

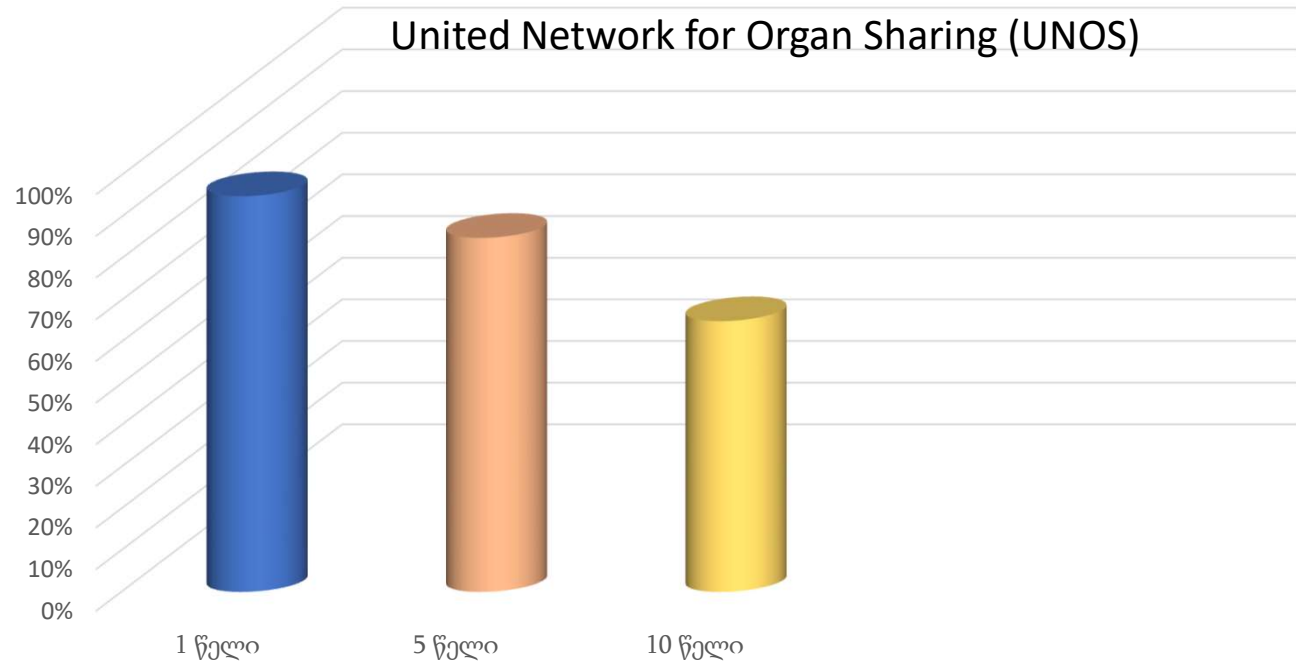
მოცილების რეაქციის მკურნალობის გადახედვა



თამარ თევდორაძე

თსსუ და ინგოროყვას საუნივერსიტეტო კლინიკა

თირკმლის ტრანსპლანტატის გამოსავალი



Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed

[Emilio D. Poggio](#)· [Joshua J. Augustine](#)¹· [Susana Arrigain](#)· [Daniel C. Brennan](#)· [Jesse D. Schold](#)

© 2021 American Society of Transplantation & American Society of Transplant Surgeons.
Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Published by Elsevier Inc.

IMMUNOSUPPRESSANT

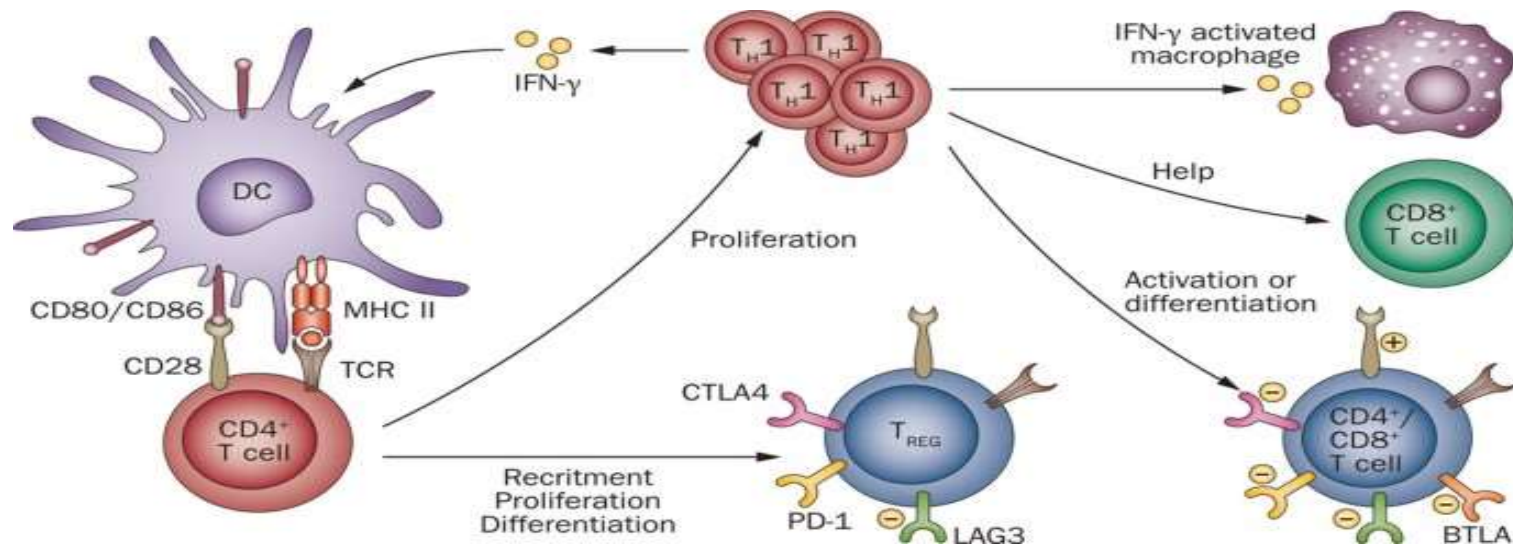
Drugs

- მეთილპრედნიზოლონი
- ტაკროლიმუსი
- მიკოფენოლატ მოფეტილი
- ციკლოსპორინი
- ვოკლოსპორინი
- ევეროლიმუსი
- სიროლიმუსი
- აზათიოპრინი
- ზელატასეპტი

მოცილების რეაქცია

ზემწვავე	ანტისხეულებით განპირობებული	პოსტოპერაციულად რამოდენიმე წთ-ში ან სთ-ში
მწვავე	<ul style="list-style-type: none">• უჯრედული• ანტისხეულებით განპირობებული; DSA-ით განპირობებული კომპლემენტის აქტივაცია	უმეტესად პირველი 1 წლის განმავლობაში (შესაძლებელია წლების შემდეგ)
ქრონიკული	პროგრესირებადი ფიბროზი; ტრანსპლანტატის დისფუნქცია	ყველაზე ადრე დაფიქსირებულია ტრანსპლანტაციიდან 3 თვის შემდეგ

