

XXX
Congresso
Nazionale

AIBT
Associazione Italiana
di Immunogenetica
e Biologia dei Trapianti



La gestione del paziente iperimmune in lista di attesa per trapianto

Massimo Cardillo
SC Lombardia trapianti -NITp

IRCCS Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico
di Milano



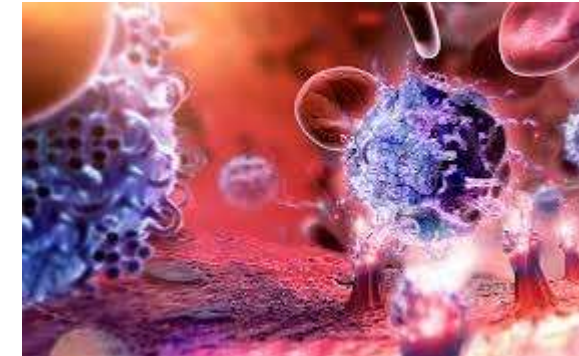
PROGRAMMA

Napoli, 10/12 ottobre 2024
Royal Continental Hotel



Immunological factors in transplantation

- **ABO** blood group
- **Major Histocompatibility Complex (HLA)**
- Killer immunoglobulin-like receptors (**KIR**)
- MHC class I chain-related genes A-B (**MICA, MICB**) antigens
- Anti-Angiotensin II Type 1 Receptor (**AT1-R**) receptor auto-antibodies
- Endothelial antigens
- B-cell activating factors (**BAFF**)



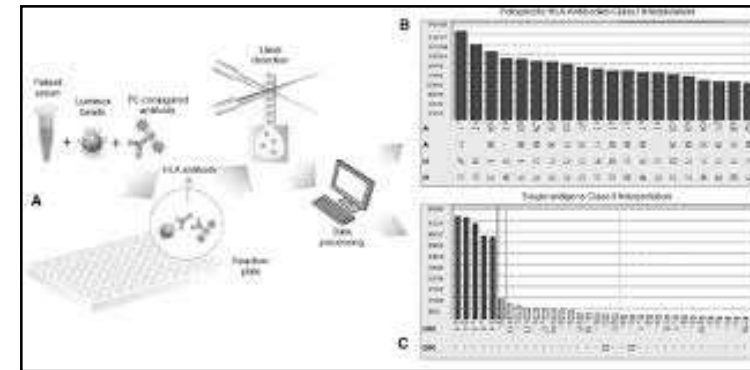
Pre-transplant antibody screening

New techniques of higher sensitivity than CDC have been developed (**Solid Phase Assays, SPA**)

Complement binding and non-complement binding antibodies

Detect **very low levels** of alloantibodies

The number of sensitized patients has markedly increased



**More patient safety,
but.....prolonged waiting times**



PAZIENTI IN LISTA ATTIVA RENE

(al 31 dicembre 2023)

Classe PRA MAX	Pazienti in lista (n = 1.621)	% Re-trapianto
0	893	2,4%
1 - 30	201	9,5%
31 - 50	49	32,7%
51 - 80	103	48,5%
81 - 90	76	76,3%
91 - 99	108	75,0%
100	191	78,5%

TRAPIANTI DI RENE E PAZIENTI IN LISTA ATTIVA (al 31 dicembre 2023)

Classe PRA MAX	Trapianti (n = 3.098)	%	Pazienti in lista (n = 1.621)	%
0	2.064	81	893	70
1 - 30	345		201	
31 - 50	107		49	
51 - 80	242	12	103	11
81 - 90	136		76	
91 - 99	126	7	108	19
100	78		191	



TRAPIANTI (2020-2023) E PAZIENTI IN LISTA ATTIVA (al 31 dicembre 2023)



CUORE

Classe PRA MAX	Trapianti (n = 487)	%	Pazienti in lista (n = 194)	%
0	396	95	153	91
1 - 30	52		21	
31 - 50	14		3	
51 - 80	15	4	9	6
81 - 90	7		2	
91 - 99	1	1	5	3
100	2		1	

POLMONE

Classe PRA MAX	Trapianti (n = 295)	%	Pazienti in lista (n = 76)	%
0	257	95	59	94
1 - 30	21		10	
31 - 50	3		2	
51 - 80	13	5	3	4
81 - 90	1		0	
91 - 99	0	0	1	2
100	0		1	

Antibody sensitization can also occur after extensive use of mechanical circulatory support (MCS)



TRAPIANTI (2020-2023) E PAZIENTI IN LISTA ATTIVA (al 31 dicembre 2023)



FEGATO

Classe PRA MAX	Trapianti (n = 2.106)	%	Pazienti in lista (n = 225)	%
0	1.801	94	184	91
1 - 30	133		15	
31 - 50	42		5	
51 - 80	59	4	6	6
81 - 90	32		8	
91 - 99	15	2	5	3
100	24		2	

PANCREAS

Classe PRA MAX	Trapianti (n = 129)	%	Pazienti in lista (n = 112)	%
0	97	88	68	78
1 - 30	14		12	
31 - 50	2		7	
51 - 80	9	11	5	8
81 - 90	5		4	
91 - 99	1	1	8	14
100	1		8	

HOW TO DEAL WITH THE SENSITIZED PATIENT

ISSUES

- **HLA antibodies screening**
(Class, MFI, Cytotoxicity, complement-dependent activation, prozone effect, DTT, persistence)
- **Non-HLA antibodies**
detection in special cases
- Transplantability Index
- Sensing events **traceability**
- **Type** of transplanted organ

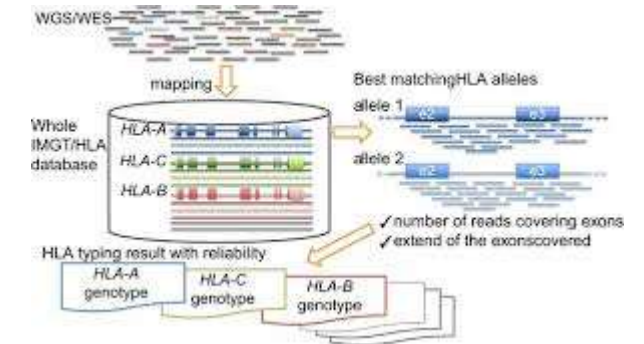
SOLUTIONS

- **INKA**
- **PNI**
- Desensitization protocols
- Post-transplant monitoring
- **Living donor**
- **Kidney- paired programs**

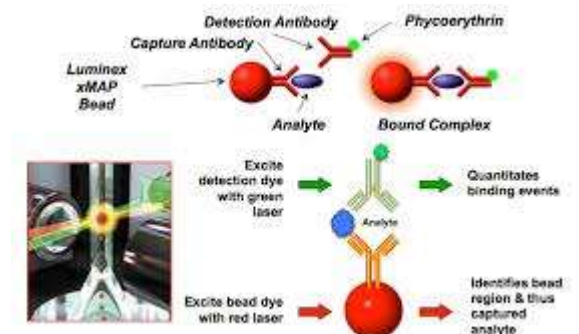
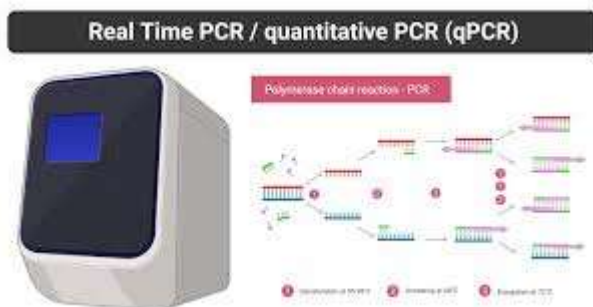


VALUTAZIONE IMMUNOLOGICA NEL TRAPIANTO DA DONATORE DECEDUTO NEL NITp

- ✓ Tipizzazione HLA del paziente ad **alta risoluzione in NGS (solo rene)**
- ✓ Screening e identificazione degli anticorpi con **Luminex**:
 - ✓ All'inserimento in lista d'attesa
 - ✓ **4 volte l'anno (rene)**, 2 con screening e 2 con SA1/2 con biglie aggiuntive
 - ✓ **1 volta l'anno (altri organi)**
 - ✓ **Dopo ogni evento immunizzante** segnalato



- ✓ Tipizzazione HLA del donatore in **Real Time PCR** con una risoluzione intermedia



**Solo riceventi 0-1 MM
e/o PRA% >80% tra i
primi 10 selezionati**



"The programme of this event has been approved by the EFMD Education Committee"

