

Ο ρόλος του Νεφρολόγου στην Θεραπευτική Αφαίρεση: Μεταμόσχευση Νεφρού

Μελεξοπούλου Χριστίνα

Επιμελήτρια Α΄

Κλινική Νεφρολογίας & Μεταμόσχευσης Νεφρού
Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

9ο Περιφερειακό Συνεδρίο ΕΕΑ, 30/9/2023



Θεραπευτική αφαίρεση και Μεταμόσχευση Νεφρού- ιστορική αναδρομή

1986: Πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες από την
Αμερικανική Εταιρεία Αιμαφαίρεσης

J Clin Apher 1986; 3:1-92

- Απόρριψη σε μεταμόσχευση νεφρού

Θεραπευτική αφαίρεση και Μεταμόσχευση Νεφρού



WILEY

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue

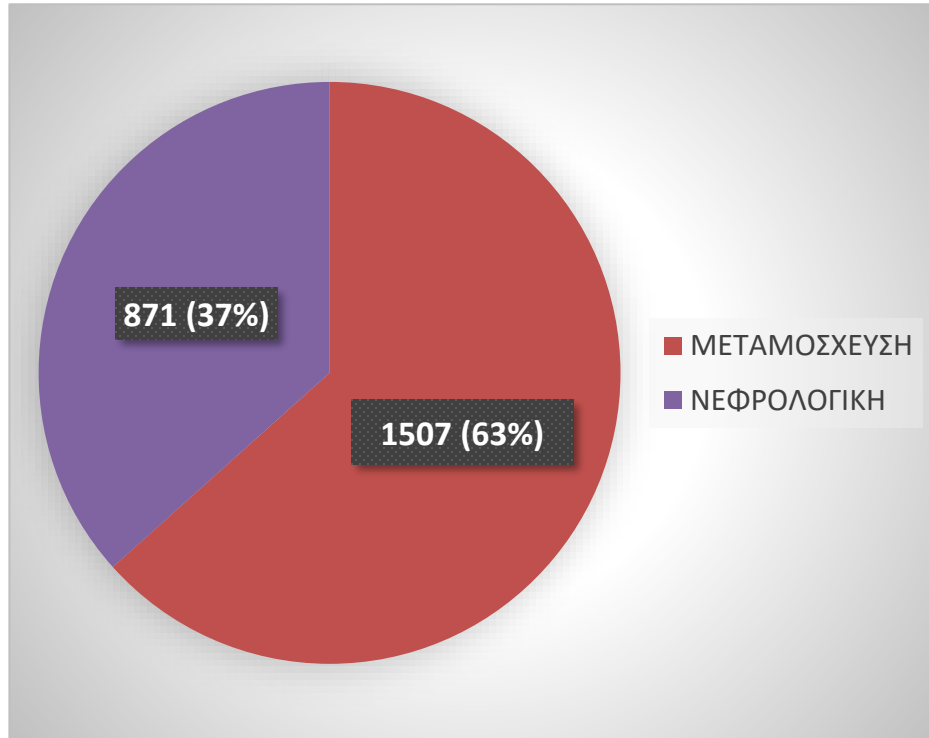
L Connelly-Smith et al. J Clin Apher. 2023;38:77–278

Θεραπευτική αφαίρεση και Μεταμόσχευση Νεφρού

| Disease/condition | Indication | Procedure | Category | Grade |
|---|---|-----------|----------|-------|
| Transplantation, kidney, ABO compatible | Antibody-mediated rejection | TPE/IA | I | 1B |
| | Desensitization/prophylaxis, living donor | TPE/IA | I | 1B |
| Transplantation, kidney, ABO incompatible | Desensitization, living donor | TPE/IA | I | 1B |
| | Antibody mediated rejection | TPE/IA | II | 1B |
| Focal segmental glomerulosclerosis | Recurrent in kidney transplant | TPE/IA | I | 1B |

L Connelly-Smith et al. J Clin Apher. 2023;38:77–278

Αριθμός Συνεδριών Θεραπευτικής Αφαίρεσης στη MTN του Γ.Ν.Α «Λαϊκό», 2012-2021



Από το 2012-2021 σε
σύνολο 2.378 συνεδριών
θεραπευτικής αφαίρεσης
το 63% αφορούσε τη
μεταμόσχευση