T უჯრედებით განპირობებული მოცილება



Molecular phenotyping of T-cell-mediated rejection. [Anita S. Chong](#) & [David L. Perkins](#) *Nature Reviews Nephrology*

T უჯრედული მოცილება

```
graph TD; A[T უჯრედული მოცილება] --> B[მწვავე T უჯრედული მოცილება]; A --> C[ქრონიკული აქტიური T უჯრედული მოცილება];
```

მწვავე T უჯრედული
მოცილება

ქრონიკული აქტიური T
უჯრედული მოცილება

T უჯრედული მოცილება

მოსაზღვრე

Banff IA

Banff IB ან Banff II ან Banff III

შემანარჩუნებელი
იმუნოსუპრესიის
დოზირების
გაზრდა

- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
- შემანარჩუნებელი
იმუნოსუპრესიის
დოზირების გაზრდა

- კურდღლის ანტი-თიმოციტური გლობულნი
- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
- შემანარჩუნებელი
იმუნოსუპრესიის
დოზირების გაზრდა

სტეროიდით პულს თერაპია

- მეთილპრედნიზოლონი 3-5მგ/კგ დღიური დოზა, მაქსიმალური დოზა 500მგ/დღ, 3-5 დღის განმავლობაში
- სტეროიდრეზისტენტობის შემთხვევაში ლიმფოციტ-დამთრგუნავი პოლიკლონური საშუალებები

ანტი-თიმოციტური გლობულინით თერაპია

- IB _კურდღლის ანტითიმოციტური გლობულინი rATG- 1.5-3 მგ/კგ დღიური დოზა, მაქსიმალური დოზა 3-6მგ/კგ, 1-3 დღის განმავლობაში .
- IIA, IIB, III_ კურდღლის ანტითიმოციტური გლობულინი rATG- 1.5-3 მგ/კგ დღიური დოზა, მაქსიმალური დოზა 5-10მგ/კგ

კლინიკური შემთხვევა 1

პაციენტი _ 38 წლის ქალი

დიაგნოზი:

ვეზიკოურეთრალური რეფლუქსი
თქდ, სტადია 5

- ✓ თირკმლის პრეემპტიური
ტრანსპლანტაციის თარიღი _ 12.02.2018
- ✓ დონორი_ ემოციური სიახლოვის
მქონე პირი

კლინიკური შემთხვევა 1

- ✓ ABO შეთავსებადი
- ✓ CDC Cross-match- უარყოფითი
- ✓ anti HLA IgG (class I –negative, class II-negative)
- ✓ ინდუქციური იმუნოსუპრესიული თერაპია_ ბაზილიქსიმაზი
- ✓ შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიული თერაპია: მეთილპრედნიზოლონი, ტაკროლიმუსი, ნატრიუმის მიკოფენოლატი



დიაგნოზი: მწვავე T-უჯრედებით განპირობებული მოცილება Grade IIB;

ბანგ კლასიფიკაცია: i2, t2, v2, g1, ptc0, ti2, i-FTA2, C4d0, cg0,mm0, ah1, aah0, cv2, ci1, ct1



მკურნალობა

მეთილპრედნიზოლონით
პულს თერაპია

ანტი-თიმოციტური
გლობულინი 2მგ/კგ ი.ვ.
(3 დღე)

კურდღლის ანტი-თიმოციტური გლობულინის (rATG) წინააღმდეგვენება

- rATG-ის მიმართ ალერგიული რეაქცია
- WBC <2000 მკლ
- თრომბოციტები < 75000/ მკლ
- კურდღლებთან შეხება



- ალემტუზუმაბი (30მგ ერთჯერადი დოზა)
- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
- შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის დოზირების გაზრდა

A DECADE OF EXPERIENCE WITH ALEMTUZUMAB THERAPY FOR SEVERE OR GLUCOCORTICOID-RESISTANT KIDNEY TRANSPLANT REJECTION



Retrospective study

Single center
Start: 1st Jan 2012
Stop: 1st Jan 2022



Alemtuzumab cohort

- 225 kidney recipients
- Alemtuzumab anti-rejection therapy



Reference cohort

- 1668 kidney recipients
- Post-transplantation
- No alemtuzumab anti-rejection therapy



Methods

- Functional & adverse outcomes
- Survival analysis
- Multivariable regression analysis



Alemtuzumab cohort

- Over 60% long-term graft survival
- Median T lymphocyte depletion duration \pm 9 months
- Median B lymphocyte depletion duration \pm 12 months
- 54 serious infections/100 person-years

Cohort comparison

- Worse graft survival in alemtuzumab cohort; HR 2.31
- Worse patient survival in alemtuzumab cohort; HR 1.75
- Association with alemtuzumab therapy and infection-related mortality; HR 2.36



Alemtuzumab anti-rejection therapy:

- Effective for severe kidney transplant rejection
- Causes long-lasting lymphocyte depletion
- Associated with frequent infections
- Associated with worse patient survival outcomes



Outcomes after alemtuzumab anti-rejection therapy partly due to the severity of the underlying rejection

კურდღლის ანტი-თიმოციტური გლობულინის (rATG) წინააღმდეგვება

- rATG-ის მიმართ ალერგიული რეაქცია
- WBC <2000 მკლ
- თრომბოციტები < 75000/ მკლ
- კურდღლებთან შეხება



- ცხენის ანტი-თიმოციტური გლობულინი (15მგ/კგ 3-7 დღე)
- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
- შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის დოზირების გაზრდა



კლინიკური
შემთხვევა 2

პაციენტი _ 29 წლის კაცი

დიაგნოზი:

შაქრიანი დიაბეტი ტ 2

დიაბეტური ნეფროპათია

თქდ სტადია 5

ჰემოდიალიზზე დამოკიდებულება

✓ თირკმლის ტრანსპლანტაციის
თარიღი_ 10.11.2023

✓ დონორი_ მამა



კლინიკური შემთხვევა 2

- ✓ ABO შეთავსებადი
- ✓ Flow DSA Cross-match-
უარყოფითი
- ✓ anti HLA IgG (class I –negative,
class II- negative)