Priorità allocativa per il paziente sensibilizzato in attesa di organi salvavita

- **Anticipo NITp** opzionale
- Anticipo NITp obbligatorio
- **Urgenza** nazionale in deroga
- Urgenza di macroarea in deroga
- **Cross-match** virtuale o reale
- **Scambio** dei sieri tra i laboratori

2011: the national program for high sensitized patients (PNI)



2009: PNI 1.0

High-sensitized patients enrolled on the list for more than 10 years (MAXPRA>80%)

2014: PNI 1.2

High-sensitized patients enrolled for more than 8 years and 10 patients **with the lowest transplantability index, irrespective of waiting time on the list**

In 2017 PNI 3.0

WORKING AT PNI 4.0

Criteri di accesso al PNI 3.0

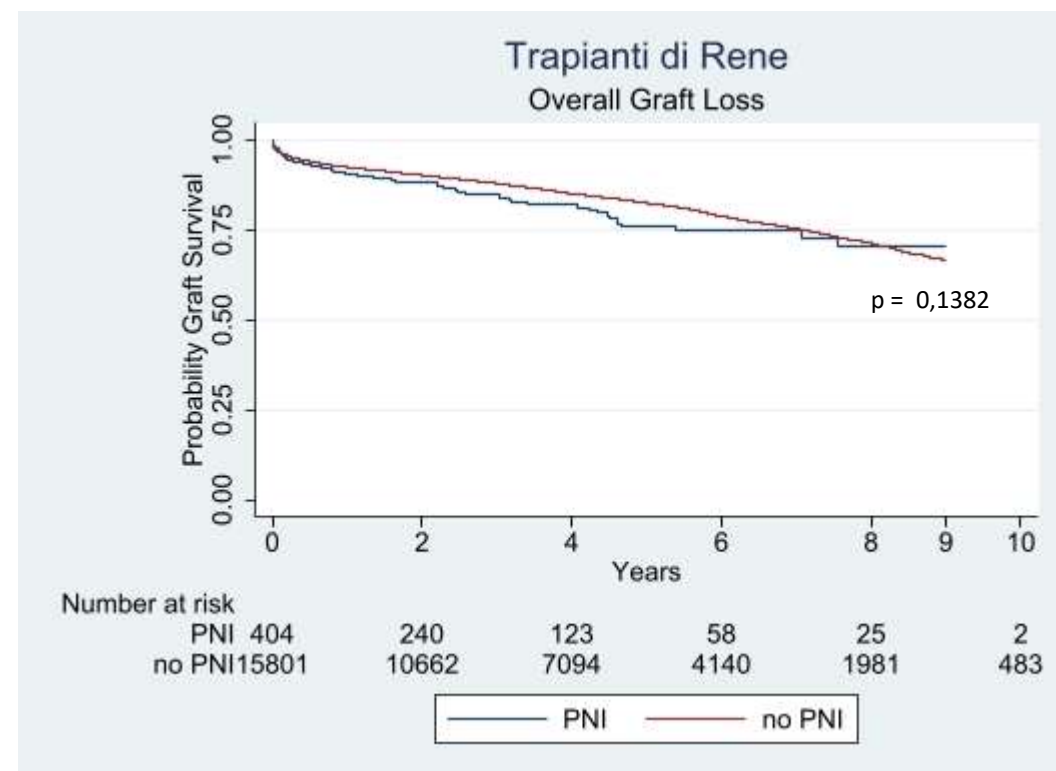
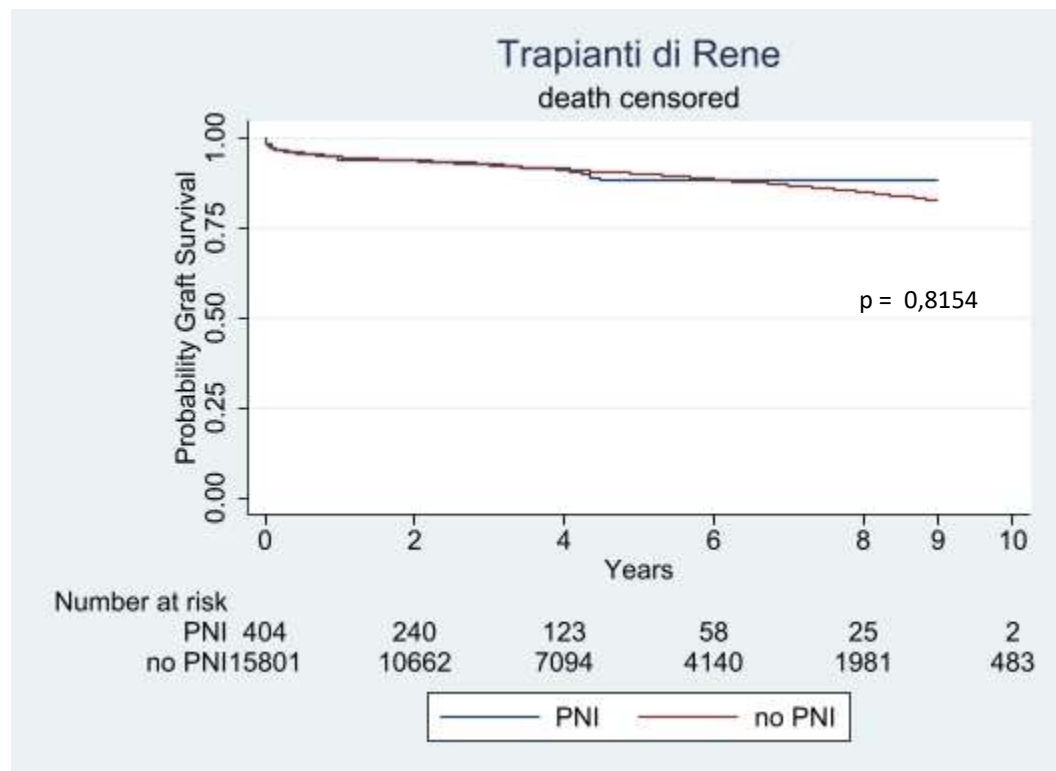
L'inserimento del malato nel PNI 3.0 richiede obbligatoriamente:

- I. Anzianità di dialisi di almeno 8 anni
- II. Soddisfacimento dei seguenti criteri immunologici:
 - cPRA massimo >90%
 - Inoltro al CNT della lista degli antigeni proibiti (referto del laboratorio di riferimento)
- III. Firma di un consenso informato specifico

Analisi della sopravvivenza trapianti dal 2011 al 2021

Adulti iscritti PNI vs non PNI

Descrizione Attività	N° Tx Adulti	Risultati						
		Sopravvivenza Organo Adulti PNI			N° Tx Adulti	Sopravvivenza Organo Adulti		
	N.	1 anno (%) [95%IC]	3 anno (%) [95%IC]	5 anno (%) [95%IC]	N.	1 anno (%) [95%IC]	3 anno (%) [95%IC]	5 anno (%) [95%IC]
Organo Death censored	404	94,1%	92,8%	88,2%	15.802	94,7%	92,5%	90,1%
		[91,7 - 95,8]	[90,0- 94,8]	[83,8 - 91,5]	95% IC	[94,4- 95,0]	[92,1- 92,9]	[89,6- 90,5]
Graft	404	90,7%	84,7%	75,8%	15.802	92,5%	88,0%	82,5%
		[87,3 - 93,3]	[80,1 - 88,1]	[69,4 - 81,1]	95% IC	[92,1 - 92,9]	[87,4 - 88,5]	[81,8 - 83,2]



PAZIENTI IN LISTA RENE nel NITp (al 31/8/2024)

	Anni Dialisi					
Classe PRA MAX	0-3	3-6	6-8	8 +	Pre-emptive	Totale
0	452	255	39	14	94	854
1 - 30	98	84	15	9	24	230
31 - 50	18	17	2	1	4	42
51 - 80	41	30	8	7	6	92
81 - 90	17	35	8	10	0	70
91 - 99	22	38	13	25	4	102
100	32	58	41	85	1	217
Totale	680	517	126	151	133	1.607

Napoli, 10/12 ottobre 2024

Come allargare la finestra di trapiantabilità? Strategie di de-listing anticorpale

- Valore di **MFI**
- **Persistenza** nel tempo
- **Coerenza** con gli stimoli immunologici pregressi
- Capacità **citotossica**
- Risposta ai trattamenti di **desensibilizzazione**
- **Classe e locus** anticorpale
- Effetto della **diluizione** del siero
-