Θεραπευτική αφαίρεση και Μεταμόσχευση Νεφρού

✓ Προ-μεταμοσχευτική περίοδος


- ABO-ασυμβατότητα μεταξύ δότη-λήπτη
- HLA-ασυμβατότητα μεταξύ δότη-λήπτη

✓ Μετα-μεταμοσχευτική περίοδος

- Απόρριψη μεσολαβούμενη από αντισώματα (ABMR)
- Υποτροπιάζουσες ή de novo σπειραματοπάθειες
- Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA) σχετιζόμενη με φάρμακα



Προ-μεταμοσχευτική περίοδος



Περίπου το 1/3 των ασθενών με υποψήφιο ζώντα δότη αποκλείεται από τη μεταμόσχευση λόγω ασυμβατότητας ομάδων αίματος και θετικού crossmatch

JAMA 2005;293:1883-1890

Ιστορική αναδρομή-ασύμβατη κατά ABO μεταμόσχευση Νεφρού

1987

1990

2000

2020

πρώτες επιτυχημένες
ABO-ασύμβατες Μτχ

Tacrolimus ή cyclosporine
Azathioprine
methyprednisolone

Tacrolimus
Mycophenolate mofetil
methyprednisolone

σπληνεκτομή

rituximab

Πλασμαφαίρεση ή διπλή πλασμαφαίρεση (cascade) ή ανοσοπροσρόφηση

Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Θεραπευτική αφαίρεση και ασύμβατη κατά ABO μεταμόσχευση Νεφρού

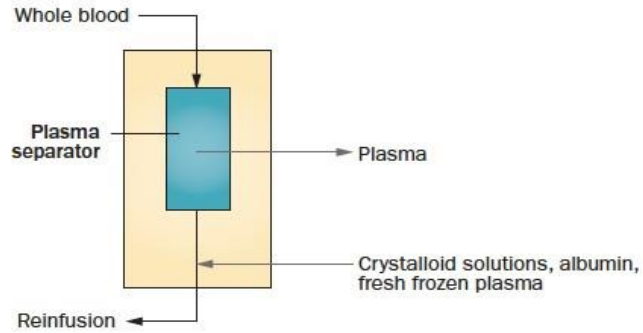
- Στόχος της θεραπευτικής αφαίρεσης είναι η απομάκρυνση των αντι-A ή αντι-B αντισωμάτων
- Επιθυμητός τίτλος αντισωμάτων <1/16
[<1/8-1/32]



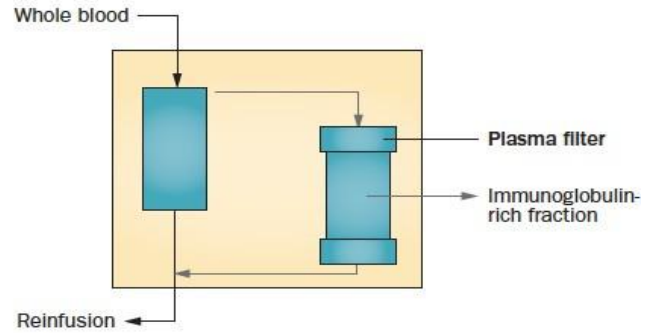
Τεχνικές αφαίρεσης και ασύμβατη κατά ΑΒΟ μεταμόσχευση Νεφρού

- ❖ Ολική πλασμαφαίρεση
- ❖ Διπλή πλασμαφαίρεση (cascade)
- ❖ Ανοσοπροσρόφηση
 - αντιγονο-ειδική (φίλτρο *Glycosorb*®)
 - μη αντιγονο-ειδική
(φίλτρο *Immunosorba/ Globaffin/ Therasorb*®)

