

## Afereza pri transplantaciji ledvic: rekurenca FSGS, humoralna zavrnitvena reakcija

Rafael Ponikvar

## Focal segmental glomerular sclerosis in Tx kidney

- **30% recurrence in Tx kidney**
- **80% recurrence (with previous recurrence)**

Dantal et al. Transplantation, 1991  
Dantal et al. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1995

## FSGS Factor/ Factors in Plasma

- Recurrence of FSGS after kidney Tx
  - Striegel et al. KI 1986
- Transient nephrotic syndrome of newborns of women with FSGS
  - Lagrue et al. Press Med 1991
- Induction of proteinuria in rats injected with FSGS plasma
  - Zimmerman SW, Clin Nephrol 1984
- FSGS factor: 30-50 kD
  - Sharma M et al. JASN 1999

## Apheresis therapy of recurrence of FSGS in Tx kidney

- PE or IA decrease proteinuria in Tx kidneys
  - Zimmerman et al., Nephron 1985
  - Dantal et al., Lancet 1990
  - Artero et al., AIKD 1994
  - Dantal et al., NEJM 1994
  - Ohta et al., Transplantation 2001

## Post transplant recurrence of FSGS

- **N° 6, 3 males, 3 females**
- **Age at Tx: 28 ± 10 years (9 - 41 )**
- **Time on HD : 7.8 ± 5.1 years (0.6 - 17 )**

Ponikvar et al, Transplant Proc 2001

## Proteinuria at end (start) of PE/IA

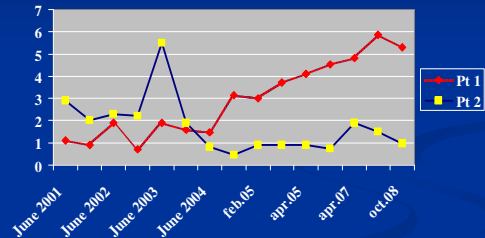
■ PT	Day	PE/IA	Proteinuria	s.Creat
■ 1	23	9 IA	<b>0.2g</b> (0.91)	89(131)
■ 2	16	9IA	<b>0.7g</b> (1.08)	140(190)
■ 3	27	9PE	<b>0.73g</b> (3.2)	87 (115)
■ 4	11	4PE	<b>0.33g</b> (0.68)	318(396)
■ 5	24	9PE	<b>2.5g</b> (3.6)	86 (95)
■ 6	14	1PE,5IA	<b>0.72g</b> (4.6)	81(104)

Ponikvar et al, Transplant Proc 2001

## Chronic IA/PE therapy in recurrence of FSGS in Tx kidney

- F, 47 years, **11 years post Tx** (dec. 1998)
  - after 3 cycles of IA:
  - proteinuria 2g, s. creatinine 124  $\mu\text{mol/l}$
  - chr. IA: 8 years** ( Aug. 2001-Dec. 2009)
- M, 49 years, **8 years post Tx** (jan. 2001)
  - after 2 cycles of IA:
  - proteinuria 1.57g, s.creatinine 90 $\mu\text{mol/l}$
  - chr. PE: 8 years** (aug. 2001-Dec. 2009)

## Daily proteinuria (g) in Tx patients treated by chronic I.A. or PE (1=f,47yrs; 2=m, 49 yrs)

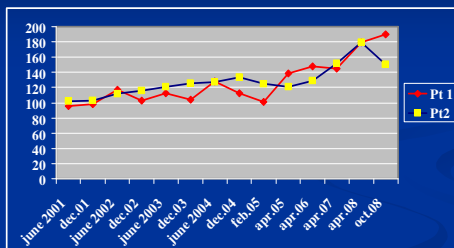


Pt 1: 11 years, Pt 2: 8 years post transplant

P

T

## Serum creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ ) in Tx patients treated by chronic I.A. or PE (Pt1=f, 47yrs, Pt2= m, 49 yrs)



Pt 1: 11 years, Pt 2: 8 years post transplant

## Humoralna zavrnitev

- Protitelesa proti tkivu transplantiране ledvice
- Hiperakutna zavrnitev – takojšnja “smrt” Tx
- Humoralna zavrnitev: 5-7% Tx bolnikov, 12-37% biopsij
- Do 80% odpovedi TX brez ustreznega zdravljenja