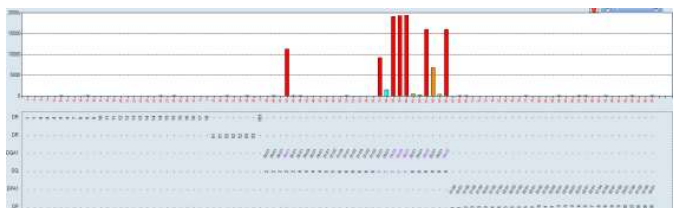
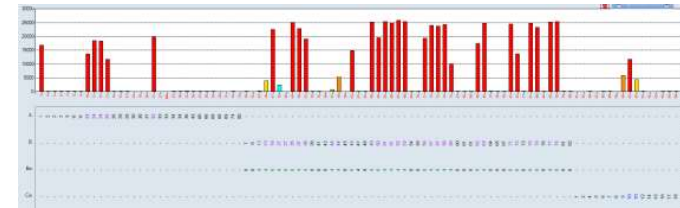


Protocollo C1q NITp (rene)

- pazienti in lista trapianto rene immunizzati **con o senza criteri di accesso al PNI**
- condizione ritenuta **“critica”** dai curanti
- informativa e **consenso** di partecipazione al protocollo
- identificazione degli Ab anti-HLA **C1q positivi**
- cross-match prospettico in **CDC negativo**

Sottoposti a tx **18 PAZIENTI (15 nel PNI)** in 10 anni,
100% di graft ad oggi funzionanti

4 pazienti attualmente in valutazione (**tutti nel PNI**)



Pazienti TRAPIANTATI ED IN VALUTAZIONE studio C1Q rene

PAZIENTE	CTX	TRAPIANTO	PNI	FUNZIONE GRAFT
CS	MI-ICP	2014	SI	SI
CA	MI-ICP	2014	SI	SI
TV	MI-POL	2015	SI	SI
TR	MI-POL	2017	SI	SI
ME	MI-POL	2018	SI	SI
FC	MI-POL	2018	SI	SI
CG	MI-POL	2019	NO	SI
ARM	MI-POL	2021	SI	SI
DPC	MI-POL	2021	SI	SI
PA	MI-POL	2021	NO	SI
AG	PD	2022	SI	SI
MF	MI-ICP	2023	SI	SI
NC	MI-ICP	2024	SI	SI
DMG	PD	2023	SI	SI
OD	PD	2023	SI	SI
PG	PD	2023	SI	SI
SA	PD	2024	SI	SI
RF	PD	2023	NO	SI
PG	GE	NO	SI	
LF	GE-GASL	NO	SI	
RM	MI-POL	NO	SI	
SA	MI-NIG	NO	SI	

Caso 1:

paziente 51aa, B+, in lista per 2°tx da 5 anni.

HLA paziente:

A*02,*29;B*07,*08;C*07,*12;DRB1*15;

DQA1*01;DQB1*05,*06;DPB1*02,*14

URG. NAZ., desensibilizzato con Rituximab, poi PNI.

PROFILO immunologico PRE TX (condiviso con il ctx): nel PNI sono proibiti solo gli antigeni contro cui sono presenti Abs anti-HLA C1q e MM da prec. tx.

HLA donatore:

A*11,*31;B*45,*55;C*06,*09;DRB1*04,*14,*14;DQA1*01,*03;DQB1*05,*08;DPB1*04,*104

anti A11 (MFI=11.785)

anti B45 (MFI=1.250)

anti Cw9 (MFI=15.138)

anti DQ8 (MFI=17.181)

con test standard, **C1q negativi**.

CDC XM T e B negativo

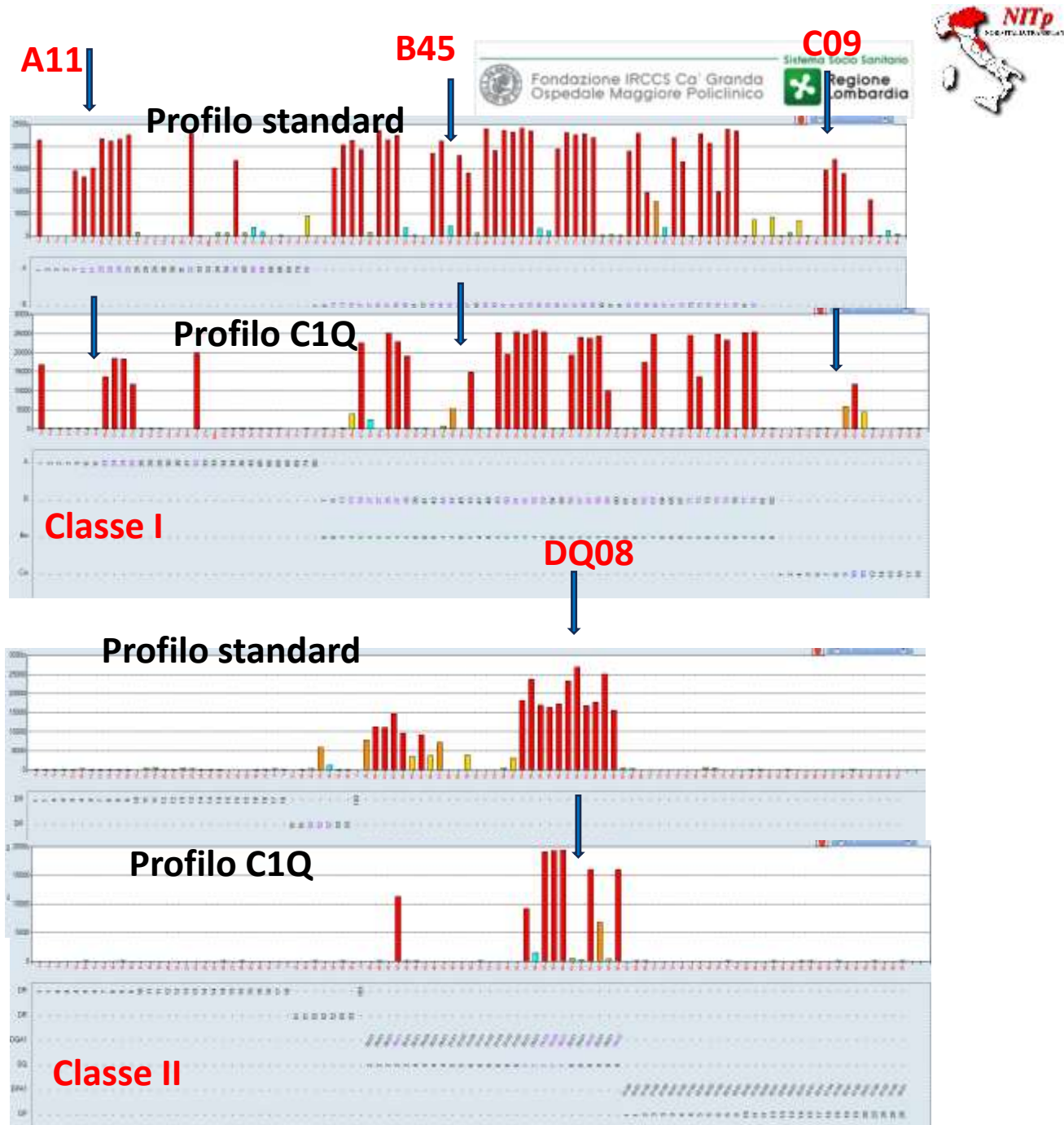
Tx il 15/07/2017

Ultimo FUP del 15/09/2024

Creatinina: 1,3 mg/dL

Proteinuria assente

No segni di rigetto



Caso 2:

paziente 25aa, 0+, in lista per 2°tx da 3 anni.

HLA paziente:

A*02,*29;B*44;C*01,*16;DRB1*01,*14;

DQA1*01,*05;DQB1*05,*03:01;DPB1*04

URG. NAZ., poi PNI per esaurimento accessi vascolari.

PROFILO immunologico PRE TX (condiviso con il ctx):
nel PNI sono proibiti solo gli antigeni contro cui sono
presenti Abs anti-HLA C1q e MM da prec. tx.

HLA donatore:

A*02*11;B*18,*35;C*04,*07;DRB1*01,*11;

DQA1*01,*05;DQB1*05,*03:01;DPB1*04,*13

anti B18 (MFI=3.087)

anti B35 (MFI=5.415)

anti Cw4 (MFI=1.832)

anti DP13 (MFI=2.602)

con test standard, C1q negativi.