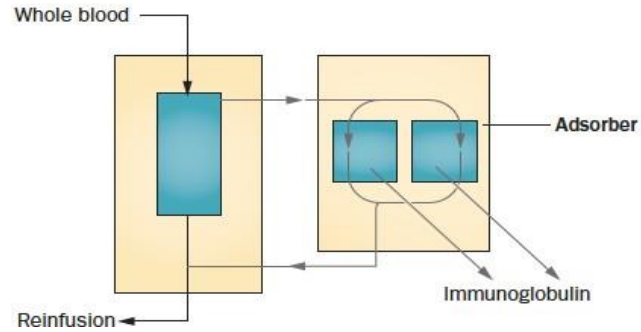
Ολική Πλασμαφαίρεση



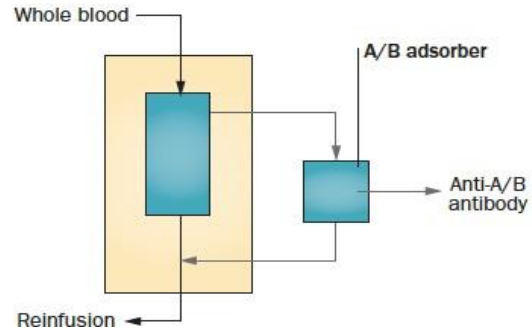
Διπλή Πλασμαφαίρεση



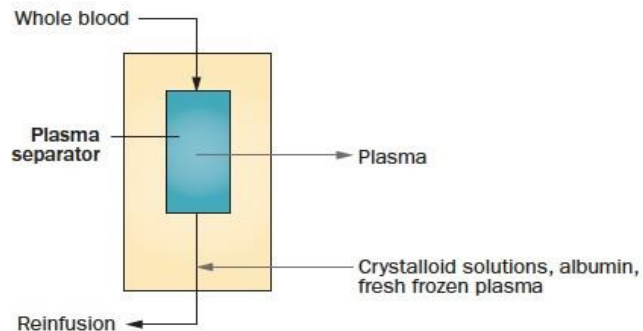
Μη ειδική Ανοσοπροσρόφηση



Ειδική Ανοσοπροσρόφηση



Ολική Πλασμαφαίρεση (PE)



- Χαμηλό κόστος
- Ταυτόχρονη αφαίρεση διαφόρων αντισωμάτων, όπως ABO, HLA
- Μεγάλος όγκος υποκατάστατου. Συνήθως μετά από 3 συνεδρίες ή προεγχειρητικά εκτός από Human Alb χρειάζεται η χρήση και FFP ή/και ινωδογόνου

ΑΒΟ-ασύμβατη Μεταμόσχευση και μεταγγίσεις FFP

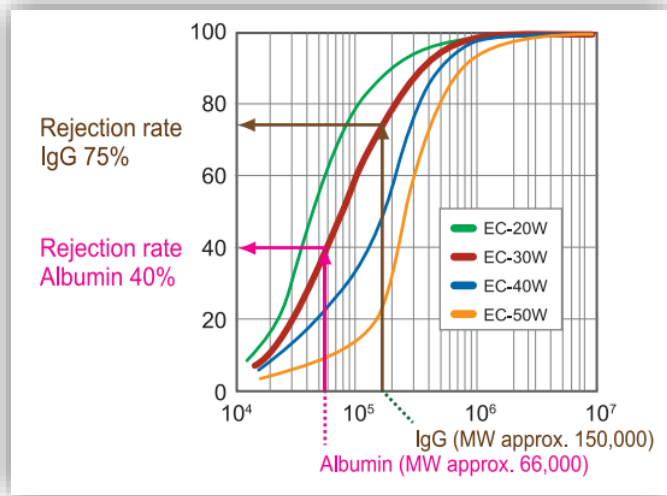


Plasma or Platelet Transfusion Options for ABOi-KT Patients

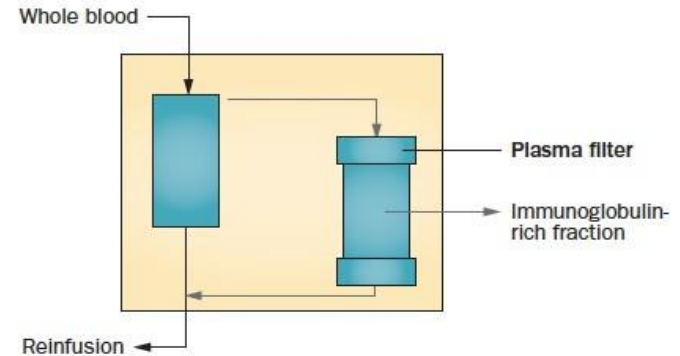
| Recipient | Donor | Plasma and platelets | | | |
|-----------|-------|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| | | 1 st | 2 nd | 3 rd | 4 th * |
| O | A | A | | B | |
| O | B | B | | A | O |
| O | AB | AB | A | | O |
| A | O | A | AB | | O |
| B | O | B | AB | | O |
| AB | O | AB | A | | O |
| A | B | AB | A | | O |
| B | A | AB | B | | O |
| A | AB | AB | | B | O |
| B | AB | AB | | A | O |
| AB | A | AB | | B | O |
| AB | B | AB | B | A | O |

