācijas gaidīšanas saraksts

- 25.03.2024.

Asins grupa	Potenciālo recipientu skaits (23.02.2021.)	Potenciālo recipientu skaits (22.02.2022.)	Potenciālo recipientu skaits (06.02.2023.)	Potenciālo recipientu skaits (25.03.2024.)
0	8	7 (1 – 8 g.v)	15	23
A	8	9 (1 – 10 g.v.)	12	25 (1-17 g.v)
B	7	9	10 + 1 steidzams	21
AB	2	0	4	7 (1-10 g.v.)
Kopā	25	25	42	76

Sensibilizācija

- Visiem potenciālajiem recipientiem tiek veikts anti-HLA antivielu skrīnings un pēc tā pacienti tiek iedalīti:
 - **Sensibilizēti** (ar anti-HLA antivielām),
 - Nesensibilizēti (bez anti-HLA antivielām).
- Atrast piemērotu donoru sensibilizētam pacientam ir “*major challenge*” transplantoloģijā, tāpēc sensibilizētie recipienti transplantāciju gaida ilgāk un viņu īpatsvars gaidīšanas sarakstā pieaug.
- Vidēji 30% no potenciālajiem recipientiem ir sensibilizēti (ar anti-HLA antivielām >10%) un viņi saņem ~19% no mirušo donoru orgāniem.

Anti-HLA antivielas

- ir pārsvarā IgG, kas veidojas pēc:
 - **grūtniecībām**
 - **eritrocītu un trombocītu masas transfūzijām**
 - **iepriekšējām transplantācijām**, it sevišķi transplantektomijām
 - **+/- vīrusu un bakteriālām infekcijām**

Sensibilizēto pacientu skaits

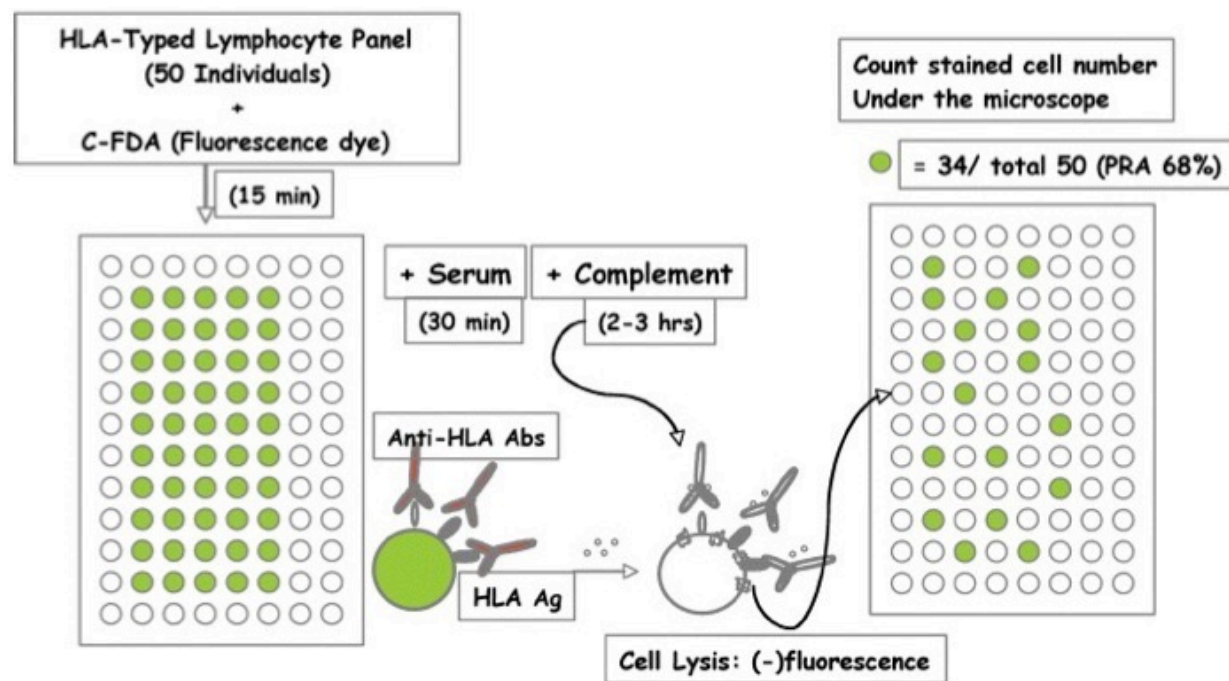
Asins grupa	Sensibilizēto pacientu skaits	PRA HLA I klase/ II klase
0	12	2 – 86 % / 9 – 94%
A	9	2 – 91% / 3 – 51%
B	9	5 – 95 % / 11 – 94%
AB	3	4 – 86 % / 89 %
Kopā	33	2 – 91% / 3 – 94 %

Nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā ir **43%** (33/76) sensibilizētu pacientu!

Kas ir PRA (*Panel Reactive Antibodies*) ?

◆ CDC
(*complement dependent cytotoxicity*)