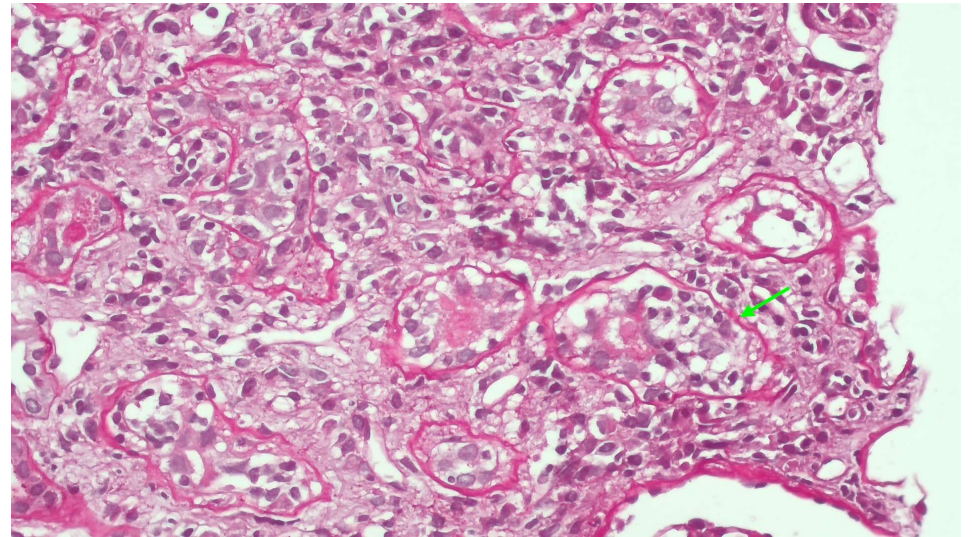
- ✓ ინდუქციური
იმუნოსუპრესიული თერაპია_
ბაზილიქსიმაზი

- ✓ შემანარჩუნებელი
იმუნოსუპრესიული თერაპია:
მეთილპრედნიზოლონი,
ტაკროლიმუსი, მმფ

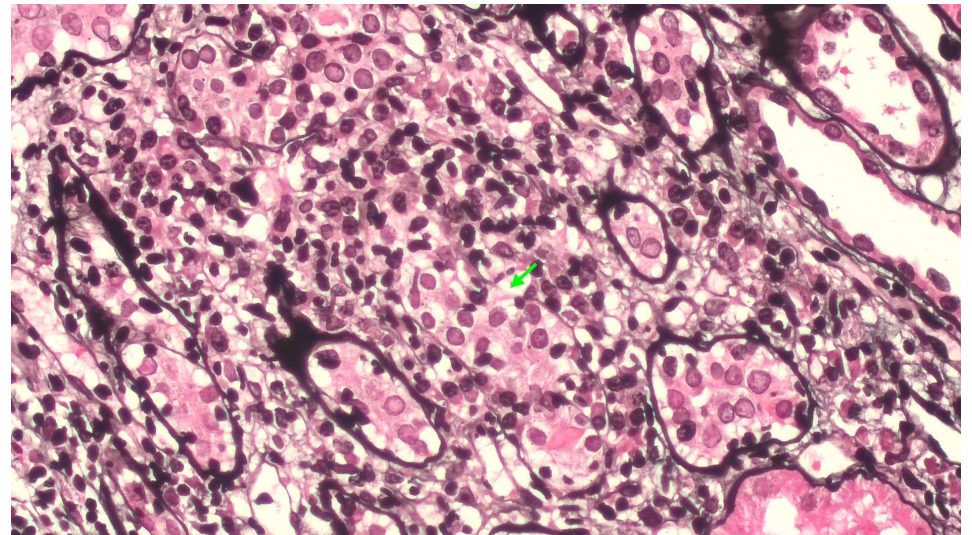
დიაგნოზი: ქრონიკული
აქტიური T-უჯრედებით
განპირობებული მოცილება Grade
IB;

Banff Classification: g0; ptc2; C4d0;
cg0; mm0; v0; cv2; i1;t3;ci2;ct2;ah1;
iIFTA2; ti2

პროტოკოლური ბიოფსია
(ტრანსპლანტაციიდან 8 თვის შემდეგ)



სურ.1 ტუბულიტი



სურ.2 გლომერულური ბაზალური მემბრანის გახლევა

მკურნალობა

მეთილპრედნიზოლონით
პულს თერაპია

ცხენის ანტი-
თიმოციტური
გლობულინი 15მგ/კგ ი.ვ.
(5 დღე)

კლინიკური

- თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება
- პროტეინურია
- ჰემატურია
- ცხელება
- ტკივილი ტრანსპლანტატის არეში

