

# 50 Jahre Transplantationszentrum Freiburg i.Brsg.

20 Jahre Workshop Hinterzarten



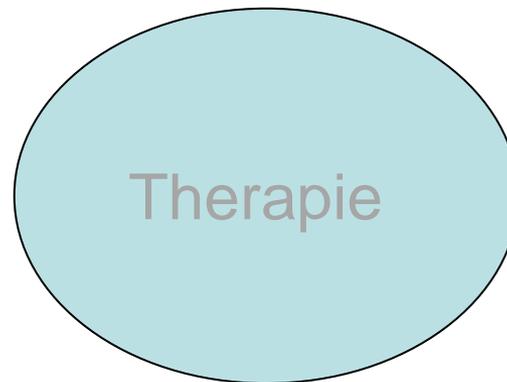
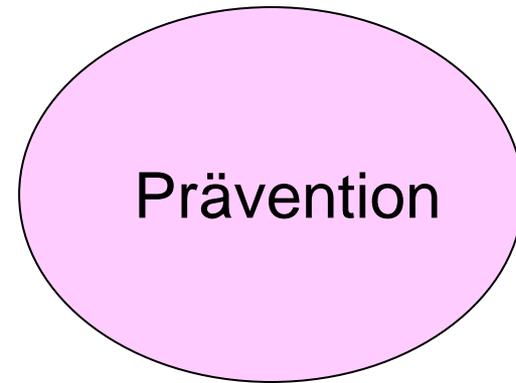
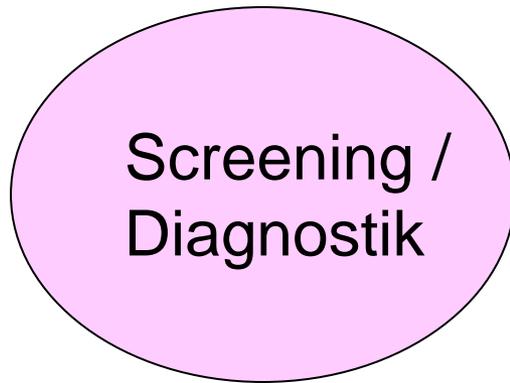
# Humorale Abstossung (ABMR) Wo stehen wir heute?

...einige Aspekte

M. Dickenmann  
Basel

---

# ABMR



# Diagnostik

# Goldstandard = Biopsie

- Indikations Biopsie bei Dysfunktion oder fehlender Funktionsaufnahme
- Protokoll Biopsien

# BANFF Definition ABMR

Histologie (g/ptc/v) akut oder chronisch

+

AK-AG Interaktion im Endothel (C4d +)  
(Gen Transcription des Endothelschadens)

+

Zirkulierende DSA

# Soweit so gut, aber, wenn....

- DSA + C4d, **Histologie negativ**
- Histologie + C4d, **DSA negativ: «suspicious for»**
- Histologie + DSA, **C4d negativ**

# C4d Nachweis

- Akute ABMR:                      Negativ in ~20%
- Subakute ABMR:                Negativ in ~50%
- Chronische ABMR:              Negativ in ~60%

→ C4d Nachweis nicht zwingend erforderlich!