◆ cPRA no
Single Antigen Luminex



Sensibilizēta pacienta piemērs no PSKUS

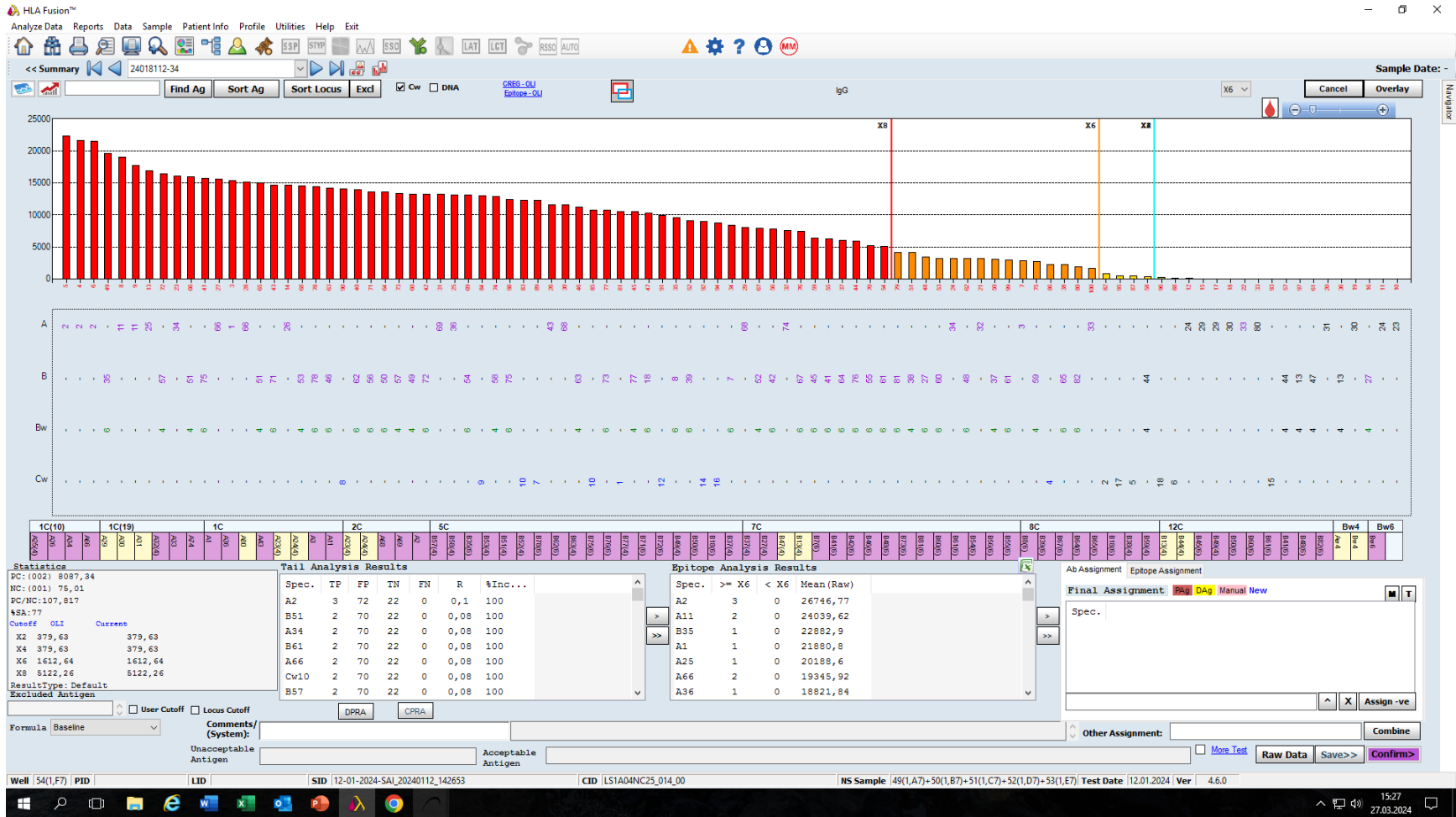
HLA antivienu izmeklējumi

Izpildītāji: Olga Batireva izmeklējumi pabeigti: 15.01.2024 09:10

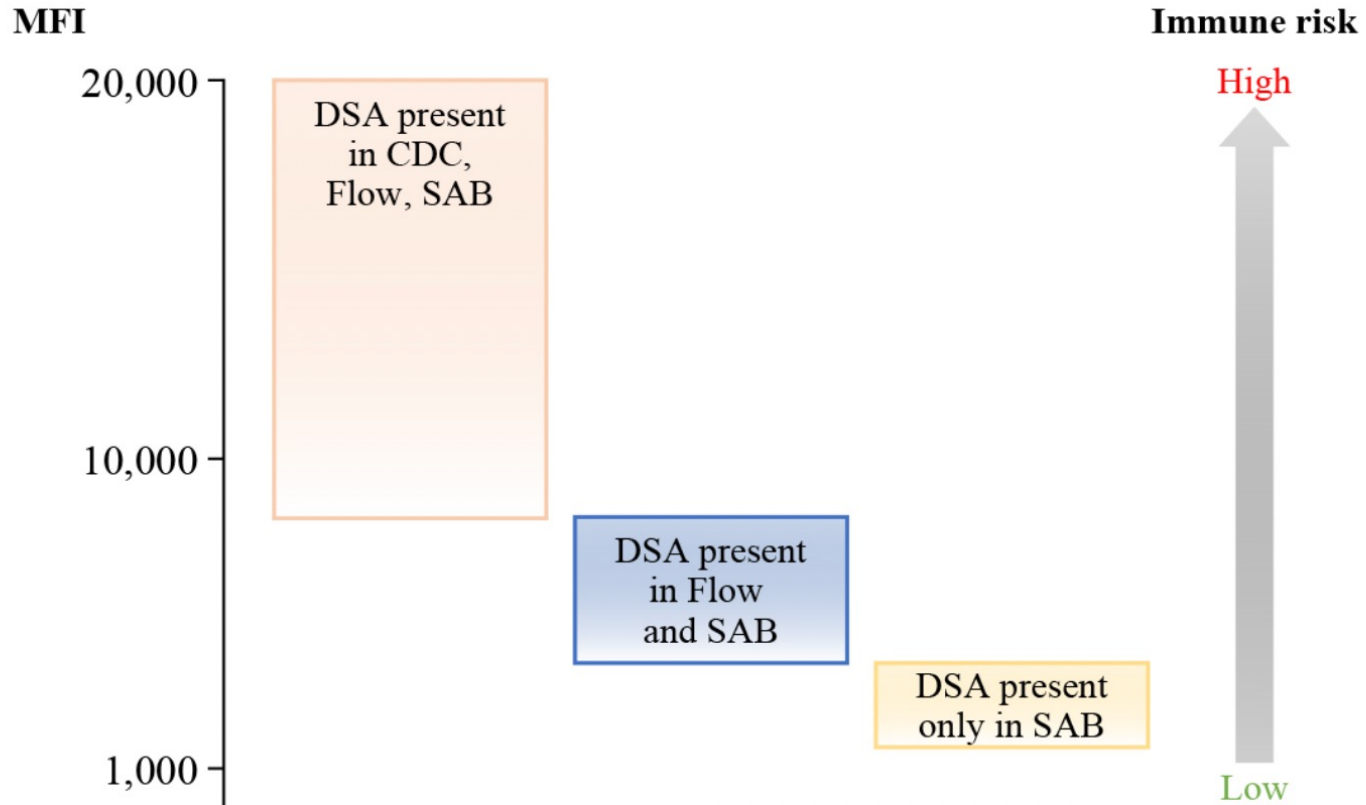
Paraugs: **24018112AS**; materiāls: **Asins serums**; materiāla ņemējs: **Žanete Stasjuka**; ņemšanas vieta: **Poliklīnika**; ņemšanas laiks: **11.01.2024 16:18**; reģistrēts laboratorijā: **12.01.2024 10:14**;

Analīzes nosaukums	Rezultāts
HLA I/II klases antivienu skrīnings (xMAP)	Pozitīvs / Pozitīvs
HLA I klases antivienu noteikšana (xMAP)	PRA 91 %
HLA II klases antivienu noteikšana (xMAP)	PRA 17 %
HLA I klases antivienu identifikācija (xMAP)	A1 A2 A3 A11 A25 A26 A32 A33 A34 A36 A43 A66 A68 A69 A74 B7 B8 B18 B27 B35 B37 B38 B39 B41 B42 B45 B46 B48 B49 B50 B51 B52 B53 B54 B55 B56 B57 B58 B59 B60 B61 B62 B63 B64 B65 B67 B71 B72 B73 B75 B76 B77 B78 B81 B82 Cw1 Cw4 Cw7 Cw8 Cw9 Cw10 Cw12 Cw14 Cw16
HLA II klases antivienu identifikācija (xMAP)	DR8 DR11 DR12 DR13 DR14 DR17 DR18 DR52 DQ2 DQ4 DQ5 DQ7 DQ8 DQ9 DP2 DP4 DP10 DP18 DP20 DP28

Luminex (specificitāte un kvantitāte – MFI)



Saistība starp MFI un *crossmatch* rezultātu



DSA, donor-specific antibodies; Flow, flow cytometric crossmatch; SAB, single antigen beads

Grūtības piemeklēt mirušo donoru...