## Zdravljenje humoralne zavrnitve

- Afereza: plazmafereza, imunska adsorpcija
- IVIG (antiidiotipska protitelesa)
- Kombinacija afereze in IVIG
- Ojačanje imunosupresije:
  - \*tacrolimus
  - \*MMF
- Antilimfocitno zdravljenje: protitelesa proti CD 20 (rituximab), splenektomija

## Kriteriji za zdravljenje humoralne zavrnitve

- Hitro slabšanje funkcije transplantiране ledvice
- C4d v peritubularnih kapilarah
- Nevtrofilci/monociti v peritubularnih kapilarah
- Protidonorska protitelesa v plazmi
- (Fibrinoidna nekroza medije arterij in tansmuralni arteritis)

## IVIG

- Antiidiotipska protitelesa: protitelesa proti antidonorskim protitelesom
- 2g/kgTT, 1x
- 4x tedensko 2g/kgTT
- Prednost: enostavnost aplikacije, relativno nizka cena glede na MPF
- Pomanjkljivost: neodzivnost pri visoki koncentraciji protidonorskih protiteles

## Plazmafereza (MPF) in nizke doze IVIG

- 1. teden: MPF 3x zapored + 2 MPF/drugi dan
- 2. teden: 3x MPF/drugi dan
- 3. teden: 3x MPF/drugi dan...do izboljšanja\*
- IVIG: 100- 400mg/kgTT po vsaki MPF

\*porast diureze, nižanje s. kreatinina, negativizacija anti HLA protiteles

## Plazmafereza in nizke doze IVIG: protokol Nefrološke klinike

- MPF 3x/ teden, /drugi dan
- IVIG 100 mg/kgTT (anti CMV protitelesa) Cytotec®
- Do izboljšanja

## MPE pri humoralni zavrnitvi, Nefrološka klinika

- 7 bolnikov, 2m/5ž
- Starost:  $43.4 \pm 12.5$  let (23-57)
- Število MPF:  $9.6 \pm 3.5$  (5-15)
- Anti CMV AB (Cytotec®), 100mg/kg TT po vsaki MPF
- Izhod: \*5 izboljšanj funkcije
  - \* 1 ni poslabšanja
  - \*1 počasno slabšanje

## Imunska adsorpcija (IA): protein A

- Učinkovitejša kot MPF
- Selektivnejša kot MPF: IgG, IgM, IgA
- Prvi teden:  $\geq 3x$ , 3 V plazme
- Drugi teden: 2-3x 3V plazme...do IgG 1g/l po IA
- Do izboljšanja
- IVIG niso v protokolu
- 5/5; 9/10; 6/6 bolnikov: izboljšanje po IA
- Komplikacije: infekcije

## Protitelesa proti CD 20 (Rituximab)

- Protitelesa proti limfocitom
- Rezistentne humoralne zavrnitve
- 375 mg/1m<sup>2</sup>: 1x; 4x vsak teden 375 mg/1m<sup>2</sup>
- Pomanjkljivost:
  - \*\*“zamujena zavrnitev”
  - \*ni vpliva na večino plazmatk
  - \*protrahiran imunosupresijski učinek-malignomi

## Splenektomija

- Rezistentne zavrtnitve
- Zmanjšuje število plazmatk in B limfocitov
- Ne vpliva na koncentracijo obstoječih protidonorskih protiteles
  
- Se ne uporablja
- Doživljenjska izpostavljenost sepsi

## Zaključki

- Najučinkovitejša je kombinacija  
\*MPF in IVIG oz  
\*IA
- Uspeh je odvisen od:  
\*čim zgodnejšega začetka zdravljenja in  
\*čim učinkovitejšega odstranjevanja (velika  
doza MPF) in inaktivacije protiteles

## Transplantation of highly sensitized patients with either living or cadaveric donors

- **PRETRANSPLANT**
- Plasmapheresis (PP) on days: -4, -3, -1, 0;
- IVIG 100 mg/kg after each PP
- Splenectomy at time of Tx
- Rituximab 375/m<sup>2</sup>: day -4
- **POSTTRANSPLANT**
- PP on day: 1, 3;
- IVIG 100 mg/kg after each PP
- Induction: Thymoglobulin induction,
- Maintenance: steroids Tacrolimus, MMF

Gloor et al. Am J Transplant 2003. 3: 1017-1023