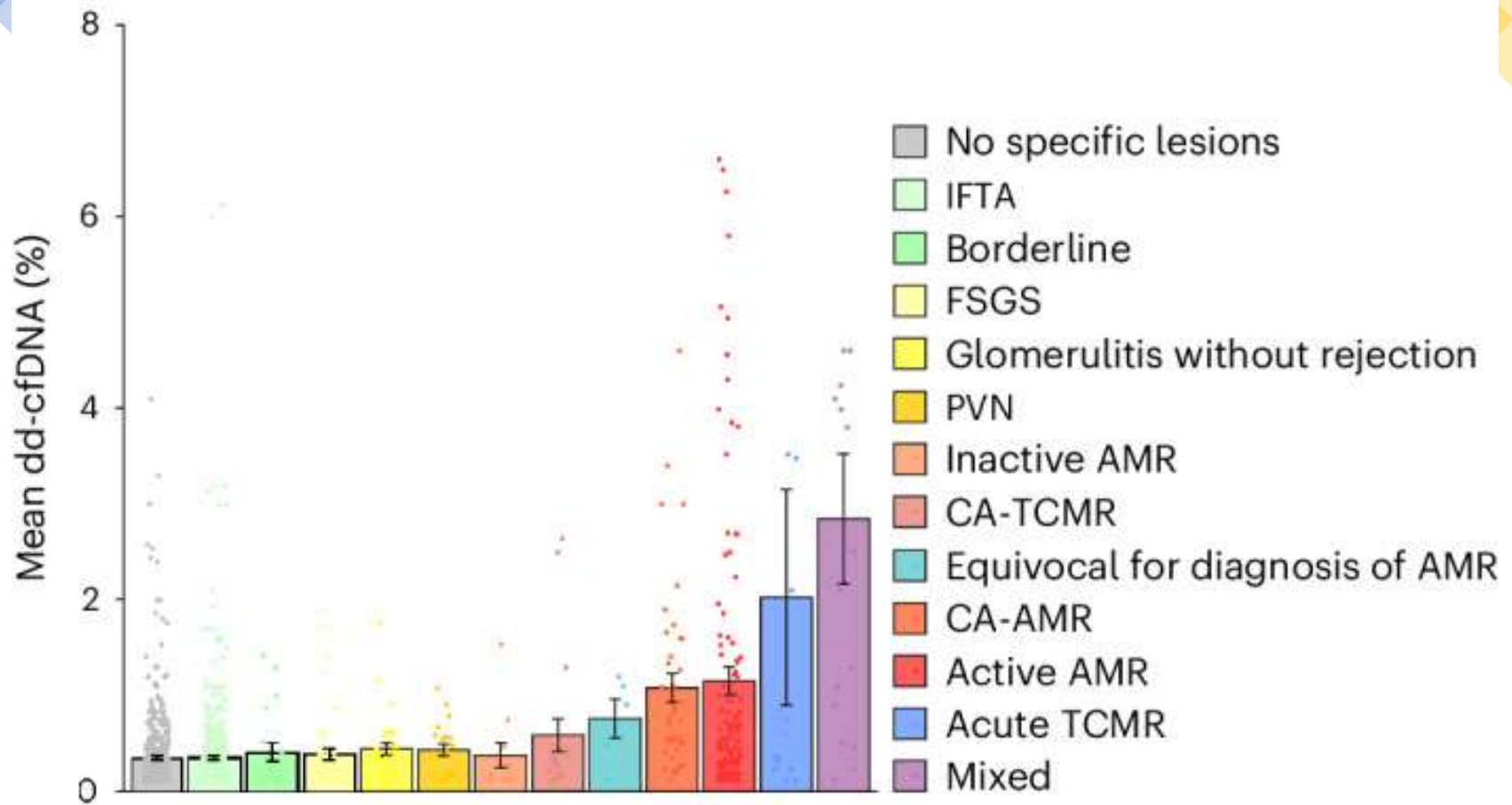
სუბკლინიკური

- უსიმპტომო მიმდინარეობა
- ლაბორატორიული მაჩვენებლები ცვლილებების გარეშე

ასიმპტომური პაციენტის მონიტორინგი

- თირკმლის ფუნქციის შეფასება
- შარდის საერთო ანალიზი
- შარდში ცილის და კრეატინინის ფარდობა
- დონორ სპეციფიური ანტისხეულები (DSA)
- დონორის უჯრედისგან გამოთავისუფლებული დნმ;
Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)
- პერიფერიული სისხლის გენის ექსპრესიის პროფილი
- პროტოკოლური ბიოფსია

French derivation cohort



Cell-free DNA for the detection of kidney allograft rejection

[Olivier Aubert et al.](#) doi: 10.1038/s41591-024-03087-3. Epub 2024 Jun 2.

A peripheral blood gene expression signature to diagnose subclinical acute rejection

METHODS

Discovery of 17 gene set for Acute Cellular Rejection (ACR) diagnosis

Transcriptomic Analysis
(N=127)

Discovery Cohort
(RNA-seq, N=88)

Validation Cohort
(Microarray, N=65)

Development of Targeted Expression (TREx) Assay

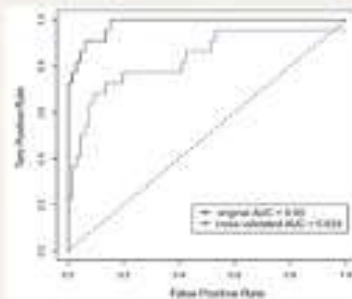
GoCAR*
Training (N=113)

Logistic
Regression Model

GoCAR Testing
(N=64)

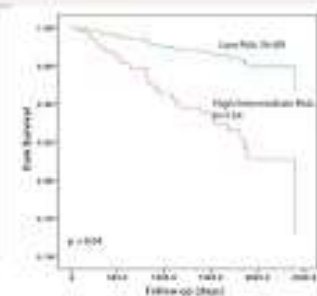
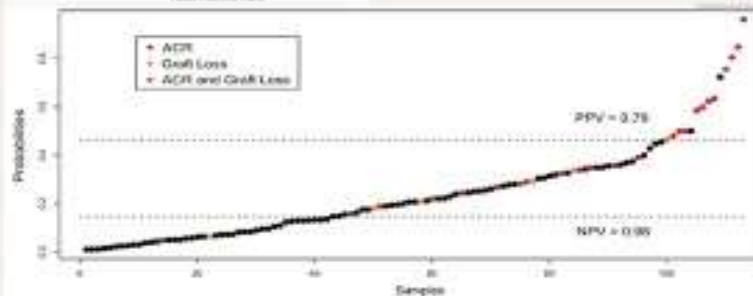
Belgian Testing
(N=46)

*GoCAR: Genomics of Chronic Allograft Rejection study



OUTCOMES

1. RNA sequencing identified a 17 gene set for accurate diagnosis of subclinical acute rejection
2. TREx assay based on the 17 gene set achieved PPV=0.79 and NPV=0.98 for subclinical ACR diagnosis
3. The patients with high or intermediate risk scores had high risk of graft loss



CONCLUSION: The TREx assay allows the noninvasive diagnosis of subclinical acute rejection in the graft and may represent a useful tool to risk-stratify kidney transplant recipients.

doi: 10.1681/ASN.2018111098

JASN
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

მოცილების რეაქციის ნიშნები

კრეტინინის მაჩვენებლის მატება ბაზისური
მონაცემიდან $>25\%$

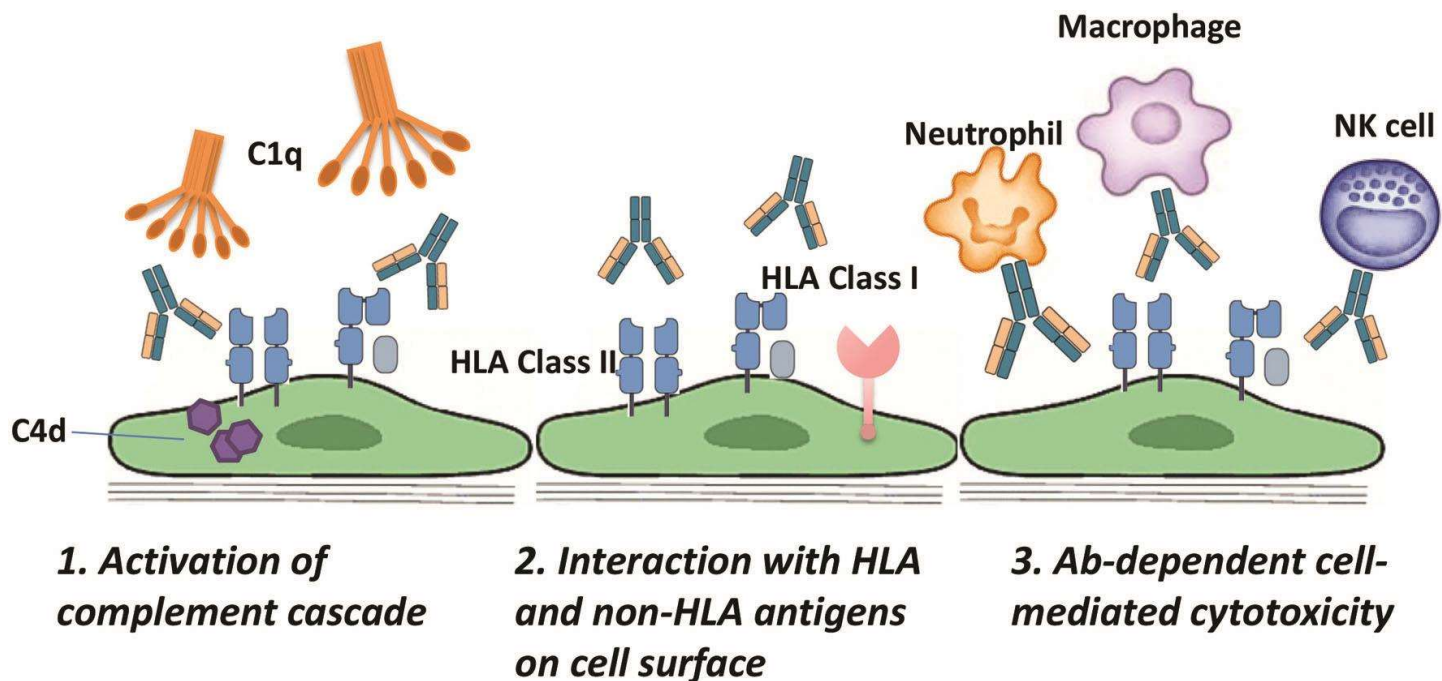
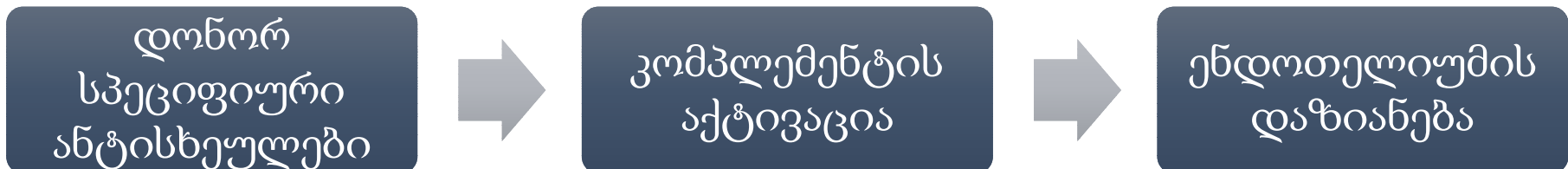
ახლად აღმოჩენილი პროტეინურია >1 გ/24სთ