Paraugs: **23576626As**; materiāls: **Donora paraugs: Asinis ar ACD**; materiāla ņemējs: **nav inform.**; ņemšanas vieta: **Nacionālais transplantācijas un koordinācijas dienests**; ņemšanas laiks: **14.12.2023 --:--**; reģistrēts laboratorijā: **14.12.2023 00:50**;

Orgānu donora un recipienta individuālās saderības pārbaude HLA sistēmā

Donors	LV-D-59-2023	Donora Asins grupa	A
Recipients	[REDACTED]	Recipienta Asins grupa	A
HLA I klases PRA%	21		
HLA II klases PRA%	89		
T šūnas	Pozitīvs		
B šūnas	Pozitīvs		
Saderības rezultāts	Pozitīvs		

Sensibilizācijas ietekme uz gaidīšanas laiku

PRA pret HLA I klasi, %	Dienu skaits
2	312
2	1621
4	809
5	2265
7	557
11	1376
12	417
14	389
18	739
45	767
66	158
86	137
91	39
Vidēji	737

PRA pret HLA II klasi, %	Dienu skaits
6	767
9	555
11	172
14	319
17	417
20	501
23	466
26	417
34	2083
46	921
51	1131
63	522
66	158
69	557
83	1285
83	1495
89	809
94	1831
Vidēji	800

European Society for Organ Transplantation (ESOT) mājas lapā
www.esot.org

European Guidelines for the Management of Kidney Transplant Patients with HLA antibodies

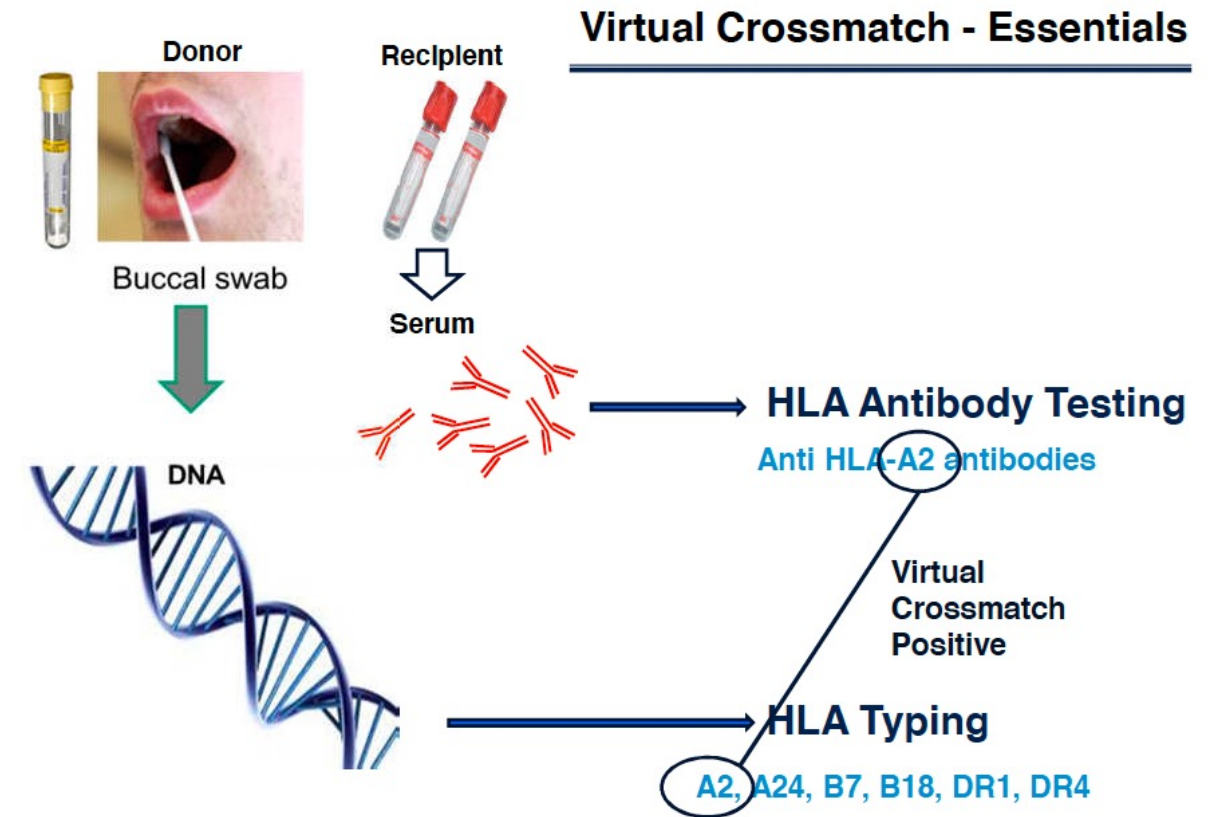
BY THE EUROPEAN SOCIETY FOR ORGAN TRANSPLANTATION
(ESOT) WORKING GROUP



GUIDELINES
published: 10 August 2022
doi: 10.3389/ti.2022.10511

Vadlīnijas iesaka

sensibilizāciju noteikt
lietojot virtuālu
parametru – **virtuālo
PRA** jeb aprēķināto
PRA (*calculated
PRA*) jeb aprēķināto
Reakcijas Biežumu
(*calculated Reaction
Frequency, cRF*), kas
nosaka HLA
antivielas pret
aktuālo donoru
populāciju.



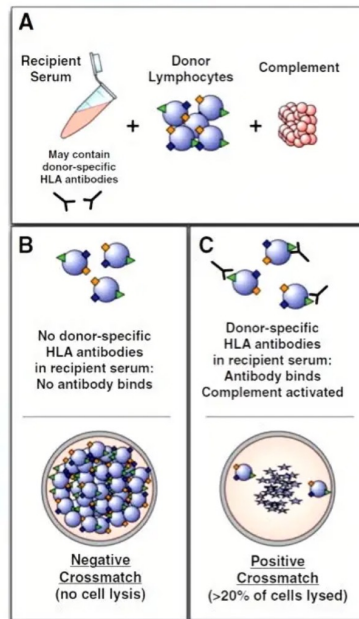
Cross-match jeb individuālā saderības prove

Crossmatch Options

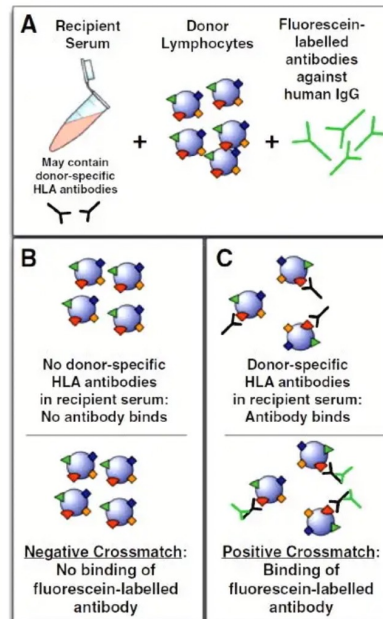
Determination of immunologic recipient and donor compatibility