Received: 1 July 2018

Revised: 19 July 2018

Accepted: 20 July 2018

---

DOI: 10.1111/ajt.15033

**EDITORIAL**

AJT

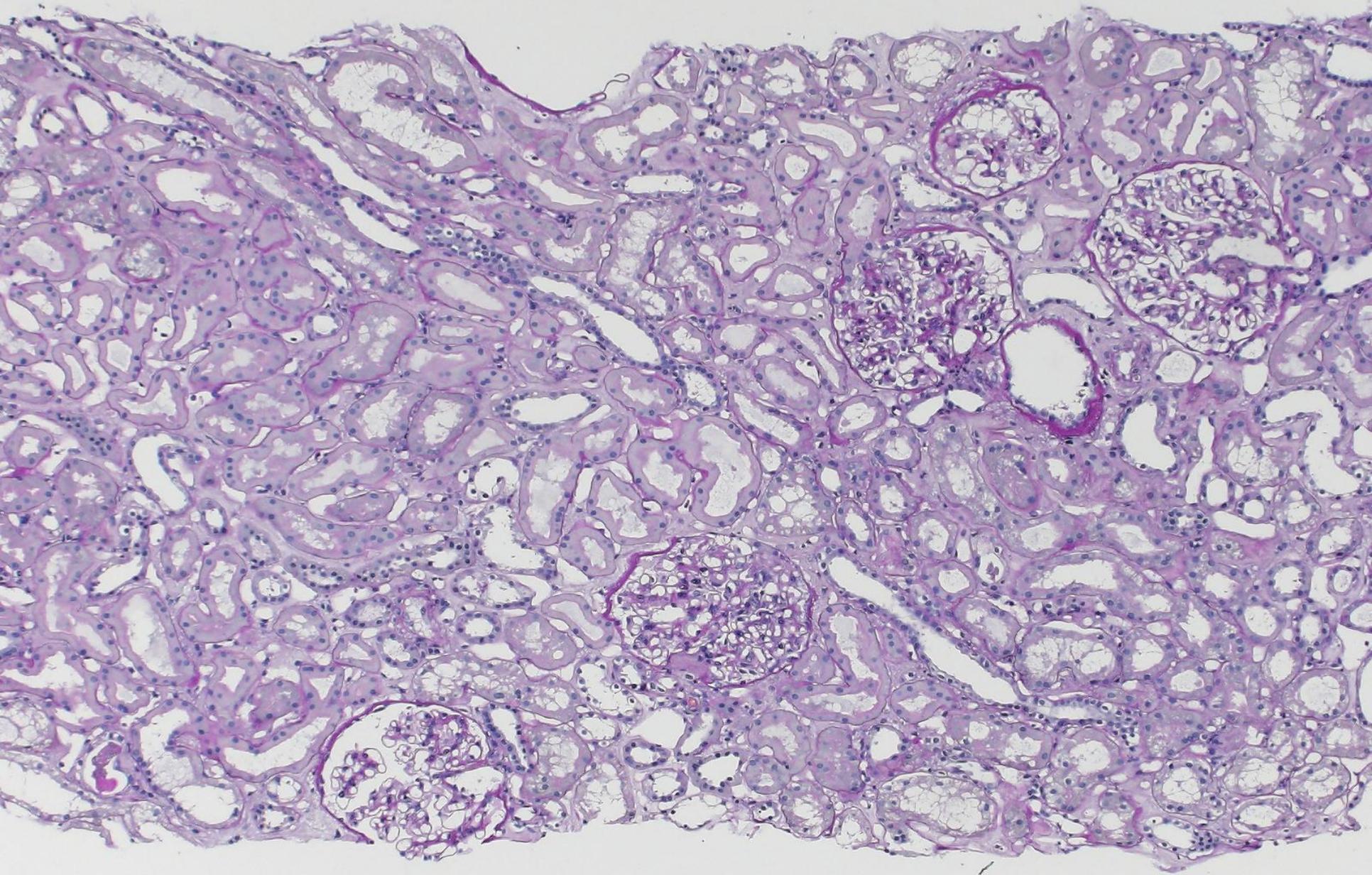
# The Banff schema for antibody-mediated