არტერიული ჰიპერტენზიის გაუარესება

დონორის უჯრედისგან
გამოთავისუფლებული დნმ (dd-cfDNA) $>1\%$

პერიფერიული სისხლის გენის ექსპრესიის
პროფილში non-TX $>1\%$

ანტისხეულებით განპირობებული მოცილება



Donor-specific HLA Antibodies in Solid Organ Transplantation: Clinical Relevance and Debates. Jin Wang et al. doi: [10.14218/ERHM.2019.00012](https://doi.org/10.14218/ERHM.2019.00012)

ანტისხეულებით
განპირობებული
მოცილების რეაქცია

აქტიური
ანტისხეულებით
განპირობებული
მოცილება

ქრონიკული აქტიური
ანტისხეულებით
განპირობებული
მოცილება

ქრონიკული არააქტიური
ანტისხეულებით
განპირობებული
მოცილება

კლინიკური შემთხვევა 3

კლინიკური შემთხვევა 1

➤ 55 წლის კაცი

➤ დიაგნოზი:

შაქრიანი დიაბეტი ტ 2,

დიაბეტური ნეფროპათია,

თქდ სტადია 5,

ჰემოდიალიზზე დამოკიდებულება

➤ თირკმლის ტრანსპლანტაცია
_31.03.2018

კლინიკური შემთხვევა 3

- ABO შეთავსებადი
- CDC Cross match- უარყოფითი
- anti HLA IgG (class I –negative, class II-
positive)

- ინდუქციური იმუნოსუპრესიული
თერაპია: rATG;
- შემანარჩუნებელი
იმუნოსუპრესიული თერაპია:
მეთილპრედნიზოლონი,
ტაკროლიმუსი, მმფ



DSA: DQ7 (MFI- 2500)

Banff classification: t0, i0, v1, cv 0, g3, ahh0, cg0, ci
0, ct0, mm0, C4d 3, ptc 3

დიაგნოზი: მწვავე ანტისხეულებით განპირობებული
მოცილება C4d პოზიტიური

ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების მკურნალობა



ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების დიაგნოსტიკის დრო



ტრანსპლანტაციიდან <1 წელი



ტრანსპლანტაციიდან >1 წელი



- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
 - პლაზმაფერეზი + IVIG
 - რიტუქსიმაბი
- შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის დოზირების გაზრდა



- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
 - IVIG
 - რიტუქსიმაბი
 - შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის დოზირების გაზრდა

ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების მკურნალობა

- მეთილპრედნიზოლონი 300-500მგ/დღეში, 3-5 დღე
- პლაზმაფერეზი (პლაზმაფერეზის მაქსიმუმ 6 სეანსი)
- ინტრავენური იმუნოგლობულინი IVIG 100მგ/კგ ყოველი პლაზმაფერეზის სეანსის შემდგომ (თუ ტრანსპლანტაციიდან < 1 წელი). 500მგ/კგ კეთდება პლაზმაფერეზის დასრულებიდან 1-2 დღის განმავლობაში
200მგ/კგ ყოველი პლაზმაფერეზის სეანსის შემდგომ (თუ ტრანსპლანტაციიდან > 1 წელი)
- ანტი-CD20 აგენტი_ რიტუქსიმაბი 375 მგ/მ² ბოლო პლაზმაფერეზითა და IVIG-ით მკურნალობის დასრულების შემდგომ ერთჯერადად

რიტუქსიმაბით თერაპია ?

- პაციენტის ასაკი < 70 წ
-

- eGFR ≥ 20 mL/min/1.73 m²

- ქრონიზაციის ხარისხის შეფასება თირკმლის ბიოფსიით

(ინტერსტიციული ფიბროზი + ტუბულური ატროფია + ინტიმის ფიბროზული გარსის გასქელება + ტრანსპლანტატის გლომერულოპათია < 8)

- მასიური მიკროვასკულური დაზიანება

(გლომერულიტის შეფასების ქულა + პერიტუბულური კაპილარიტის ≥ 4)

კლინიკური შემთხვევა 3

მკურნალობა

მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია

პლაზმაფერეზის 6 სესიი

IVIg 100მგ/კგ ი.ვ.

რიტუქსიმაბი 375 მგ/მ²

ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების მკურნალობა



კრეატინინის შემცირება 20-30%-ით ბაზისურ მაჩვენებელთან შედარებით 7 დღის განმავლობაში?