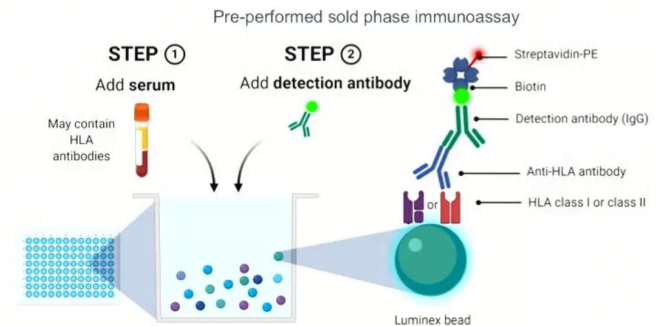
Complement-dependent cytotoxicity (CDC) Crossmatch



Flow Cytometric Crossmatch (FCXM)



Virtual Crossmatch (VXM)



Donor HLA Typing					
HLA-A*		HLA-B*		HLA-C*	
02	03	07	62	01	07

HLA typing by real-time PCR due to time constraints

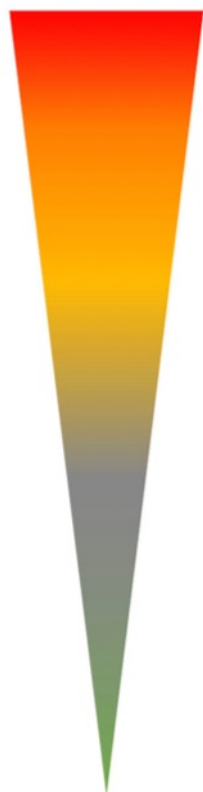
Performed prior to organ matching (deceased donors)

Potenciālo recipientu stratifikācija

HUMORAL RISK

RISK CATEGORIES & MANAGEMENT

HUMORAL MEMORY



1. **Day-zero DSA with positive CDC**
→ Tx impossible. Require desensitization before Tx
2. **Day-zero DSA with positive flow and negative CDC**
→ Tx possible but very high risk for acute AMR and accelerated chronic AMR. Require adaptation of follow-up and maintenance IS
3. **Day-zero DSA with negative flow**
→ Tx possible with risk for acute AMR, and acceptable medium-term graft survival. Require adaptation of follow-up and maintenance IS
4. **Absence of day-zero DSA but potential cellular memory against donor HLA**
→ Tx possible with risk for AMR increased.
 - 4.a. **Probably cellular memory if:**
 - historical DSA
 - pregnancy and/or previous transplant with repeat Ag
 - 4.b. **Possible cellular memory if:**
 - transfusion(s) with no information on blood donors
5. **No DSA and no cellular memory**
→ Tx possible lower risk for AMR but de novo DSA still possible
NB: patient with day-zero non DSA HLA antibodies are “good humoral responders” with possible increased risk for subsequent de novo DSA generation

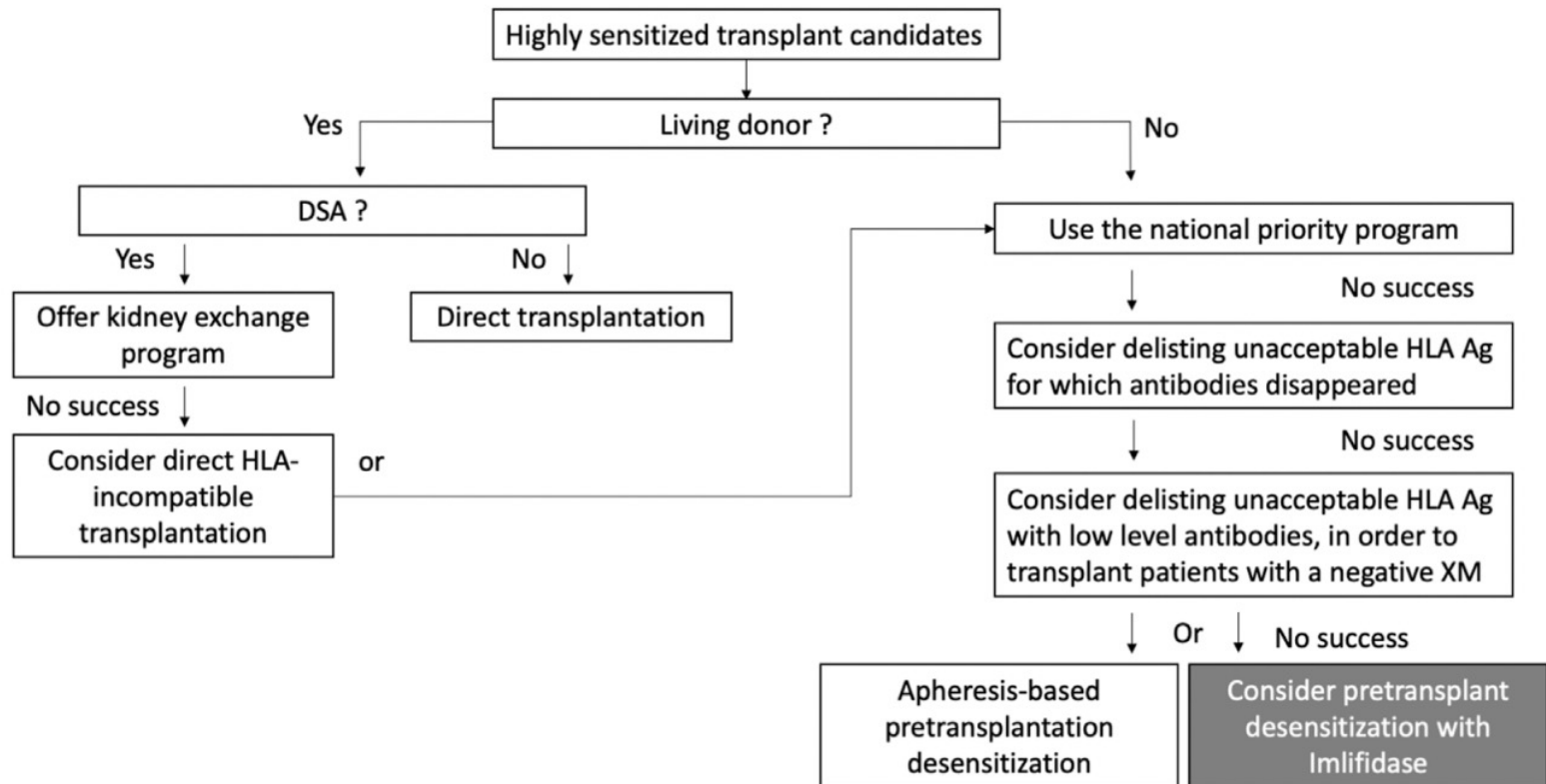
SEROLOGICAL
MEMORY

CELLULAR
MEMORY

NAIVE

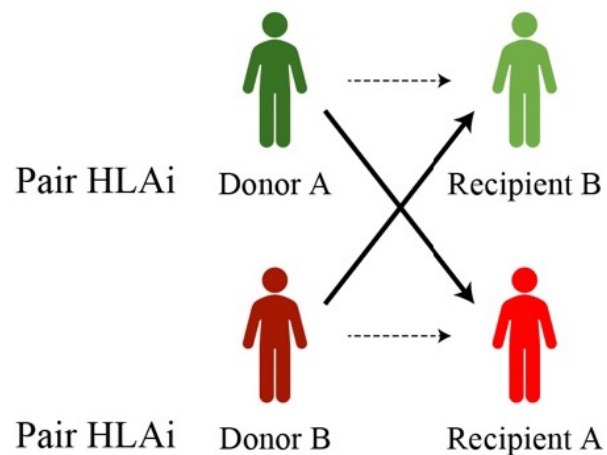
FIGURE 2 | Humoral risk stratification of kidney transplant candidates (adapted from reference (1)) AMR, antibody-mediated rejection; CDC, complement-dependent cytotoxicity; DSA, donor-specific antibodies; HLA, human leukocyte antigen; IS, immunosuppression; Tx, transplant.