CDC XM T e B negativo

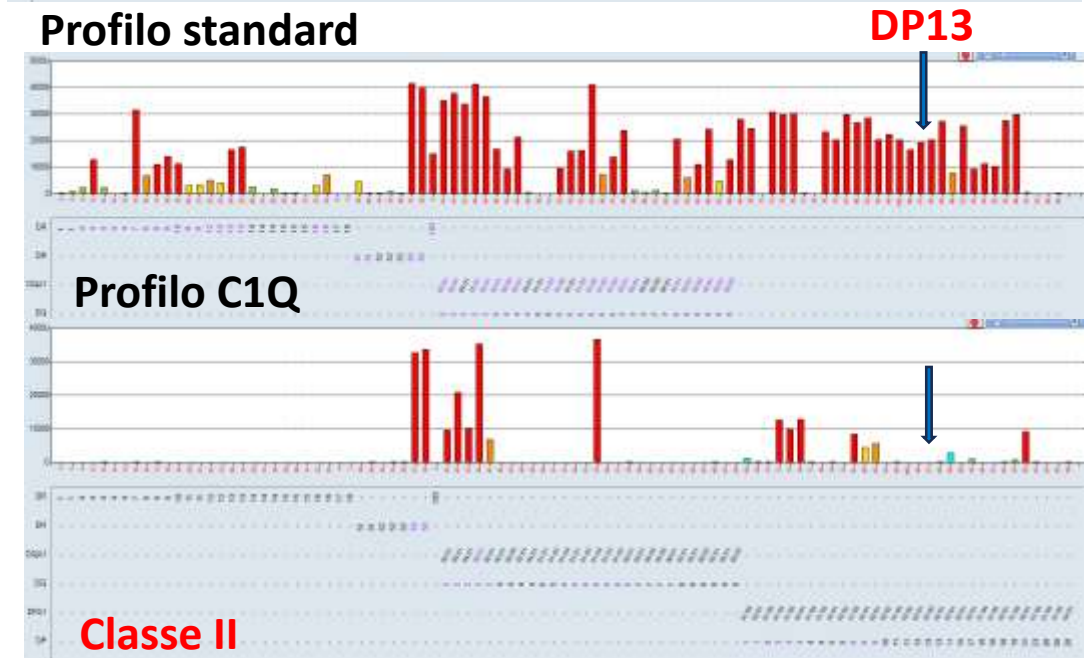
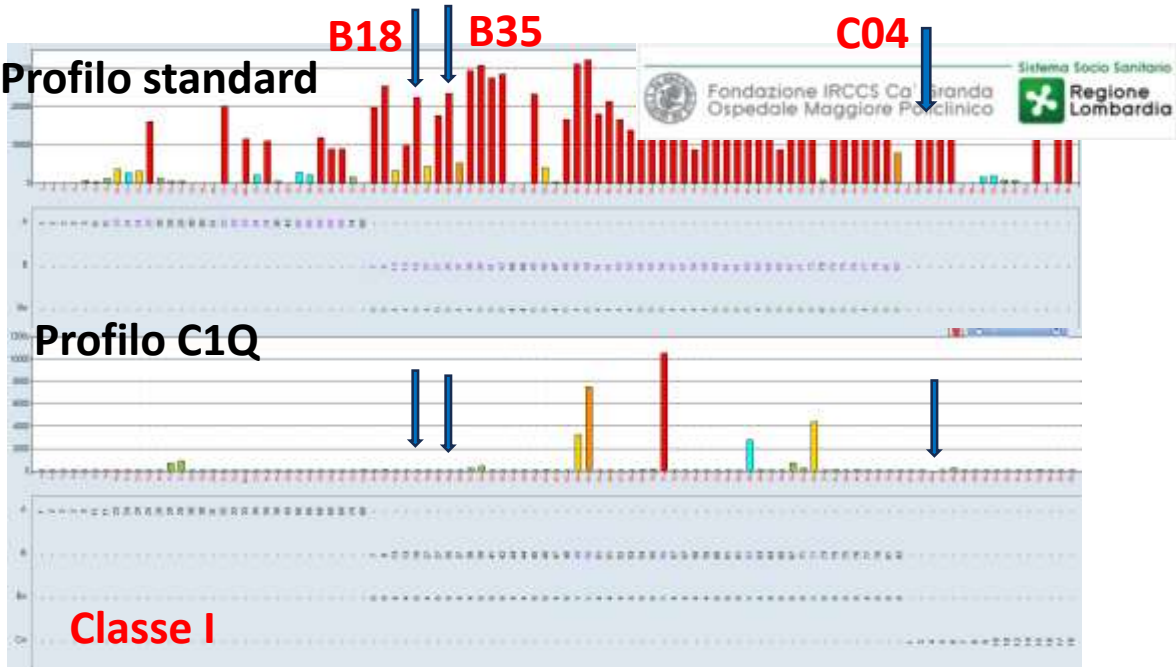
Tx il 11/02/2021

Ultimo FUP del 27/09/2024

Creatinina: 1,4 mg/dL

Proteinuria assente

No segni di rigetto



Pazienti TRAPIANTATI C1Q extra-renale

PAZIENTE	CTX	ORGANO	TRAPIANTO	FUNZIONE GRAFT
LI	UDINE	CUORE	2022	SI
BB	BG	CUORE	2023	SI
ZS	BG	CUORE	2024	Non ottimale
YIA	MI-POL	POLMONE	2024	SI
DX	MI-NIG	FEGATO-RENE	2023	SI
RIFR	MI-NIG	CUORE	2022	SI



Caso 1: LI - Trapianto di cuore – 62 anni, M, emergenza nazionale

HLA donatore: A2,32; B18,51; DRB1 10,11;
DQB1 7,5;

anti DQ 7 (**MFI=19.722**) siero pretrapianto
con test standard, **C1q negativo**.

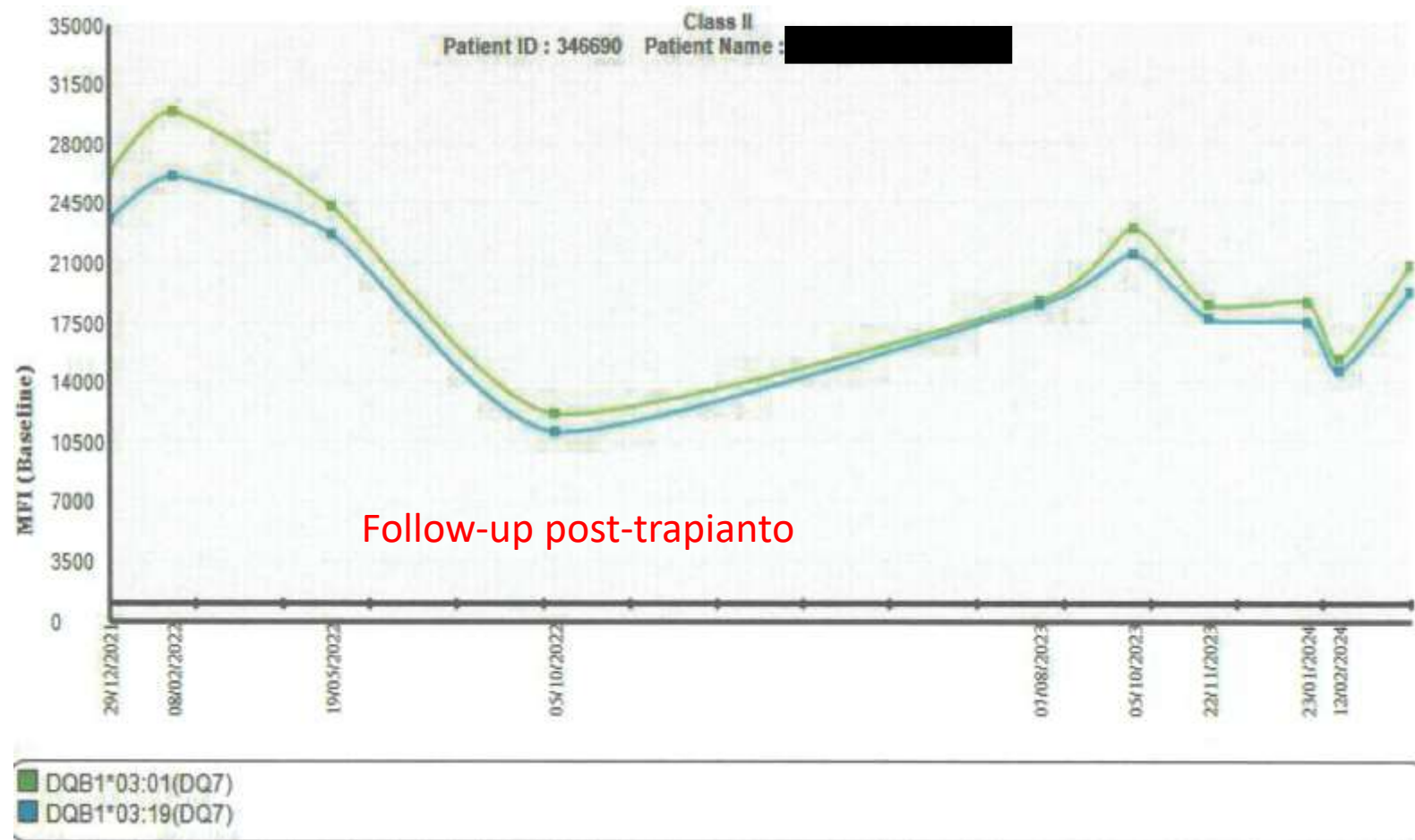
CDC XM T e B negativo

Tx il 28/09/2022

Ripetuti rigetti cellulari durante il primo anno trattati con
terapia cortisonica

A fine 2023, **cicli di fotoferesi** prima ogni 2 settimane e poi
mensili con risoluzione del problema rigetto

Da 1 settimana **sospeso completamente steroide**, in
programma altre **2 fotoferesi mensili**, tra 3 mesi BEM di
controllo, se negativa si sospende fotoferesi.