კი



- შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის გაგრძელება და მონიტორინგი



არა



- განმეორებითი ბიოფსია

იმუნოსუპრესიის შემდგომი გართულებების პროფილაქტიკა

(3 თვის განმავლობაში)

პნევმოცისტური პნევმონია

ციტომეგალოვირუსი

მარტივი ჰერპესი

ფუნგალური ინფექცია

პეპტიკური წყლული



ABMR
+
TCMR

მეორე რიგის თერაპია

პროტეასომების ინჰიბიტორები: ბორთეზომიბი

კომპლემენტის ინჰიბიტორები: ეკულიზუმაბი

C1 ინჰიბიტორები

იმუნოადასორბცია

სპლენექტომია

Bortezomib in Late Antibody-Mediated Rejection (BORTEJECT trial)

METHODS

Randomized controlled trial

44 renal allograft recipients
Key inclusion criteria:
DSA+ and ABMR morphology
≥6 months post-Tx
eGFR ≥20 mL/min/1.73 m²

Bortezomib
(2 cycles)
21 patients

Placebo
(2 cycles)
23 patients

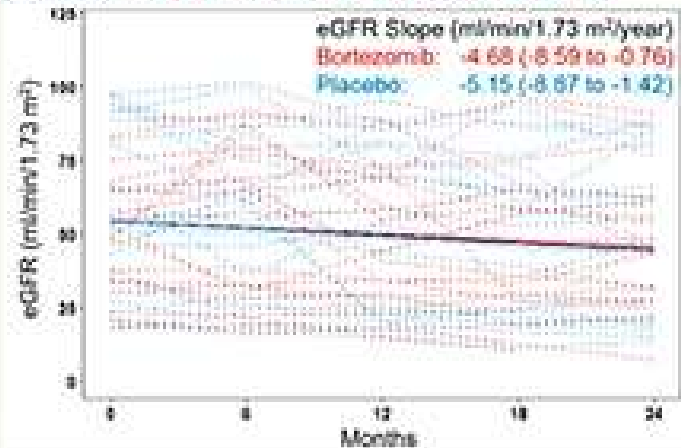
24-month follow-up

Primary endpoint
eGFR slope

Secondary endpoints
mGFR, DSA, 24-mo Bx, survival

OUTCOMES

► Bortezomib did not affect the slope of eGFR



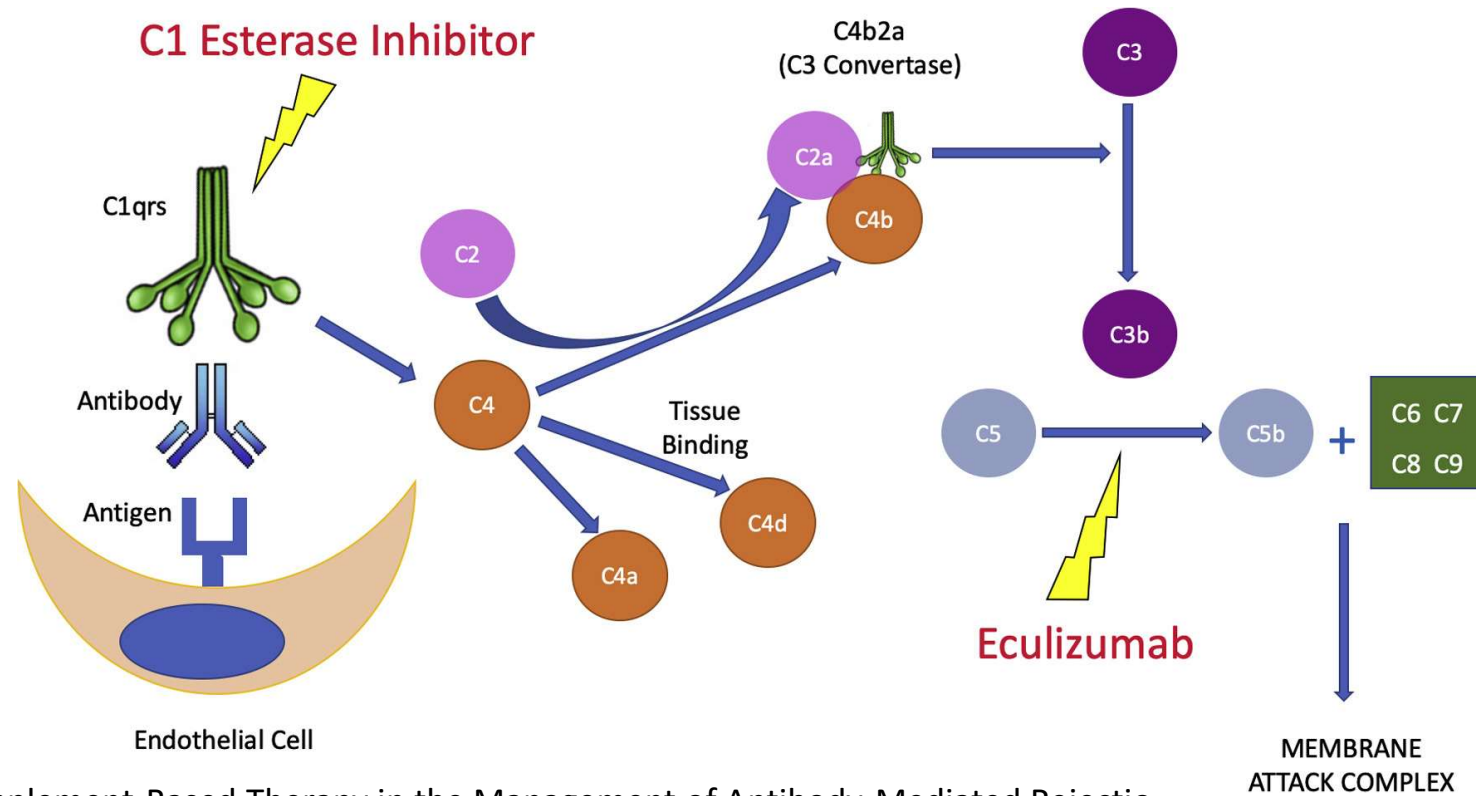
► No difference in secondary endpoints ► More AEs

CONCLUSION

Bortezomib may not halt the progression of late ABMR

doi: 10.1681/ASN. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. [Farsad Eskandary et al.](#) DOI: [10.1681/ASN.2017070818](#)