Algoritms augsti sensibilizētu pacientu transplantācijai

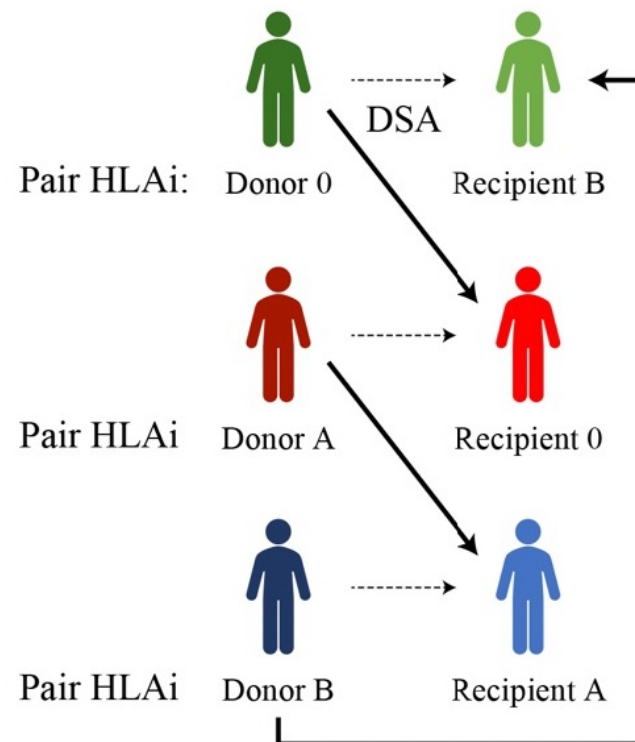


Dzīvo donoru apmaiņas programmas

(A)



(B)



Stratēģijas, lai veiktu nieres transplantāciju augsti sensibilizētam pacientam

Gaidīt donoru ar labu HLA sakritību

Paļauties uz *Acceptable Mismatch* programmu

Veikt desensibilizāciju ar iedarbību uz DSA pirms transplantācijas (potenciāls dzīvais donors) vai tieši pirms transplantācijas (potenciāls miris donors), lai iegūtu negatīvu *crossmatch*

European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group

Orgānu allokācija

- Visām valstīm un viesiem centriem tiek rekomendēts uzturēt aktīvu augsti sensibilizēto pacientu prioritizāciju orgānu transplantācijai

Desensibilizācija

- Visefektīvākā desensibilizācijas stratēģija ir ar atkārtotām plazmas apmaiņas / imūnadsorbcijas procedūrām kopā ar intravenoziem Ig vai B limfocītu nomākšana ar anti-CD20 monoklonālām antivielām [1C]
- Vēl ir jāprecizē protokoli ar proteosomu inhibītoriem un citām antiplazmocītu antivielām kopā ar kostimulācijas blokatoriem
- IgG donoram specifisko antivielu šķelšana ar Imlifidāzi ir daudzsoļīga jauna stratēģija

Klīniskais gadījums

- Pacients dzimis 1983.g., HGN zināms no 1996. gada,
- PD no 1997. gada, atkārtoti peritonīti un no 2001.gada AVF un HD
- Pirmā nieres transplantācija 2001.g., funkcija 1,5 gadu, atsākta HD
- Otrā nieres transplantācija 2003.g. funkcija 5,5 gadus, atsākta HD. Transplantektomija 11.08.2010.
- Asins grupa A Rh poz
- HLA: A 2,30; B 51; DR 2, DQ3
- PRA (*Panel Reactive Antibodies*):

2013. X	2014. X	2015. I	2015.IV	2015. VII
70%	85%	60%	65%	80%

- Visi *cross-match* ar mirušiem donoriem pozitīvi, potenciālu dzīvo donoru nav

Klīniskais gadījums (turp.)

- **24.07.2015.** tiek **nolemts uzsākt desensibilizāciju** un pacients saņem Solumedrolu 250 mg un Rituximab 500mg i/v. No 27.07. uzsākt plazmas apmaiņas procedūras, kas turpinātas 29.07., 31.07., 03.08., 10.08., 12.08.
- 04.09.15. individuālā saderības prove (CDC *cross-match*) ar mirušo donoru – negatīva
- Donora HLA: A*02,*11, DRB1*13, *15
- **Nieres transplantācija 05.09.2015. no miruša donora** labā pusē ar uretero-uretera anastomozi.
- Indukcijas imūnsupresija ar SoluMedrolu 5 dienas (1500mg) un ATG 5 dienas (200-100-50-50-50 mg), plazmas apmaiņas; uzturošā imūnsupresija: Advagraf 15 mg x1, Prednizolons 30 mg x 1, Cell-cept 500mg x 4.
- Transplantāta funkcija primāra, 10.09. S kreat 100 mkmol/l
- 16.09.2015. S kreat 230 mkmol/l; Nieres transplantāta punkcijas biopsija: akūta antivielu vadīta treme III pakāpes ar 100% C4d depoziātiem un ptc3.

Akūtās humorālas tremes terapija

- 16.-22.09.2015:
 - Sol. SoluMedroli 500-500-500-250-250 mg x 1 i/v
 - Sol. ATG-Fresenius 100-50-50-50-50 mg x 1 i/v
- Plazmas apmaiņas procedūras 18., 19., 20., 21. un 23.09.2015.
- **Rezultāts:** 08.10.2015.: S kreat 100 mkmol/l, IS: Tac 7 mg; līm 6,3 ng/ml, Prednizolons 15 mg; MMF 750 mg x 2

Datums	Kreatinīns (mkmol/l)	Uzturoša imūnsupresija
27.09.2016.	150	Tac 1 mg; 4,8 ng/ml; P 5 mg; MMF 0,25+0,5
21.08.2017.	140	Tac 4 mg; 7,8 ng/ml; P 10 mg, MMF 0,5 x 2
02.10.2018.	100	Tac 4 mg; 5,7 ng/ml; P 10 mg, MMF 0,36 x2
24.11.2019.	107	Tac 4 mg; 8,6 ng/ml; P 10 mg, MMF 0,36 x2
30.08.2022.	115	Tac 3,5 mg; 7,6 ng/ml; P 5 mg, MMF 0,36 x2
20.02.2024.	128	Tac 2,5 mg; 7,5 ng/ml; P 5 mg, MMF 0,36 x3

Nākotnes perspektīva: *Imlifidase*

- ir rekombinanta cisteīna proteāze, kas atvasināta no *Streptococcus pyogenes* un tiek ražota *E. Coli*, un kurai ir spēja sašķelt un degradēt visus cilvēka IgG.
- 4-6 stundas pēc Imlifidāzes infūza, visi IgG ir degradēti, t.sk. anti-HLA antivielas
- Efektivitāti novērtē pēc iespējas pozitīvu *crossmatch* pārvērst negatīvā