*Issue low titer (< 50) if other than 1st choice is provided (UAB)

- Μικρή ποσότητα υποκατάστατου είναι αναγκαία
- Περιορισμένη αφαίρεση μικρής μοριακής μάζας IgG και ουσιών μικρότερων από την αλβουμίνη



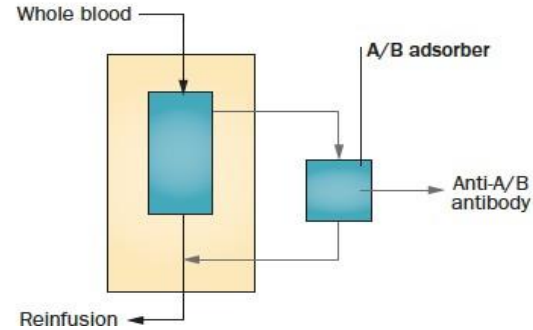
Διπλή Πλασμαφαίρεση (DFFP)



- Υψηλή αποτελεσματικότητα
- Δεν αφαιρούνται παράγοντες πήξης
- Αφαίρεση μεγάλων όγκων πλάσματος ανά συνεδρία

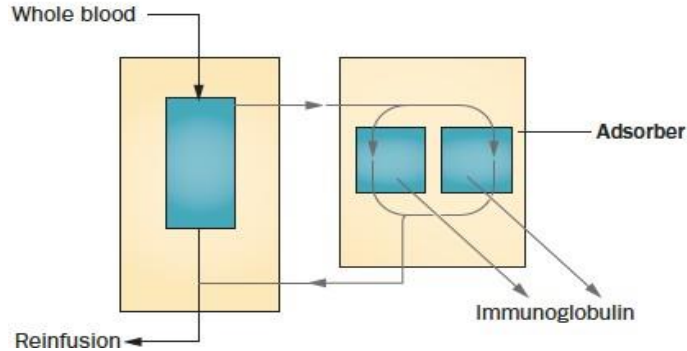
- Υψηλό κόστος
- Ανεπαρκής αφαίρεση core-chain αντισωμάτων

Ειδική Ανοσοπροσρόφηση (ΙΑ)



(Φίλτρα Glycosorb)

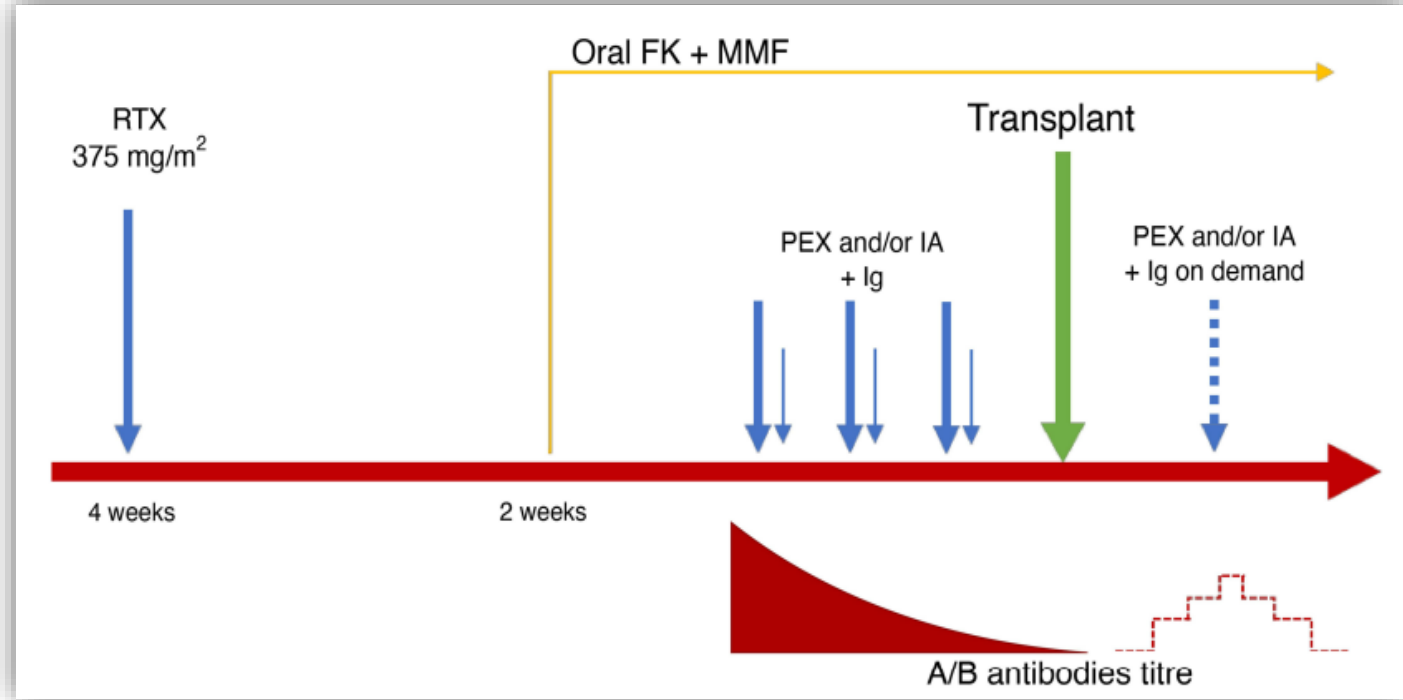
Μη ειδική Ανοσοπροσρόφηση (ΙΑ)