rejection: Lost in translation?

Roslyn B. Mannon

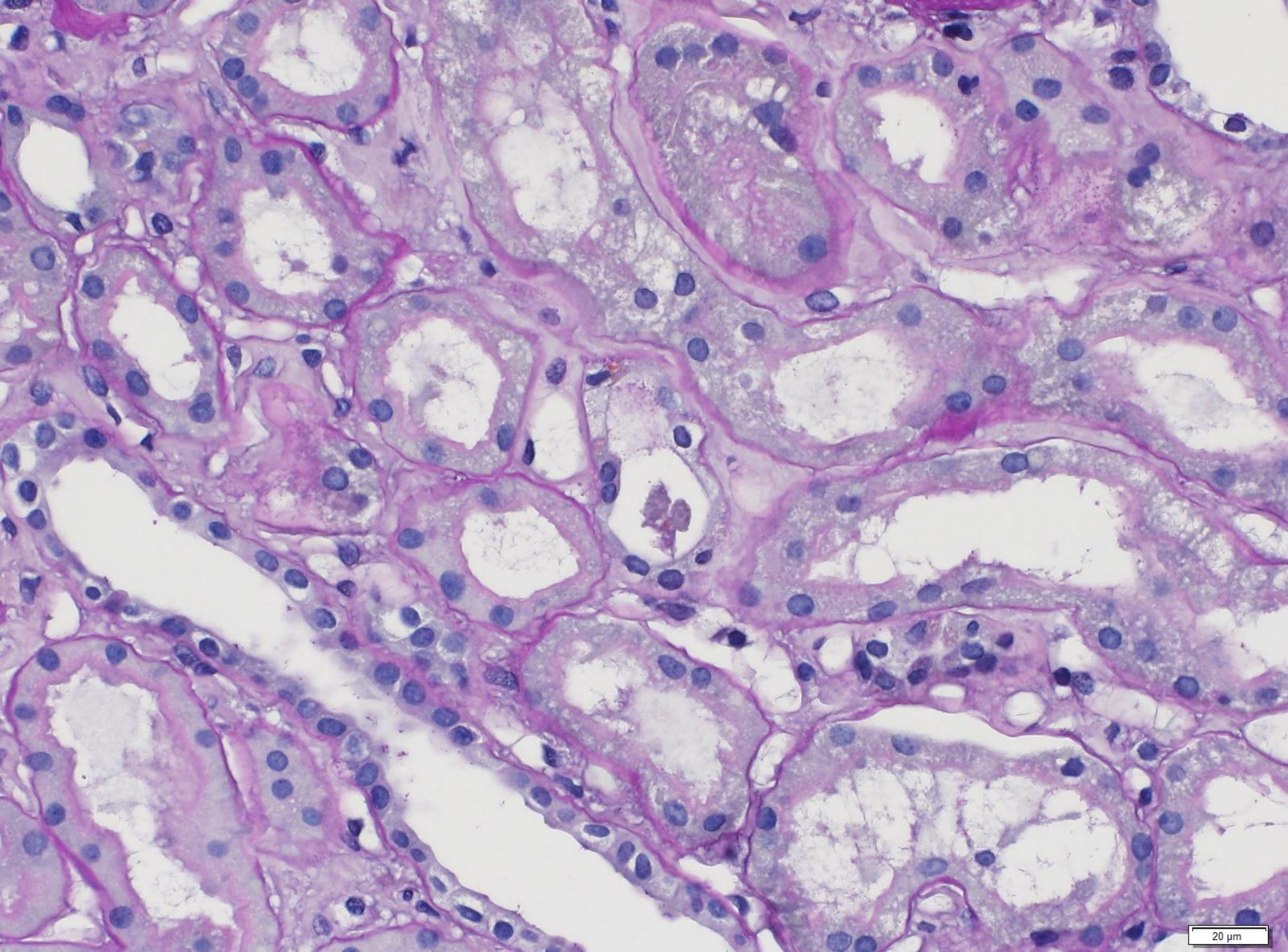
*Division of Nephrology, Department of Medicine, University of Alabama  
at Birmingham, Birmingham, AL, USA*