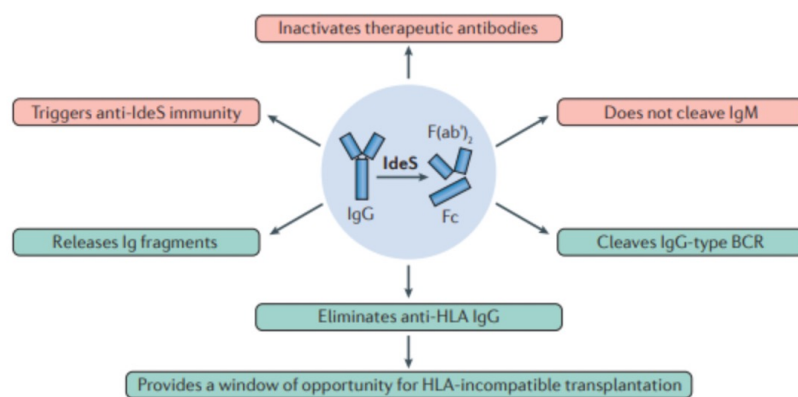





Figure 2. Potential actions and mechanisms of IdeS

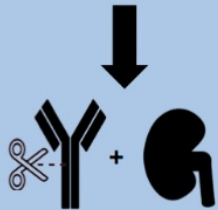
IgG Endopeptidase (IdeS) in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation

Cohort

 HD patients
n = 25

 Mean PRA 95%

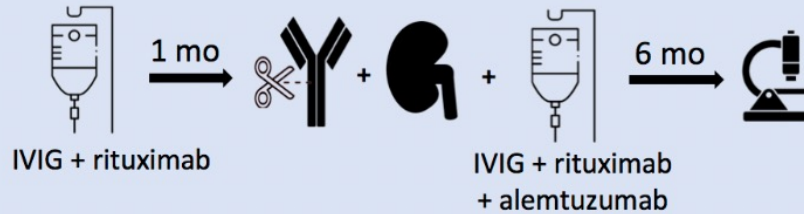
 HLA-incompatible donor



IgG Endopeptidase (IdeS)
4-6 hrs before kidney transplant (KT)

Study Design

 n = 14



 n = 11



Maintenance IS for all: tacrolimus, MMF, glucocorticoids

Outcomes



IgG levels

- Rapidly decreased
- Remained low 28d post-IdeS



Allograft Outcomes



- 7 episodes ABMR
- 1 graft loss due to non-HLA Ab



- 3 episodes ABMR



Adverse Events

- ↑ Infection risk?

Apsvērumi Imlifidāzes lietošanai

Requirements for selecting a patient

Patients eligible for this treatment

- cPRA \geq 98% (on the last serum)
- Age \leq 65 years
- Time on the waiting list \geq 3 years
- Number of previous kidney transplantation from: 0 to 2 (multidisciplinary consensus required beyond 2 grafts)
- Kidney graft biopsy with a low risk of complication
- Patient information

Transplant unit profile

Access to plasmapheresis 7 days a week



Delisting of HLA antibodies

Allow only HLA antibodies with MFI not exceeding 5000 after 1:10 dilution

Organ offer

Donor profile: Avoid

elderly donors
donation after cardiac death
long ischemia time
acute kidney injury

DSA

MFI of immunodominant DSA A, B, DRB1, DQB1 $>$ 6000 except for Cw and DP

Pre-Imlifidase virtual positive crossmatch on recent serum (No cell crossmatch)



Imlifidase 0.25 mg/kg

4 to 6 hours after Imlifidase infusion

Cell crossmatches

- Prospective post-Imlifidase negative complement-dependent cytotoxicity crossmatch
- Prospective (or retrospective) flow cytometry crossmatch on recent, and day 0 pre- and post-Imlifidase sera

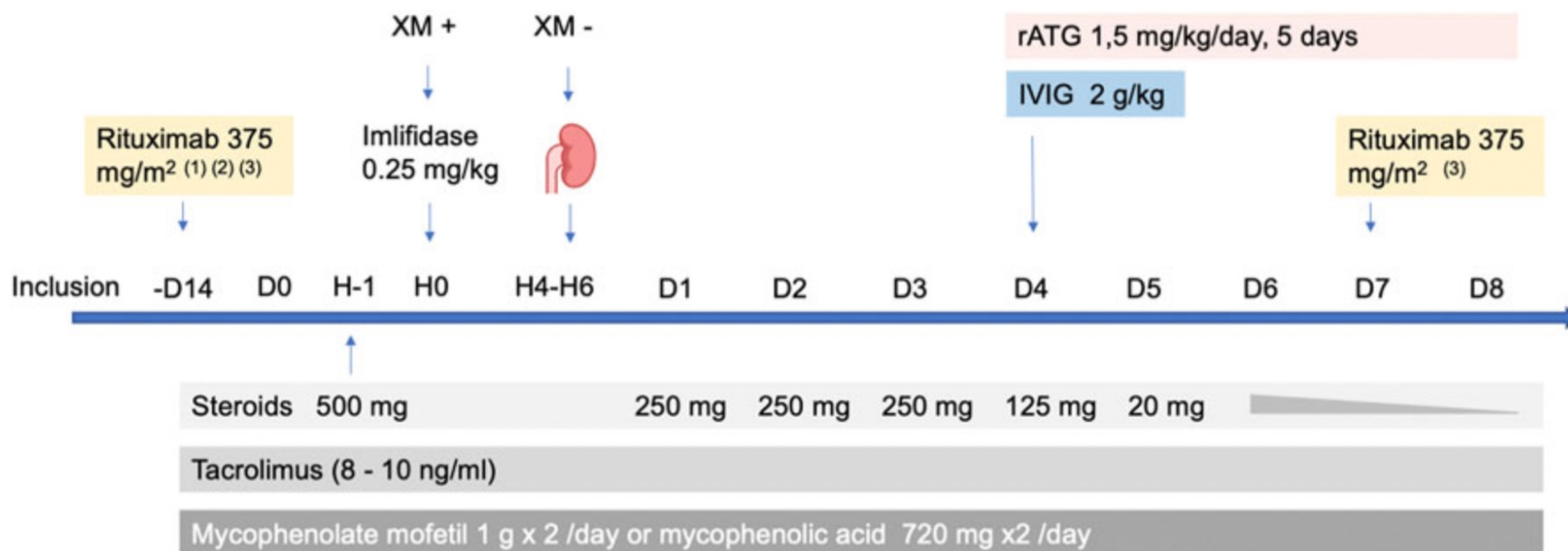


Transplantation



Timeline

Protokols desensibilizācijai ar Imlifidāzi



- (1) A pre-transplant injection of Rituximab can be proposed at least two weeks before transplantation (-D14)
- (2) A pre-transplant injection requires a crossmatch with an anti-rituximab antibody
- (3) This is an off-label use of Rituximab