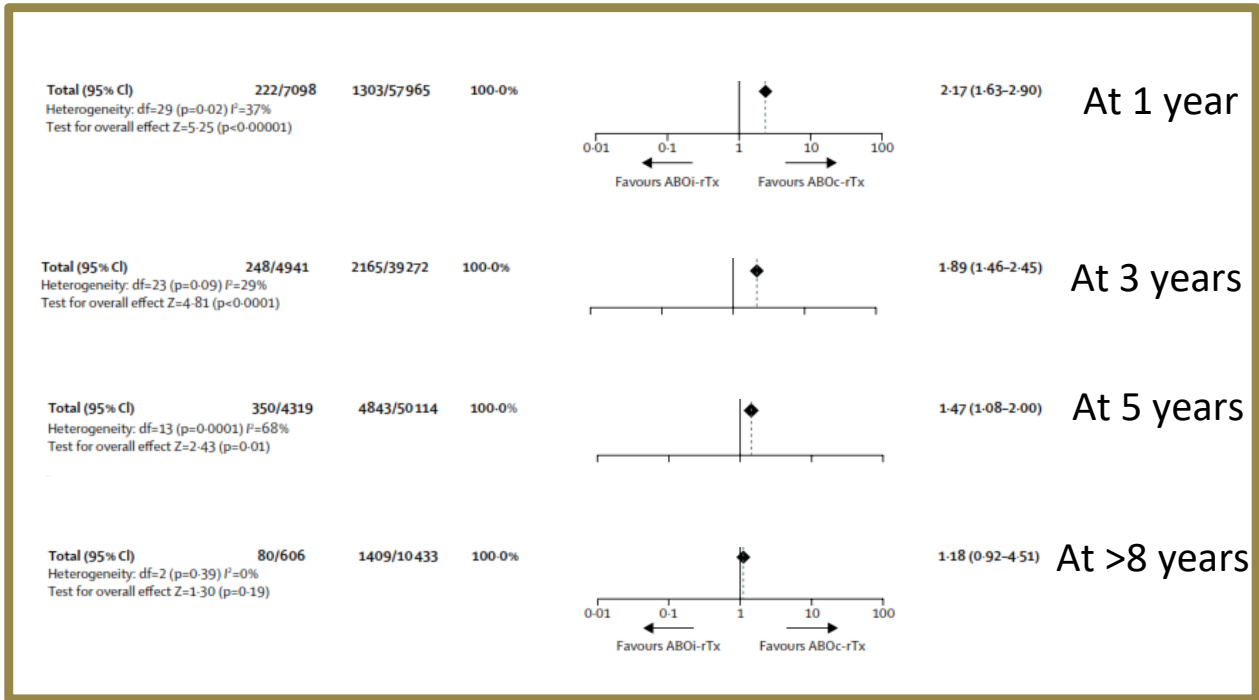
- Φίλτρα επαναχρησιμοποιούμενα
- Αφαίρεση HLA αντισωμάτων
- Περιορισμένη ικανότητα στη μείωση των IgM αντι-A/B αντισωμάτων