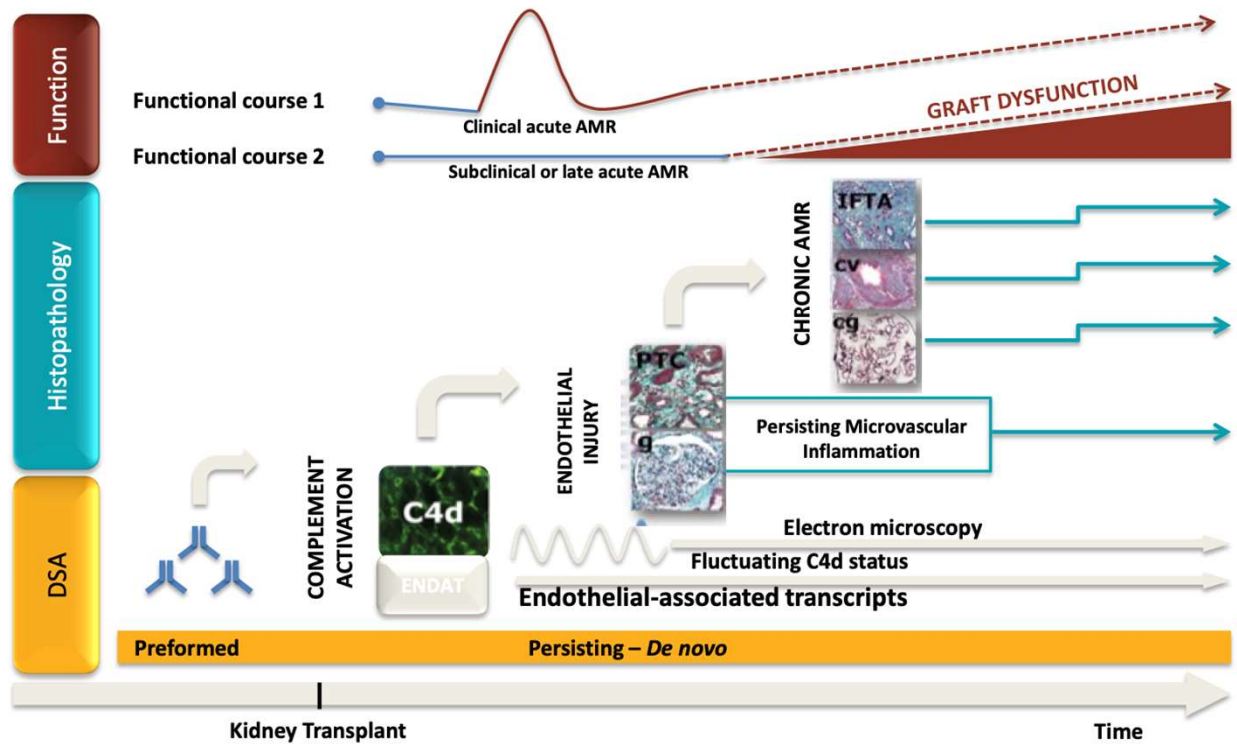
JASN
Journal of the American Society of Nephrology



Complement-Based Therapy in the Management of Antibody-Mediated Rejection.
 Anshul Bhalla et al. DOI: [10.1053/j.ackd.2019.12.002](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.12.002)

ქრონიკული
ანტისხეულებით
განპირობებული
მოცილება

Antibody-mediated allograft damage



ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების მკურნალობა



ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების დიაგნოსტიკის დრო



ტრანსპლანტაციიდან <1 წელი



ტრანსპლანტაციიდან >1 წელი

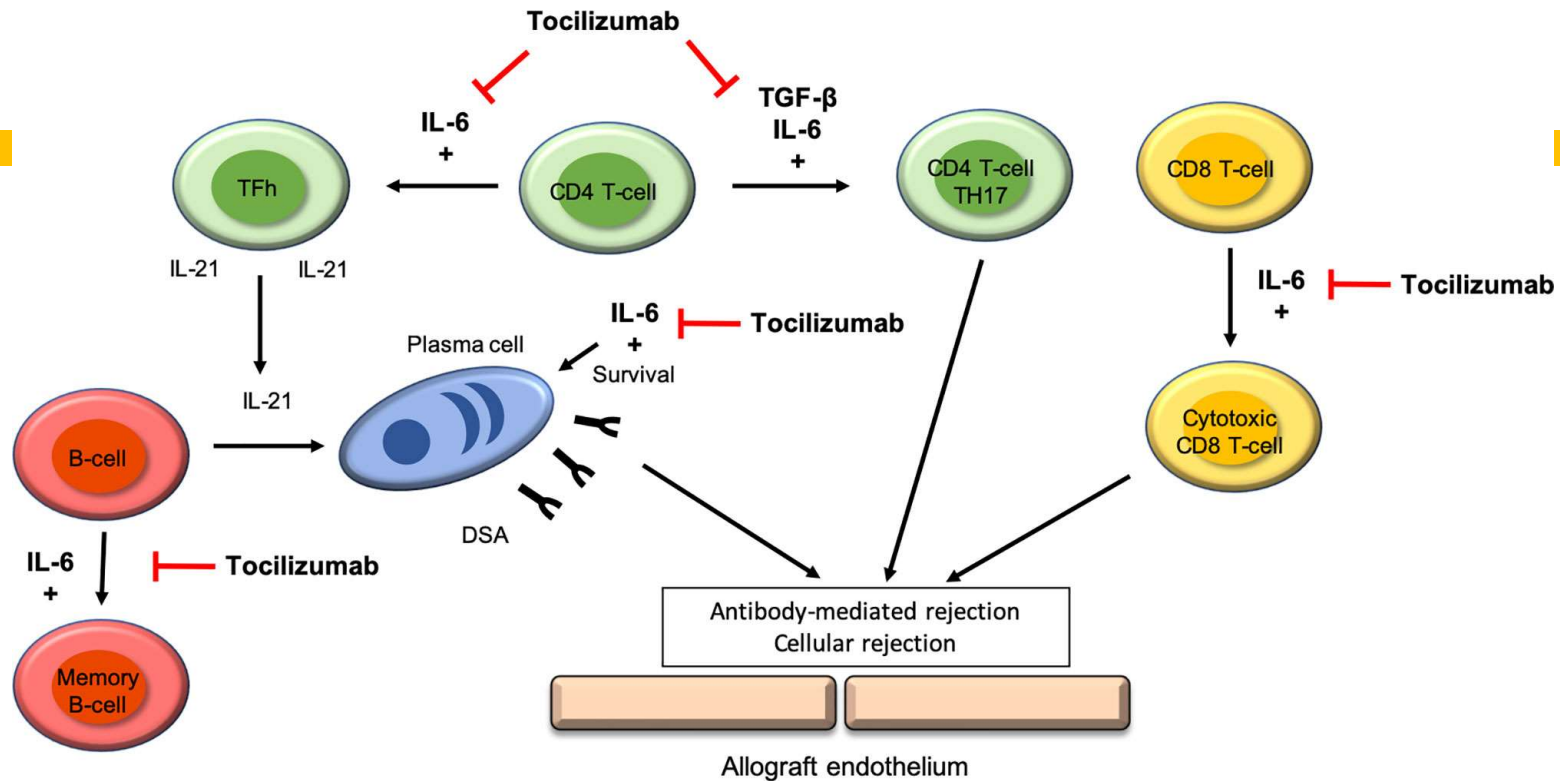


- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
 - პლაზმაფერეზი + IVIG
 - რიტუქსიმაბი
- შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის დოზირების გაზრდა



- მეთილპრედნიზოლონით პულს თერაპია
 - IVIG
 - რიტუქსიმაბი
 - შემანარჩუნებელი იმუნოსუპრესიის დოზირების გაზრდა