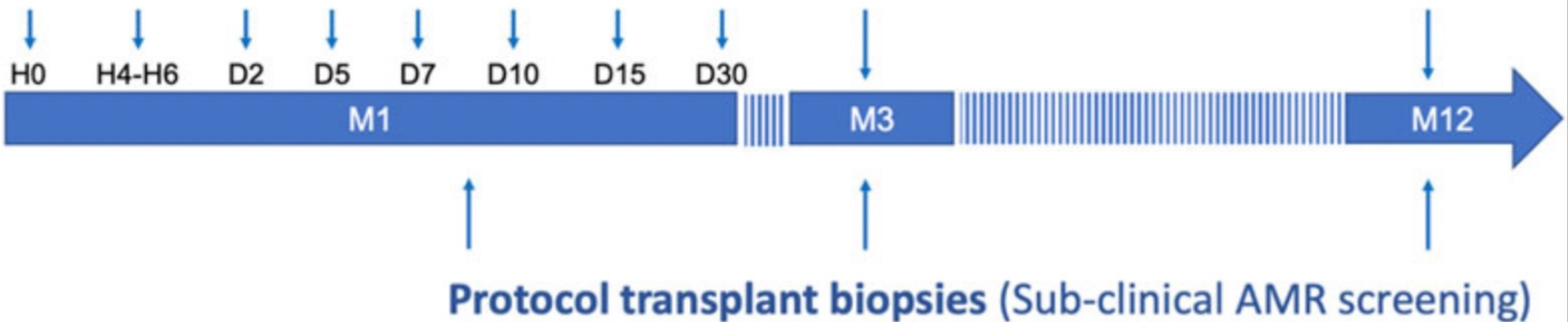
Couzi L et al. Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines *Transplant Int* 28 June 2023

Izmeklējumu plāns pacientiem, kam veikta desensibilizācija ar Imlifidāzi

Imlifidase



Donor specific antibody screening (with the Luminex 'single antigen' assay)



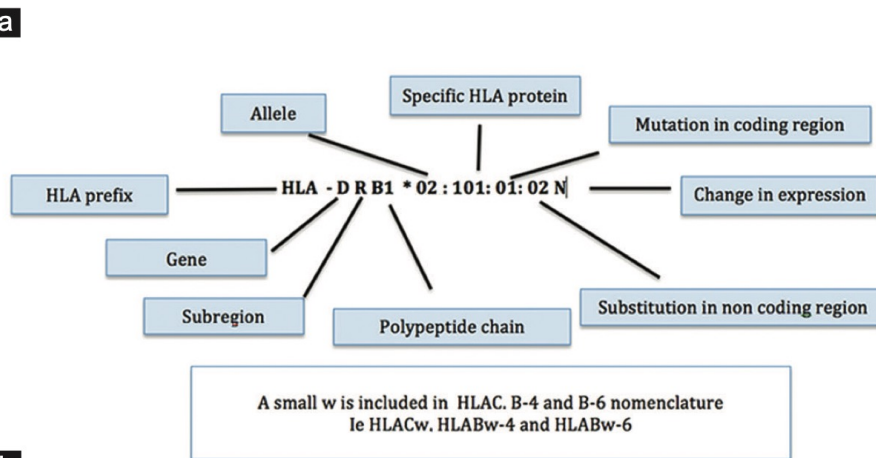
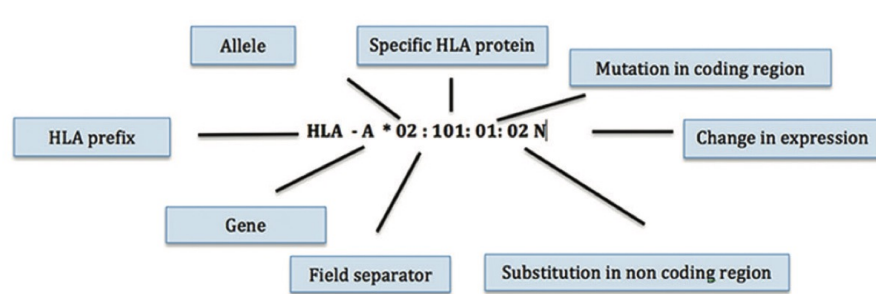
Secinājumi

- Latvijā nieres transplantācijas gaidīšanas sarakstā > 30% potenciālo recipientu ir sensibilizēti
- Sensibilizācija pagarina nieres transplantācijas gaidīšanas laiku
- PSKUS ir uzlabotas sensibilizācijas noteikšanas metodes
- Pastāv vairākas iespējas veikt nieres transplantāciju sensibilizētiem pacientiem:
 - gaidīt mirušo donoru ar labu HLA sakritību
 - iekļaujot dzīvo donoru apmaiņas programmā
 - veicot desensibilizāciju ar atkārtotām plazmas apmaiņas / imūnadsorbcijas procedūrām kopā ar intravenoziem Ig vai B limfocītu nomākšanu ar anti-CD20 monoklonālām antivielām
 - veicot desensibilizāciju ar Imlifidāzi 4-6 stundas pirms nieres transplantācijas

Paldies par uzmanību!