(Φίλτρα Immunosorba, Globaffin, Therasorb)

Πρωτόκολλα ΑΒΟ-ασύμβατης Μεταμόσχευσης Νεφρού



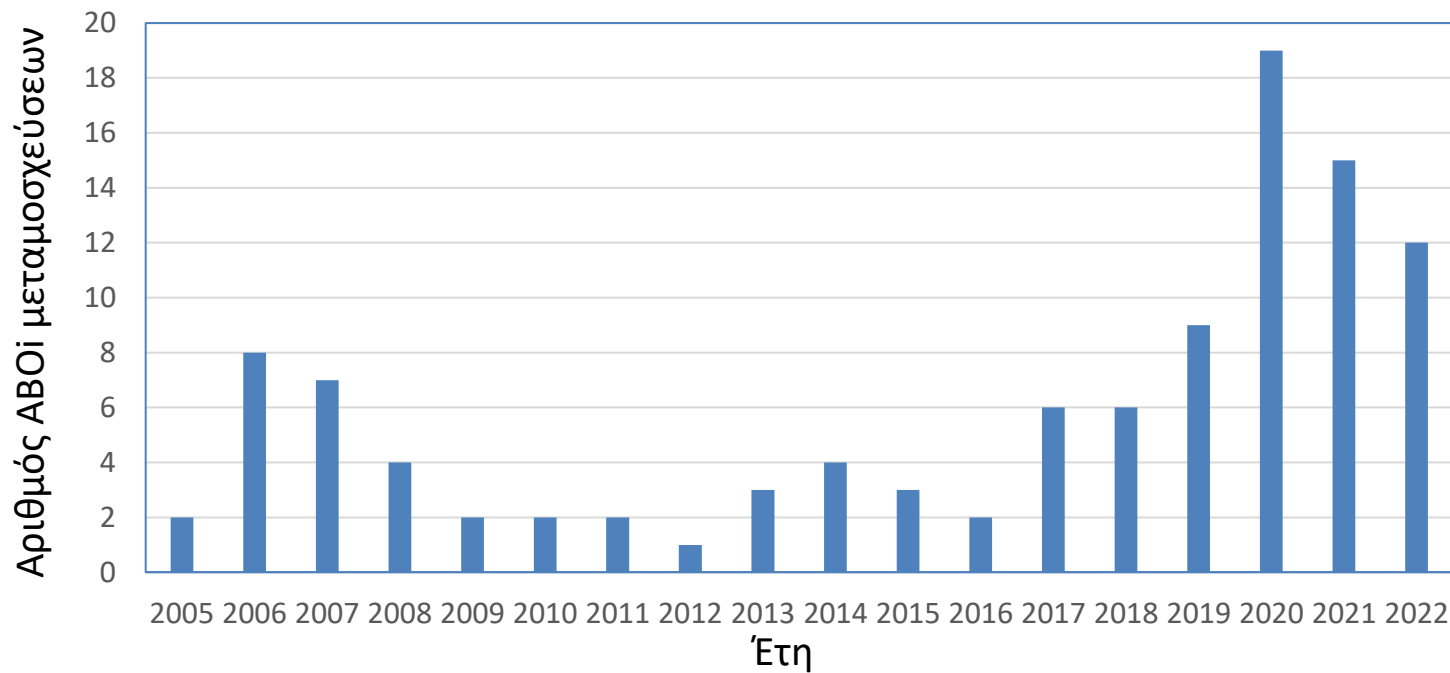
Επιβίωση μοσχεύματος ΑΒΟ-ασύμβατη vs Συμβατή Μεταμόσχευση



- Μετα-ανάλυση
- 65.063 ασθενείς

Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά τα 5 έτη αποδίδουν ισοδύναμους δείκτες επιβίωσης και λειτουργίας του μοσχεύματος