ანტი-IL 6 - ტოცილიზუმები



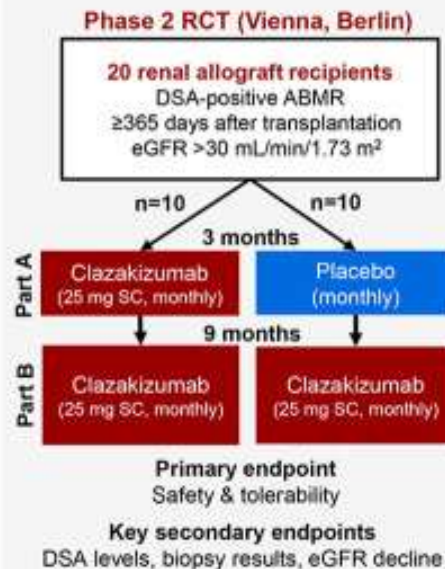
Tocilizumab and Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: A Literature Review. Lara Cabezas, Lionel Rostaing et al.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.839380>

Anti-Interleukin-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Rejection

JASN

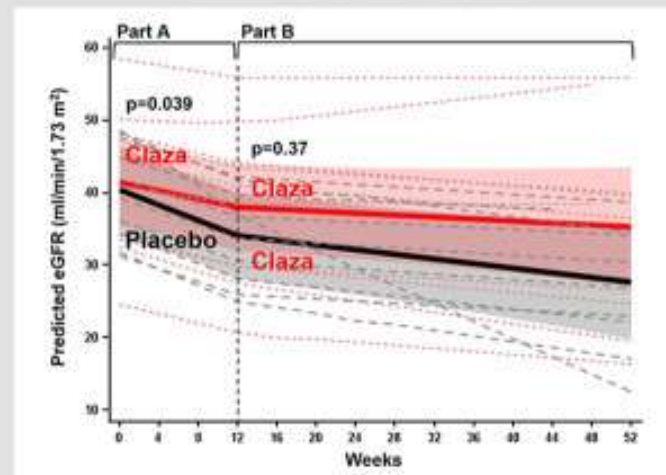
JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

METHODS



OUTCOME

- ▶ 5 serious infections, 2 diverticular disease complications
- ▶ Reduction of DSA levels & ABMR activity
- ▶ Modulation of eGFR decline



Conclusion

- ▶ Safety signals warrant careful evaluation in future trials
- ▶ Preliminary outcome results suggest potential efficacy

doi: 10.1681/ASN.2020071106

Felzartamab for Antibody-Mediated Rejection

A PLAIN LANGUAGE SUMMARY

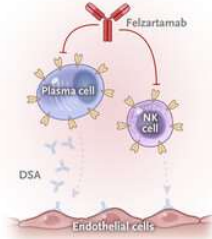
Based on the NEJM publication: A Randomized Phase 2 Trial of Felzartamab in Antibody-Mediated Rejection by K.A. Mayer et al. (published May 25, 2024)

In this trial, researchers assessed the safety, side-effect profile, and preliminary efficacy of felzartamab for the treatment of antibody-mediated kidney-transplant rejection.

In patients who have undergone kidney transplantation, antibody-mediated rejection is a leading cause of allograft failure.

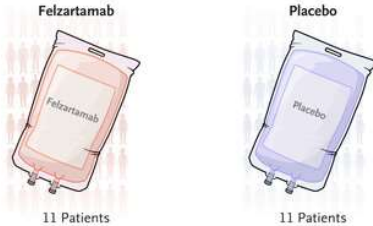
WHY WAS THE TRIAL DONE?

There are no approved therapies for antibody-mediated kidney-transplant rejection. The trans-membrane glycoprotein CD38 has emerged as a promising therapeutic target. Felzartamab is a fully human IgG1 monoclonal CD38 antibody that is being studied for the treatment of antibody-mediated rejection.



HOW WAS THE TRIAL CONDUCTED?

22 patients with antibody-mediated rejection of a functioning kidney allograft at least 180 days after transplantation, diagnosed through biopsy results, were assigned to receive nine intravenous infusions of either felzartamab (16 mg/kg) or placebo over 24 weeks. The primary outcome was the safety and side-effect profile of felzartamab over 52 weeks.



PATIENTS



WHO: 22 adults

Median age, 39 years

CLINICAL STATUS: Biopsy-diagnosed antibody-mediated kidney-transplant rejection

Estimated glomerular filtration rate of at least 20 ml/min/1.73 m²

Presence of donor-specific antibody

TRIAL DESIGN

- PHASE 2
- DOUBLE-BLIND
- RANDOMIZED
- PLACEBO-CONTROLLED
- DURATION OF TREATMENT: 24 WEEKS; TOTAL FOLLOW-UP: 52 WEEKS
- LOCATIONS: VIENNA AND BERLIN

RESULTS

Adverse events were reported in all patients, although the number of events was higher with felzartamab than with placebo. Most adverse events were mild or moderate in severity, including eight infusion reactions in the felzartamab group. Serious adverse events (e.g., pneumonia) were primarily infection-related and were less common with felzartamab (1 patient) than with placebo (4 patients). There were no fatal adverse events.



RESOLUTION



At 24 weeks, resolution of antibody-mediated kidney-transplant rejection (a key secondary outcome) was four times as likely with felzartamab as with placebo.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- The trial was exploratory, with a primary safety objective.
- The sample size was small, and the duration of the trial was short.
- The trial was conducted in Europe in a primarily White population; the findings may not be generalizable to transplant populations in other regions, including North America.

LINKS: FULL ARTICLE | NEJM QUICK TAKE | EDITORIAL

CONCLUSIONS

In patients with antibody-mediated kidney-transplant rejection, treatment with intravenous felzartamab over 24 weeks had acceptable safety and side-effect profiles.

FURTHER INFORMATION

Trial registration: ClinicalTrials.gov number, NCT05021484; and EUDRACT number, 2021-000545-40

Trial funding: MorphoSys and Human Immunology Biosciences

Full citation: Mayer KA, Schrezenmeier E, Diebold M, et al. A randomized phase 2 trial of felzartamab in antibody-mediated rejection. N Engl J Med 2024;391:122-32. DOI: 10.1056/NEJMoa2400763

For personal use only. Any commercial reuse of NEJM Group content requires permission. Copyright © 2024 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

შეჯამება

- ასიმპტომური პაციენტების მონიტორინგი
- მკურნალობის შერჩევა ბანფის კლასიფიკაციით მიხედვით
- T-უჯრედული და ანტისხეულებით განპირობებული მოცილების ერთდროული გამოვლინება
- პირველი რიგის მედიკამენტების არაეფექტურობის ან წინააღმდეგჩვენების შემთხვევაში ალტერნატიული მედიკამენტების გამოყენება
- სხვა დაავადებების პრევენცია იმუნოსუპრესიული თერაპიის ფონზე



გმადლობთ
ყურადღებისთვის