Cilvēka leikocītu antigēnu nomenklatūra

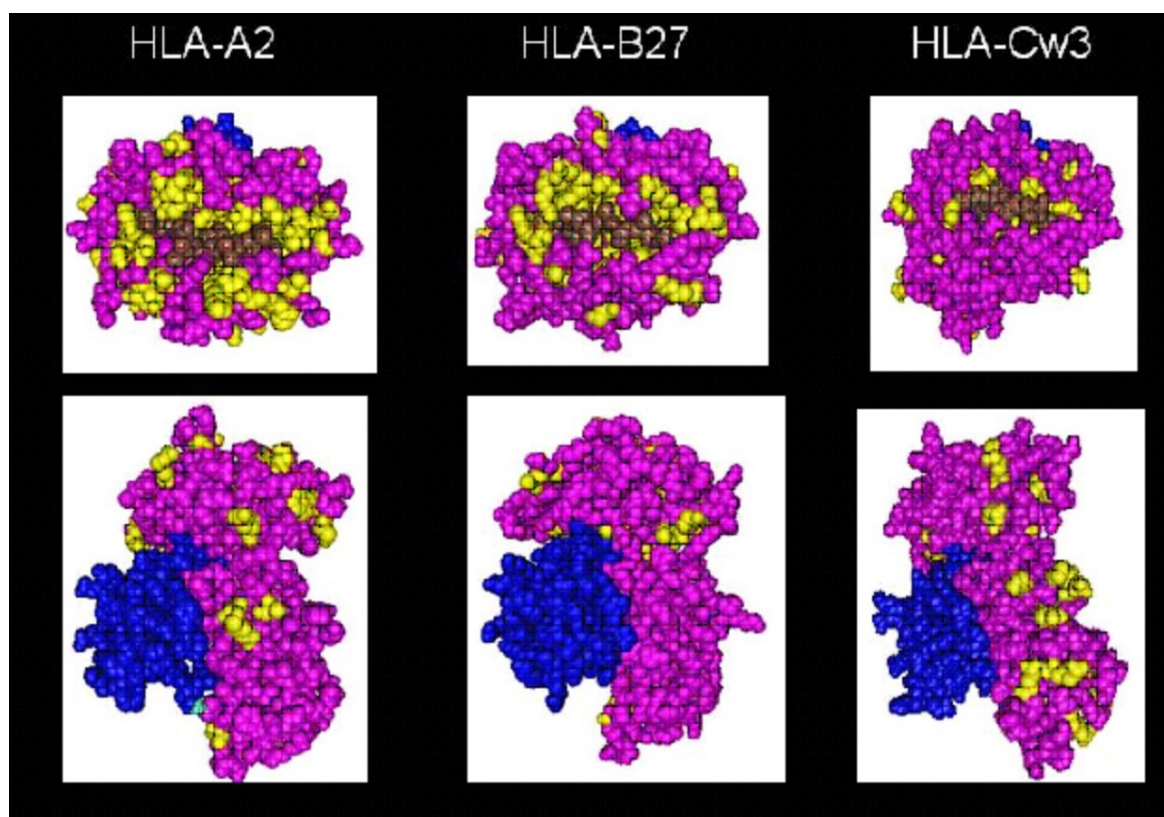


c

Nomenclature	Meaning
HLA	HLA prefix
HLA-DRB1	A particular gene locus
HLA-DRB1*02	A group of alleles encoding DR02 antigen
HLA-DRB1*02:101	Specific HLA protein or allele
HLA-DRB1*02:101:01	Synonymous DNA substitution coding region
HLA-DRB1*02:101:01:02	Synonymous DNA substitution non coding region
HLA-DRB1*02:101:01:02N	Null allele
HLA-DRB1*02:X	High resolution typing not done
HLA-DRB1*02:§	High resolution typing done but non discriminant

HLA Epitope matching ?

- Epitopi - specifiskas HLA daļas, ko atpazīst anti-HLA antivielas



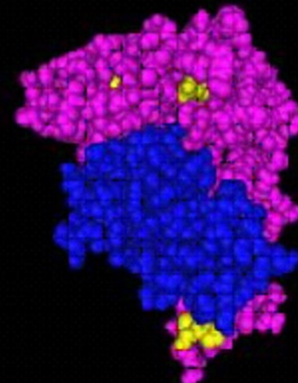
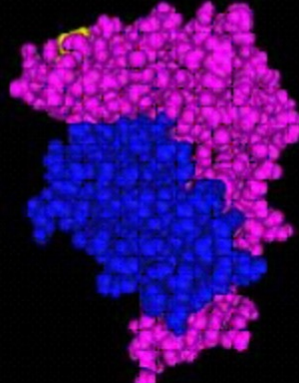
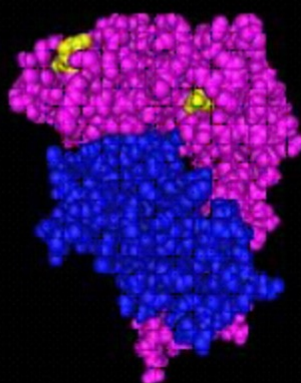
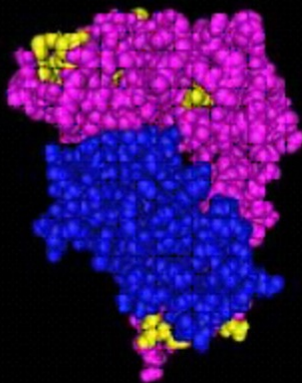
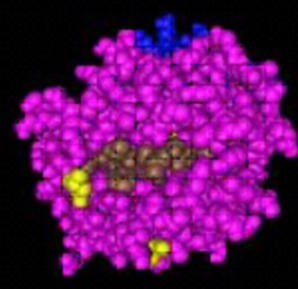
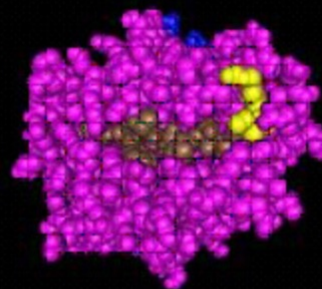
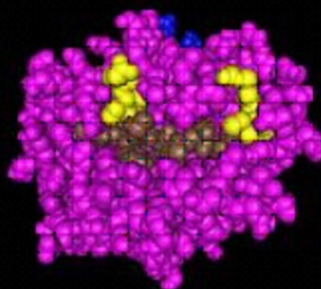
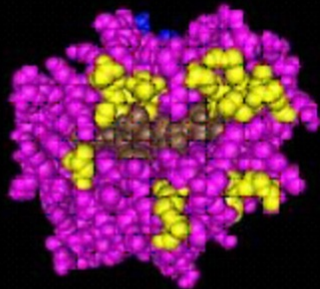
HLA 3-dimensiju struktūra

Polymorphic
Residues on B51

"Seen" by
A2,A68;
B27,B44

"Seen" by
A2,A68;
B35,B44

"Seen" by
A2,A24;
B7,B8



HLA Eplet mismatch load?

- Epleti – atsevišķas aminoskābes

AA Pos.	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
A*01:01:01:01	GSISMRYFFT	SVSRPGRGEP	RFLAVGYVDD	TQFVRFSDSA	ASQKMEPRAP	WIEQEGPEYW	DQETRNKKAH	SQTDRANLGT	LRGYNQSED	GSHTIQIMYG
A*02:01:01:01	-----	-----	-----	-----	---R---	-----	-G---KV--	---H-VD--	-----A	---V-R---
A*03:01:01:01	-----	-----	-----	-----	---R---	-----	-----V-Q	---VD---	-----A	-----
A*11:01:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-----V-Q	---VD---	-----	-----
A*23:01:01:01	-----	S	-----	-----	---R---	-----	-E--GKV--	---E--RI	ALR-----	---L-M-F-
A*24:02:01:01	-----	S	-----	-----	---R---	-----	-E--GKV--	---E--RI	ALR-----	---L-M-F-
A*24:03:01:01	-----	S	-----	-----	---R---	-----	-E--GKV--	---E--RI	ALR-----	---L-M-F-
A*25:01:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-RN--V--	---ES-RI	ALR-----	---R-----
A*26:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-RN--V--	-----	-----	---R-----
A*29:01:01:01	-----	T	-----	-----	---R---	-----	-LQ--V-Q	-----	-----A	---M-----
A*30:01:01	-----	S	-----	-----	---R---	---R---	-----V-Q	---VD---	-----A	-----
A*31:01:02:01	-----	T	-----	-----	---R---	---R---	-----V-	---I--VD--	-----A	---M-----
A*32:01:01:01	-----	-----	-----	-----	---R---	-----	-----V-	---ES-RI	ALR-----	---M-----
A*33:01:01:01	-----	T	-----	-----	---R---	-----	-RN--V--	---I--VD--	-----A	---M-----
A*34:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-RN--KV-Q	---VD---	-----	---R-----
A*36:01	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
A*43:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-LQ--V-	-----	-----	---R-----
A*66:01:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-RN--V-Q	---VD---	-----	---R-----
A*68:01:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-RN--V-Q	---VD---	-----A	---M-----
A*69:01:01:01	-----	Y	-----	-----	---R---	-----	-RN--V-Q	---VD---	-----A	---V-R---
A*74:01:01	-----	-----	-----	-----	---R---	-----	-----V-	---VD---	-----A	---M-----
A*80:01:01:01	-----	-----	S	Q	---R---	---E---	-E--V--	---N-----	-----	-----