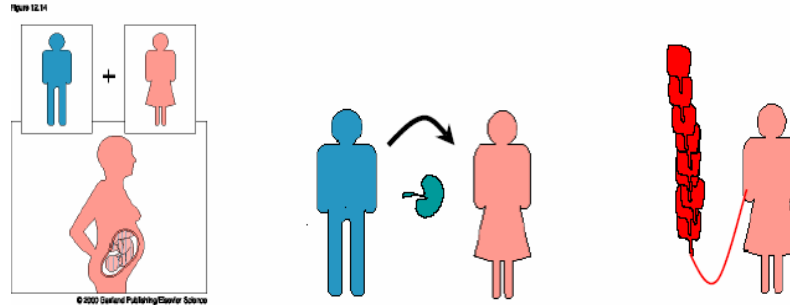
ΑΒΟ-ασύμβατες μεταμοσχεύσεις νεφρού ανά έτος



>120 ασύμβατες
Μτχ από το 2005

Θεραπευτική αφαίρεση και HLA ασύμβατη μεταμόσχευση

- 30% των ασθενών στο μητρώο αναμονής για μόσχευμα είναι ευαισθητοποιημένοι

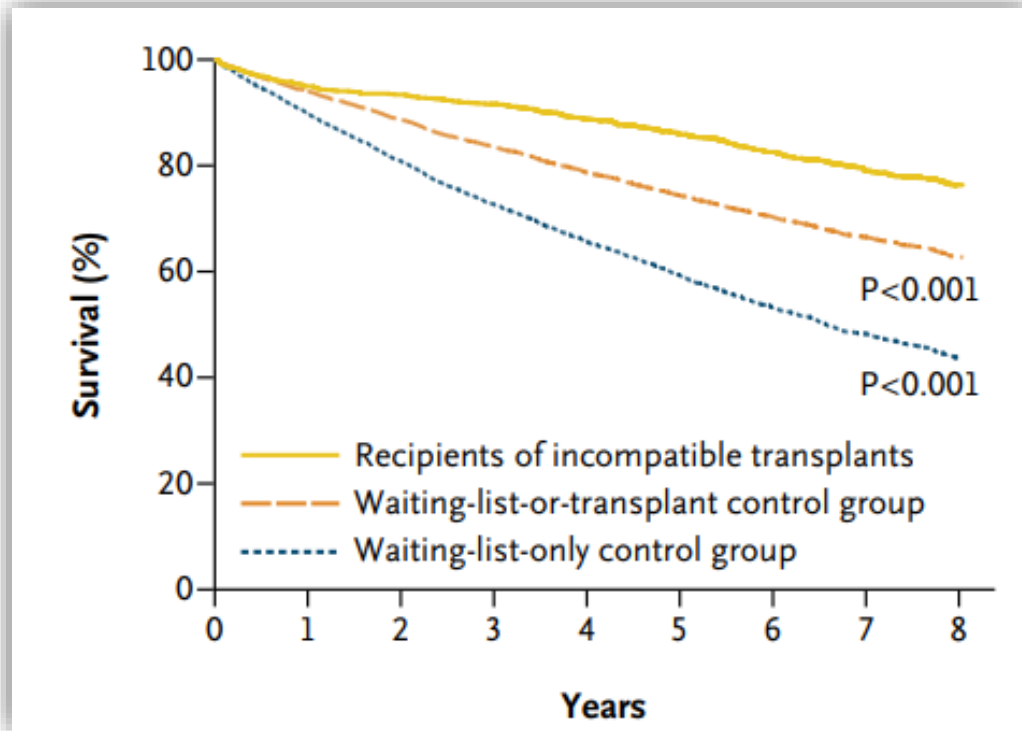


- Η αφαίρεση μπορεί να απομακρύνει τα DSAs, γιατί τα anti-HLA είναι IgG με MB ≈ 160.000 daltons και έχουν 40% ενδοαγγειακή κατανομή

Θεραπευτική αφαίρεση και HLA ασύμβατη μεταμόσχευση

- Δεν υπερέχει κάποια τεχνική αφαίρεσης (PE, DFPP, IA)
- Συνήθως 1-5 συνεδρίες πριν τη Μτχ και 3 μετά σε παρήμερο σχήμα
- Χορήγηση IVIG 100-150mg/kg μετά από κάθε συνεδρία
- Αριθμός συνεδριών: ανάλογος του τίτλου των αντισωμάτων

Θεραπευτική αφαίρεση και HLA ασύμβατη μεταμόσχευση



- Πολυκεντρική μελέτη
- 1025 ασθενείς με DSAs, Μτχ από ζώντα δότη, μετά από απευαισθητοποίηση
- ~8 έτη παρακολούθησης