Classe II test standard



Caso 2: RIFR

Trapianto di cuore – 17 anni, F, emergenza nazionale

HLA donatore: A2,32; B7,51; DRB1 11,15; DQB1 5,7

basale pre-trapianto **dopo desensibilizzazione**
(test standard – C1Q):

anti A2 (MFI=15.335 – 1.866)

anti A32 (MFI=18.045 – 2.259)

anti B7 (MFI=7.021 - neg)

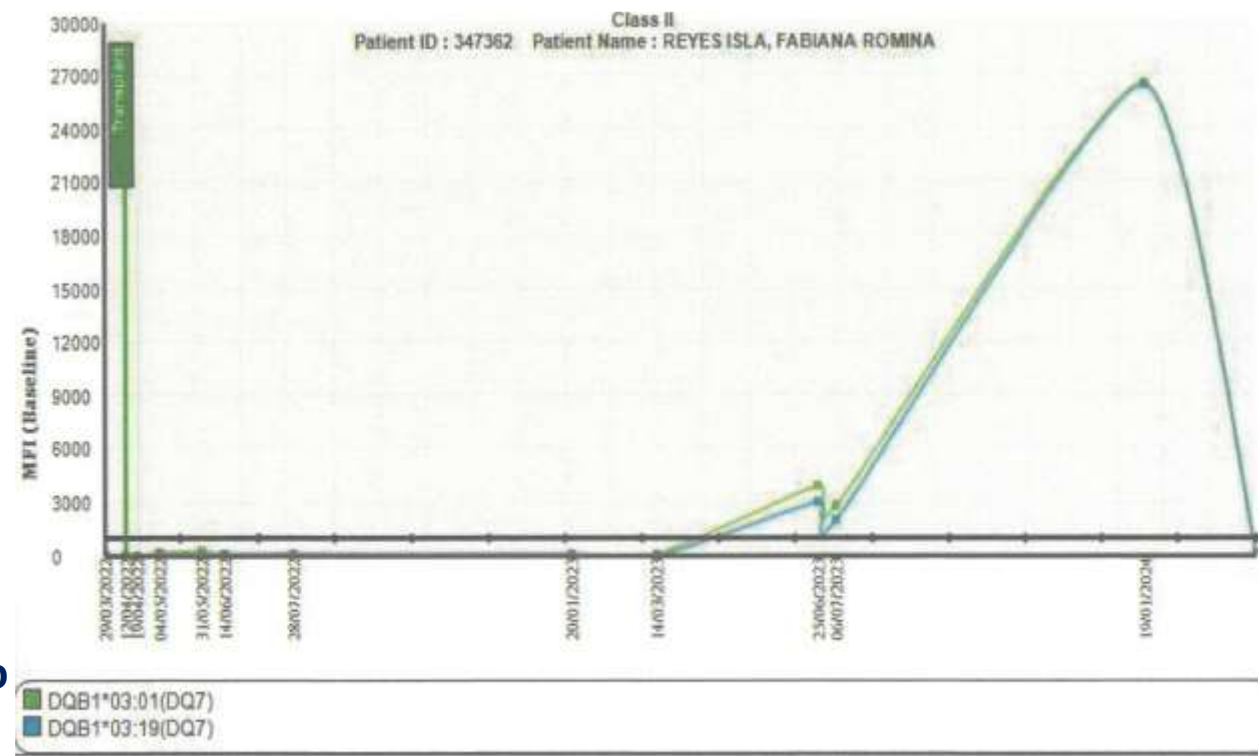
anti B51 (MFI=7.372 - neg)

CDC XM T e B positive (retrospettivo)

Tx il 12/04/2022

Nel gennaio 2024 compare un **DSA anti-DQ7 de novo**
C1Q positivo ad alto MFI (>20.000), poi rimosso

Ultimo FUP del 15/09/2024



Classe II test C1q



Caso 3: YI, F Trapianto di polmone – 41 anni, emergenza nazionale

HLA donatore: A2; B62,49; DRB1 11,14; DQB1 5,7

basale pre-trapianto
(test standard – C1Q):

anti B62 (MFI=4.380 - neg)

anti B49 (MFI=4.102 - neg)

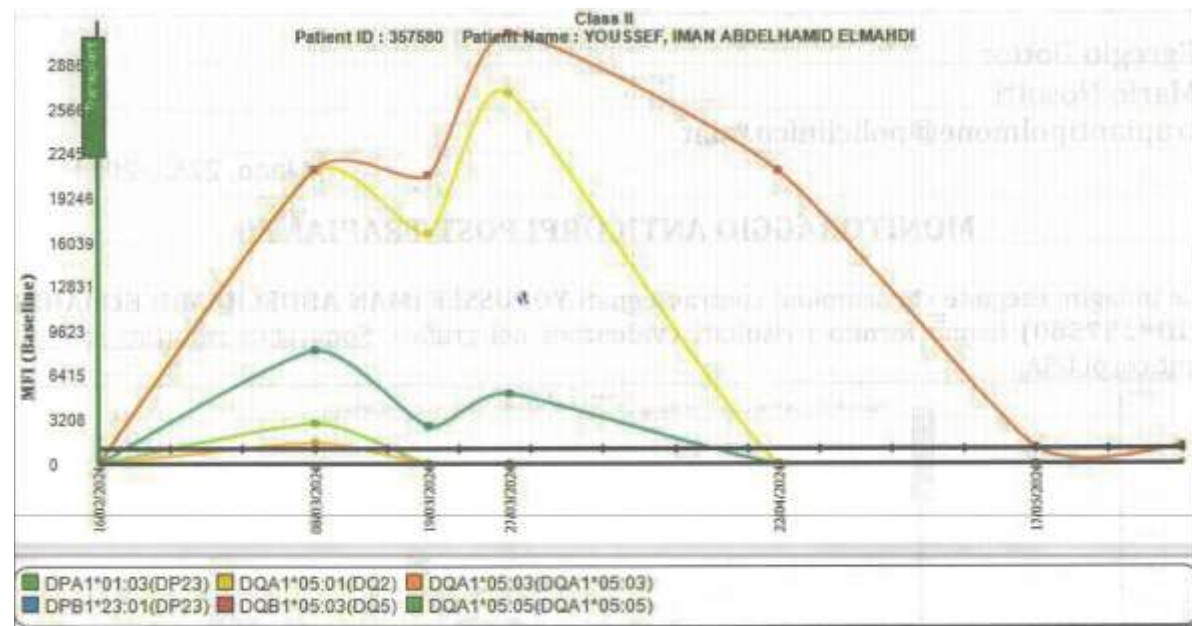
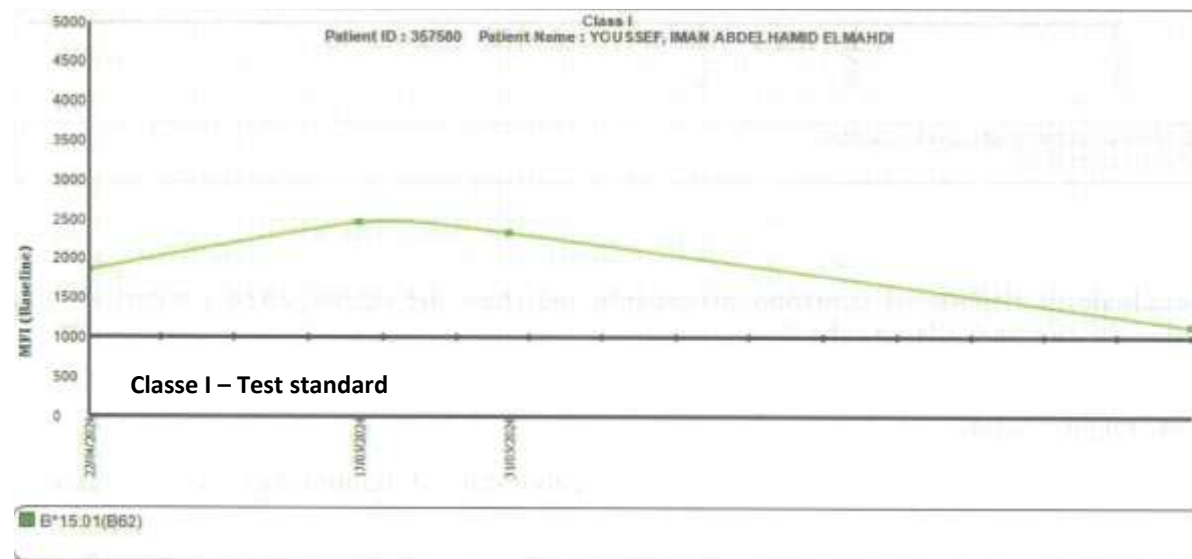
anti DRB1 14 (MFI=9.339 - neg)