Μετα-μεταμοσχευτική περίοδος

Θεραπευτική αφαίρεση και απόρριψη μεσολαβούμενη από αντισώματα (ABMR)

- Στόχος η εξάλειψη των κυκλοφορούντων αλλοαντισωμάτων και των Β λεμφοκυττάρων
- Στην **οξεία** ABMR χρησιμοποιείται συνδυασμός κορτικοειδών, IVIG και θεραπευτικής αφαίρεσης, ενώ στην χρόνια ABMR ο ρόλος της αφαίρεσης αμφισβητείται



Θεραπευτική αφαίρεση και απόρριψη μεσολαβούμενη από αντισώματα (ABMR)

- Η πιο χρησιμοποιούμενη τεχνική στην ABMR είναι η ολική PE
- Όγκος ανά συνεδρία: 1-1.5 όγκος πλάσματος
- Συχνότητα: καθημερινά ή μέρα παρά μέρα για έξι συνήθως συνεδρίες
- Χορήγηση IVIG μετά από κάθε συνεδρία (100-150mg/kg) και 500mg/kg στο τέλος όλων των συνεδριών (συνολική δόση 1-2g/kg)



Θεραπευτική αφαίρεση και Υποτροπιάζουσες ή de novo Σπειραματοπάθειες

- Υποτροπή FSGS στο μόσχευμα
- Υποτροπή anti-GBM στο μόσχευμα
- Υποτροπή ΣΕΛ με σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή εκδηλώσεις
- De novo anti-GBM στο μόσχευμα



Θεραπευτική αφαίρεση και υποτροπή FSGS στο μόσχευμα

Παθογενετικά η υποτροπή σχετίζεται με την παρουσία ενός κυκλοφορούντα παράγοντα (ή παραγόντων) που προκαλεί βλάβη στο φραγμό διήθησης και αυξάνει τη διαπερατότητα του σπειραματικού τριχοειδούς

πλασμαφαίρεση



απομάκρυνση του κυκλοφορούντα παράγοντα

Θεραπευτική αφαίρεση και υποτροπή FSGS στο μόνιμο

- ✓ Πλασμαφαίρεση ή ανοσοπροσρόφηση άμεσα με την εμφάνιση της υποτροπής
- ✓ Όγκος ανά συνεδρία: 1-1.5 όγκος πλάσματος
- ✓ Υγρό αναπλήρωσης: λευκωματίνη
- ✓ Συνήθως 3 καθημερινές συνεδρίες και μετά 3 φορές/εβδομάδα
- ✓ Παρακολούθηση με μετρήσεις της πρωτεϊνουρίας

Θεραπευτική αφαίρεση και υποτροπή FSGS στο μόσχευμα

- **Λιποπρωτεϊνική αφαίρεση (LA):** είναι εγκεκριμένη από τον FDA για υποτροπή FSGS στο μόσχευμα
- Άγνωστος μηχανισμός δράσης-πιθανόν η υπερχοληστερολαιμία δημιουργεί ένα λιποτοξικό περιβάλλον που διαταράσσει τη λειτουργικότητα των ποδοκυττάρων
- Συνήθως 2 φορές /εβδ για 3 εβδ και μετά 1/εβδ για 6 εβδ



Θεραπευτική αφαίρεση και Θρομβωτική Μικροαγγειοπάθεια

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με φάρμακα: σε 1% των ασθενών που λαμβάνουν CNI→μείωση/διακοπή/αλλαγή φαρμάκων ή/και πλασμαφαίρεση (category III, grade 2B)

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σχετιζόμενη με διαταραχές συμπληρώματος (aHUS)

Θεραπεία με eculizumab, ενώ σε μη διαθεσιμότητα θεραπεία με πλασμαφαίρεση. Εξαίρεση αποτελεί η ύπαρξη anti-CFH αντισωμάτων όπου η ένδειξη είναι κατηγορίας I



Συμπεράσματα

- Η θεραπευτική αφαίρεση έχει διαδραματίσει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων νεφρού
- Προ-μεταμοσχευτικά η χρήση της αφαίρεσης επέτρεψε τη διενέργεια μεταμοσχεύσεων που πριν λίγα χρόνια ήταν αδύνατον να πραγματοποιηθούν
- Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού η θεραπευτική αφαίρεση μπορεί να βοηθήσει στην μακροχρόνια λειτουργία του μοσχεύματος



Σας ευχαριστώ