CDC XM T e B negativo

Tx il 16/02/2024

Compare ad un mese post-trapianto un **anti-DQ 5 ad alto MFI (De Novo) (>20.000)**, successivamente
rimosso

Ultimo FUP del 4/09/2024, **ottima funzione d'organo**



Classe II test C1q



Caso 4: dx

Trapianto COMBINATO fegato-rene – 58 anni, F

HLA donatore: A1,2; B7,39; DRB1 11; DQB1 7;

Desensibilizzata con plasmaferesi, IgG alte dosi, rituximab

basale pre-trapianto
(test standard – **C1Q**):

anti A1 (MFI=**1.877** - neg)

anti A2 (MFI=**11.615** - neg)

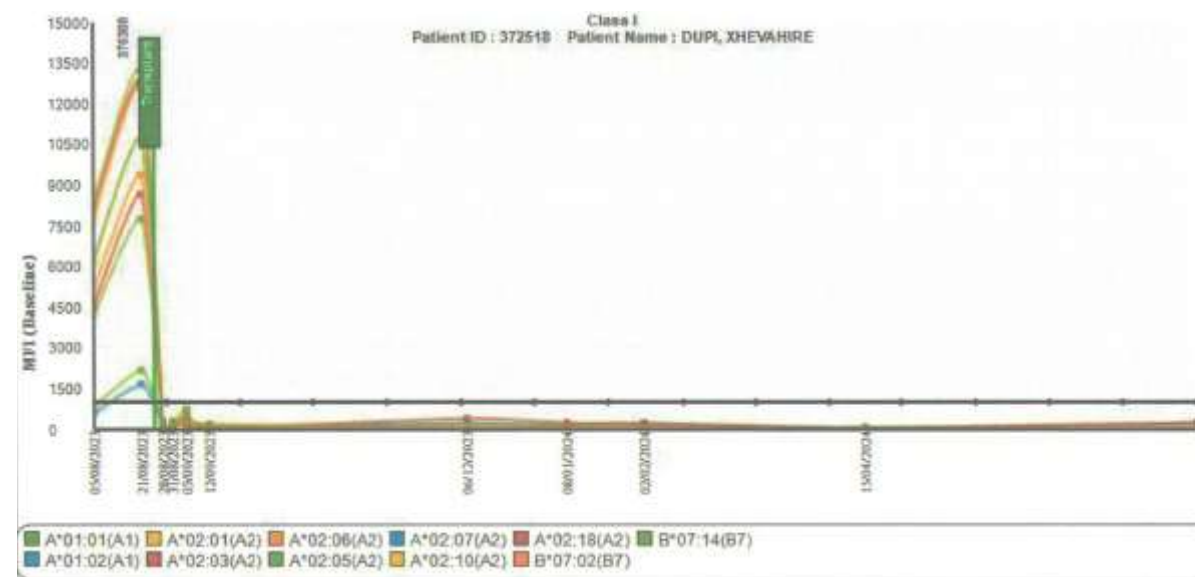
anti B7 (MFI=**8.536** - neg)

CDC XM T e B negativo

Tx il 24/08/2023

Completa scomparsa dei DSA nel post-trapianto

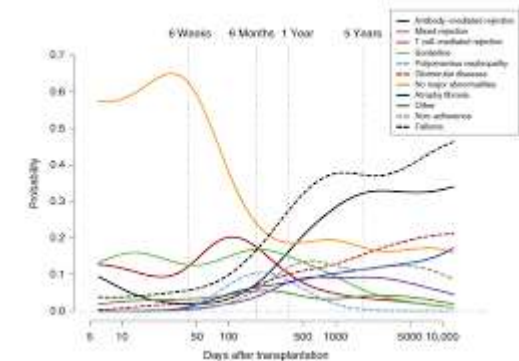
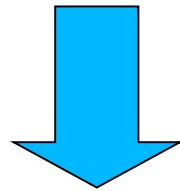
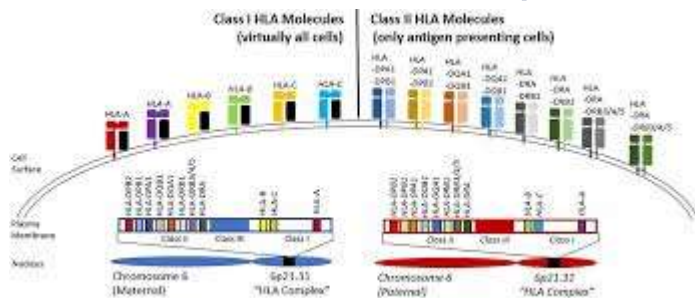
Ultimo FUP del 4/09/2024, ottima funzione d'organo,
Creatininemia 1,02 mg/dl



DESENSITIZATION

The aim is to overcome immunological barriers to transplant by removing **anti-HLA or ABO antibodies**, lowering their production or limiting their cytotoxic effect:

- **Transforming a positive to negative** T/B complement-dependent cytotoxic or flow-cytometric crossmatch
- **Lowering detectable donor-specific** anti-HLA antibody on multiplex bead assay (Luminex)



**Different impact on timing in
living or deceased donors programs**

Desensitization strategies

- Low- or high dose intravenous immunoglobulin (IVIg)
- Plasma exchange (PLEX)
- Rituximab
- Immunoabsorption
- Bortezomib
- Eculizumab
- Tocilizumab
- **Imlifidase**





Pazienti arruolati (trapiantati ed in valutazione) studio Imlifidase

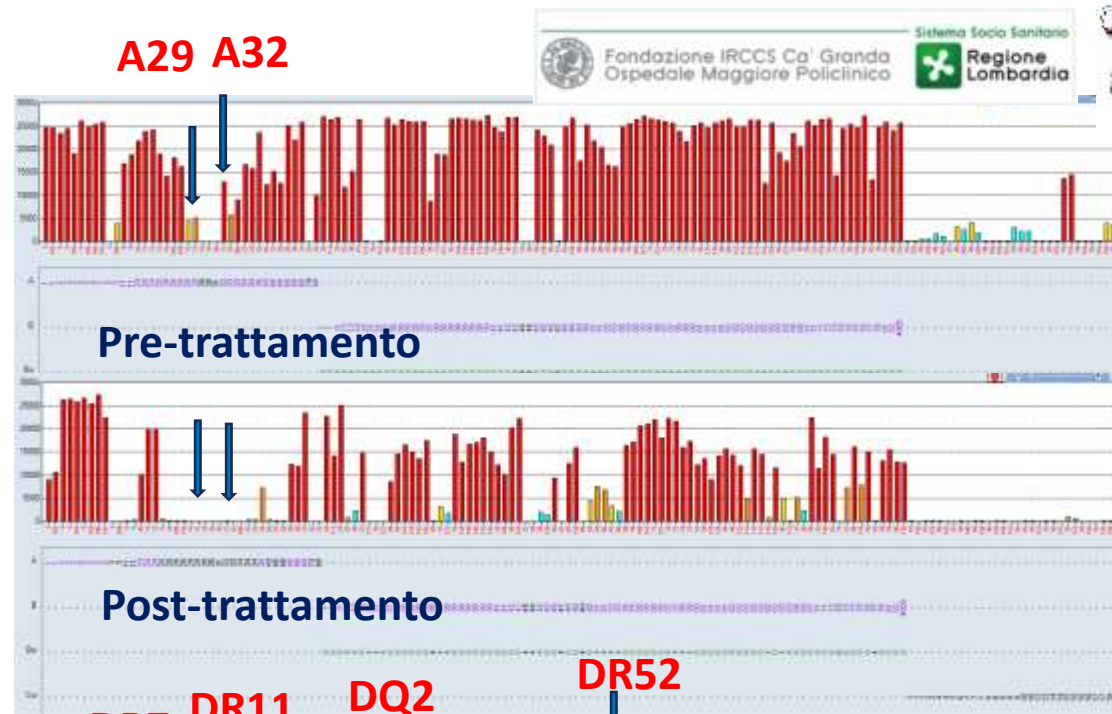
PAZIENTE	CTX	TRAPIANTATO	FARMACO	Graft funzionante
MM	PD	SI	SI	SI (eculizumab)
AR	PD	SI	SI	SI
ZC	PD	SI	SI	SI
DS	PD	NO		
FC	PD	NO		
RF	PD	NO		
AE	HSR	NO		
RR	HSR	NO		
DDA	HSR	NO		



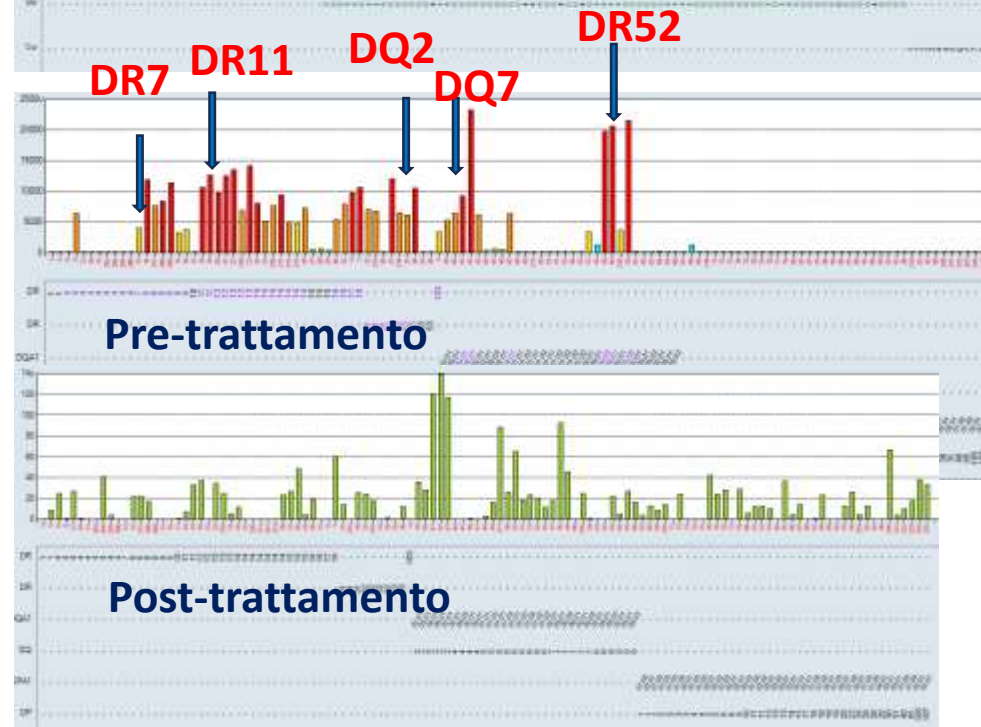
Imlifidase, #1 tx 01/11/2022

- FEMMINA, MM
- 1 GRAVIDANZA
- politrasfusa
- 1 prec TX
- HLA A*03,*31; B*27:05,*44; C*01,*05;
DRB1*01,*04; DQB1*05,03:02; DPB1*04,*17
- cPRA=100% Classe I e II
- DESENSIBILIZZATA 2016, NON RESPONSIVA
- MM donatore 4 (2 locus A, 2 locus DR)
- DSA IgG test standard (**C1Q neg**)
 - A*29:02 MFI – **4.771**
 - A*32:01 MFI – **12.883**
 - DRB1*07:01 MFI – **4.072**
 - DRB1*11:03 MFI – **11.636**
 - DR52 MFI – **8.801**
 - DQ2 MFI – **10.079**
 - DQ7 MFI – **11.704**
- NDSA IgG test C1q
- **CDC XM Tneg/Bneg**

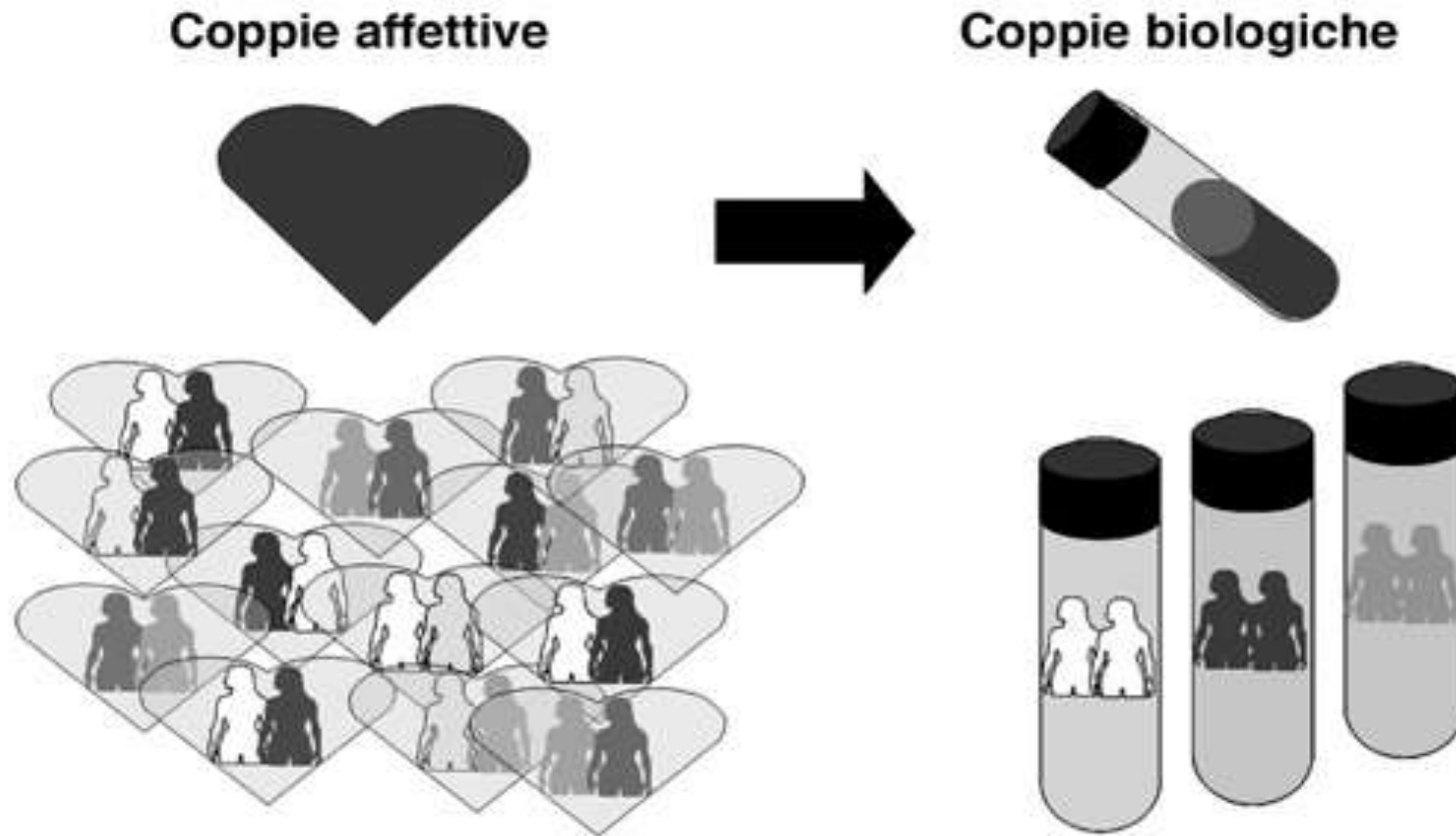
Classe I



Classe II



Kidney paired donation program

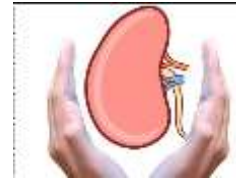


Immunologically compatible pairs **substitute** incompatible familiar or emotionally related pairs

Chains can be generated by **altruistic or deceased donors**

Kidney Paired Donation

Chains from deceased donors



years	Deceased Donors	Utilized Pairs	Transplants
2018	5	9	14
2019	4	8	12
2020	2	3	5
2021	3	6	9
2022	6	11	17
2023	6	8	14
TOT	26	45	71

Chains from altruistic donors

years	Altruistic donors	Utilized pairs	Transplants
2015	1	5	6
2016	2	8	10
2017	2	3	5
2018	2	2	3
2019	1	1	2
TOT	8	19	26

TRAPIANTI CROSS-OVER
INTERNAZIONALE

n. 3 coppie

n. 3 trapianti

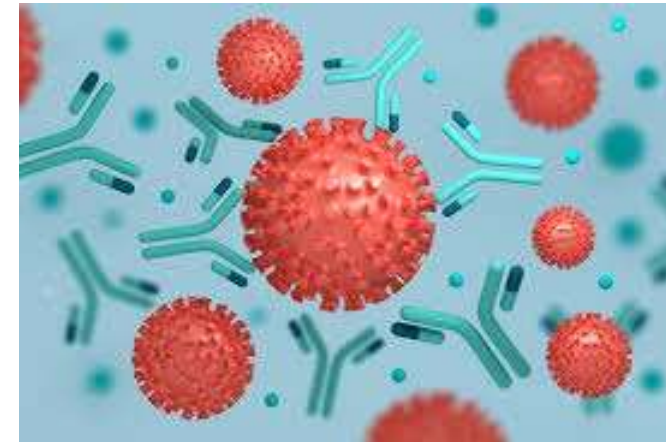
2018 - 31.12.2022

* 23.03.2023 : Match Run con Spagna-Italia -
Portogallo



Post-transplant setting

- **Antibody-mediated rejection** is the leading cause of kidney allograft loss in the long run
- The role of **pre-transplant** donor specific antibodies (**DSA**) on kidney graft outcome is well established



- In previously non-sensitized recipients, **post-transplant DSA occurrence is associated to poorer long-term transplant results**
- **Post-transplant DSA early identification may consent the adoption of pre-emptive strategies to prevent the chronic antibody-associated damage**

THE FUTURE

<http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html>



- Known HLA alleles are more than 12.000
- Known HLA proteins are less than 10.000
- At present, Luminex beads for antibody screening are less than 300

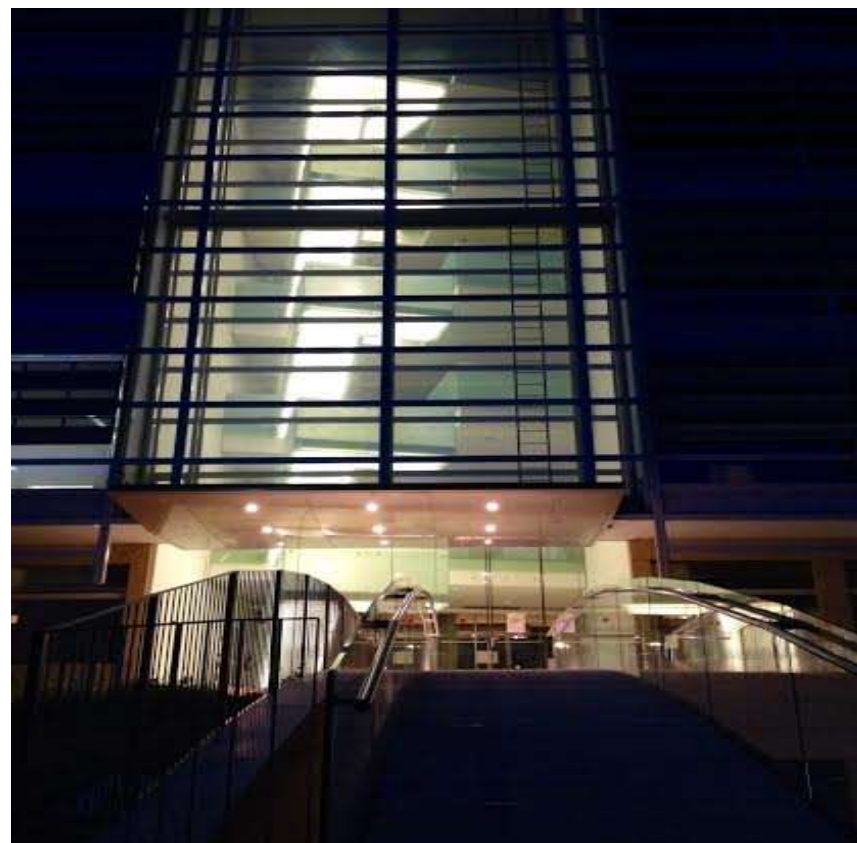
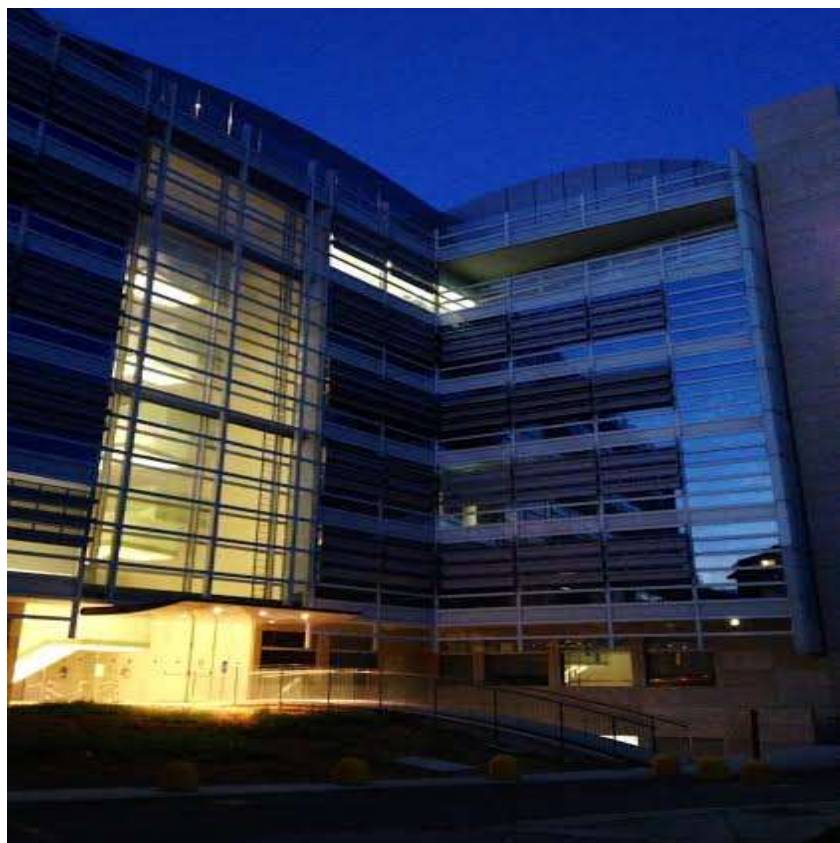
WHAT CAN THE TRANSPLANT MEANING AND THE MATCHING ROLE OF ALL NEW ALLELES POSSIBLY BE?

CONCLUSIONI

- I pazienti con elevato grado di immunizzazione hanno una **ridotta probabilità di accesso al trapianto e risultati a distanza meno buoni** rispetto ai pazienti non immunizzati o con grado di immunizzazione non elevato
- Le strategie di approccio a tali pazienti sono mirate da un lato ad **allargare la finestra di trapiantabilità senza pregiudicare l'outcome** a lungo termine
- Per incrementare le probabilità di trapianto di tutti i pazienti è necessario **ampliare il pool dei donatori**
- Nuove **strategie di valutazione** degli anticorpi anti-HLA e nuovi approcci di **desensibilizzazione** potrebbero offrire nuove prospettive di trapianto in questi pazienti
- Per gli organi salvavita vanno previste regole di **priorità allocativa**



GRAZIE!



Elena Longhi
Viviana Sioli
Miriam Ramondetta
Alejandro Espadas
Francesca Drago
Vittoria Caporale
Alessia Comino
Augusto Tagliamacco
Marco Guarene
Carolina Radaelli
Grando Serena

Caterina Brambilla
Nicoletta Cagni
Mara Tivelli
Annalisa Innocente
Michela Grassi
Mario Macchiagodena
Barbara Speringo
Denise Bertola
Nemanja Suvajac
Ludovica Chidichimo
Ermenenziana Soccio
Sara Capogreco

Tullia M. De Feo
Daniele Vincenti
Stefana Gavazova
Cristina Robbiano
Chiara Scalamogna
Maria Rossi
Caterina Colico

Antonio Longobardi
Nicoletta Troni
Andrea Fiorattini
Nicolina Dell'Orefice
Elisa Pesce
Nailya Arifulova
Elena Raguseo

Roberto Balarini
Rosanna Torelli

Annamaria Orler
Gilda Rendine
Elena Caramia