# Unsere Strategie

- Entscheidend ist Histologie (g/ptc/v)
- DSA + C4d<sup>+</sup> fakultativ



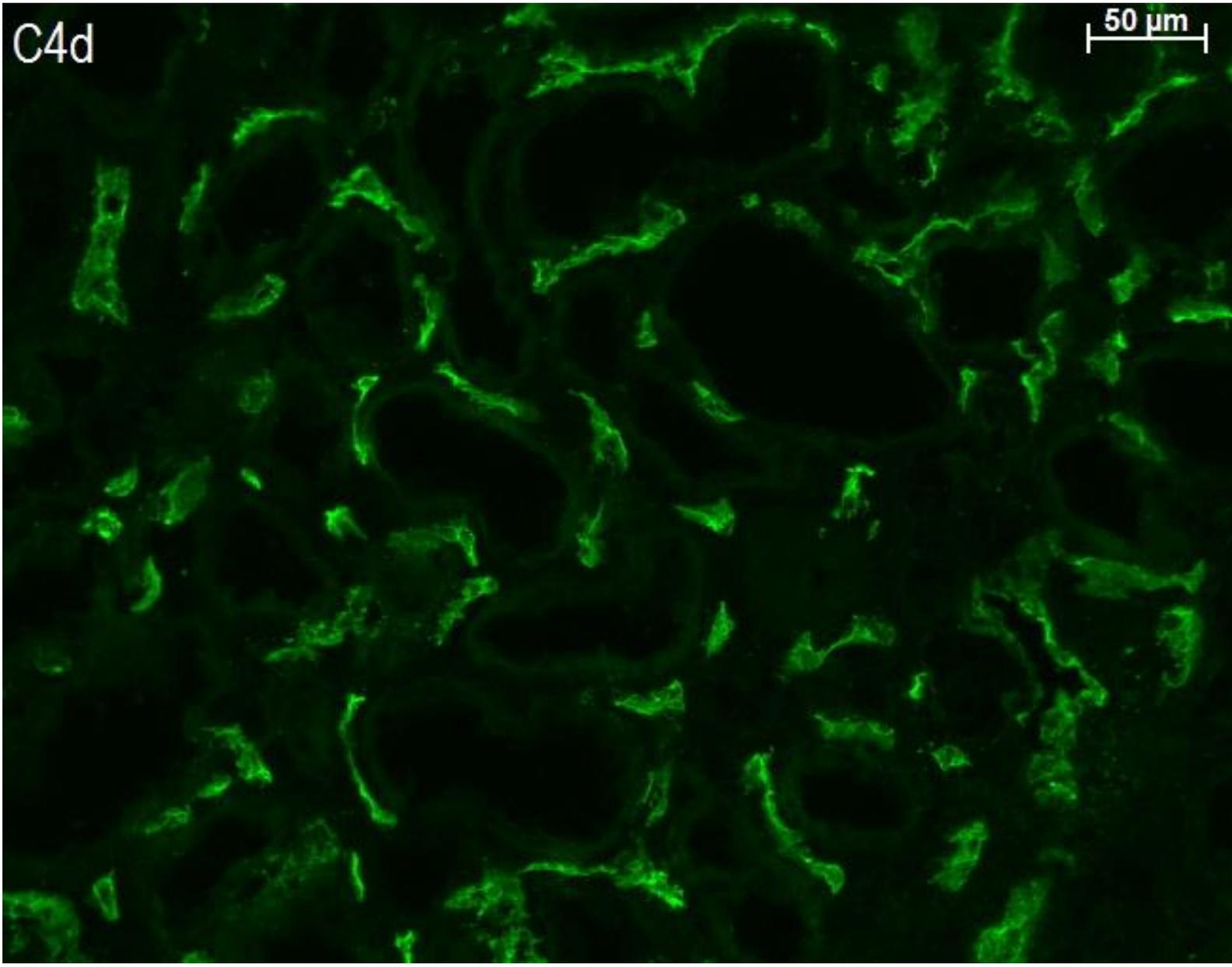
100  $\mu$ m



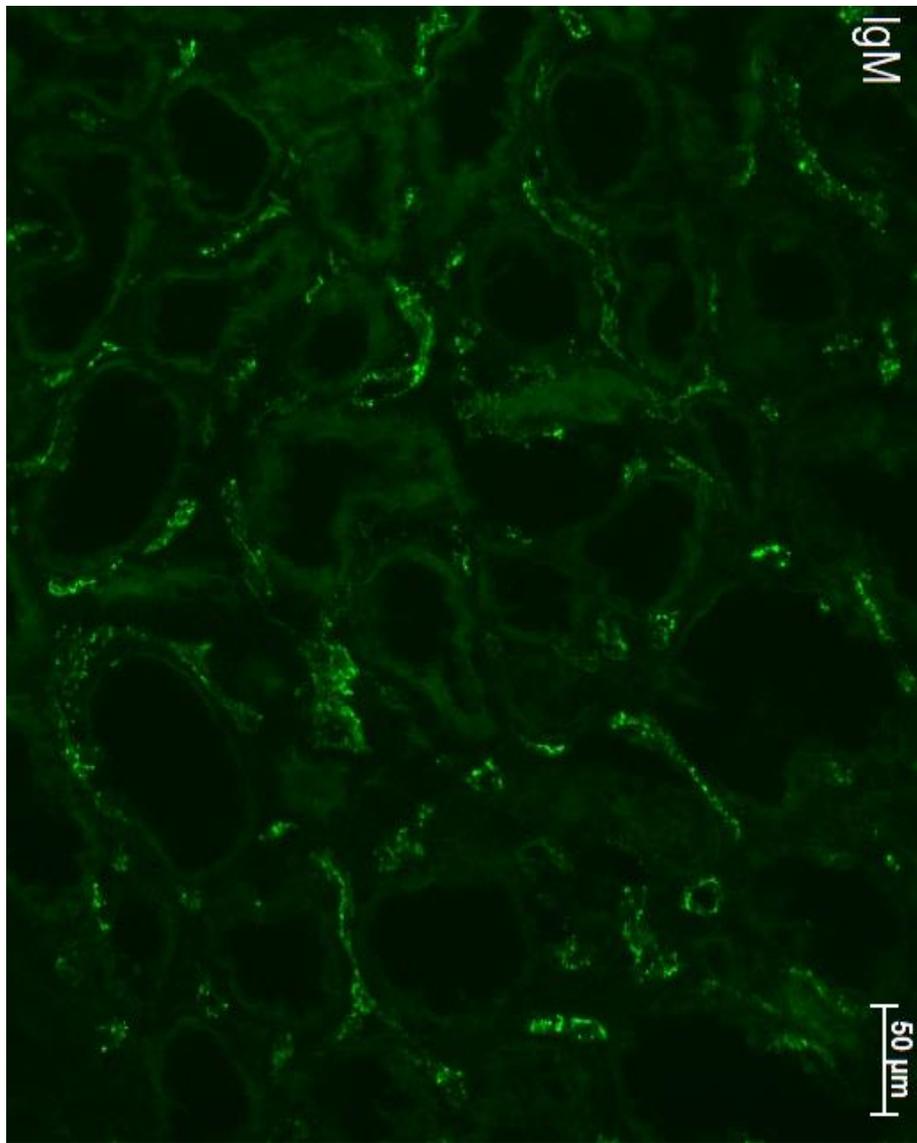
20  $\mu$ m

C4d

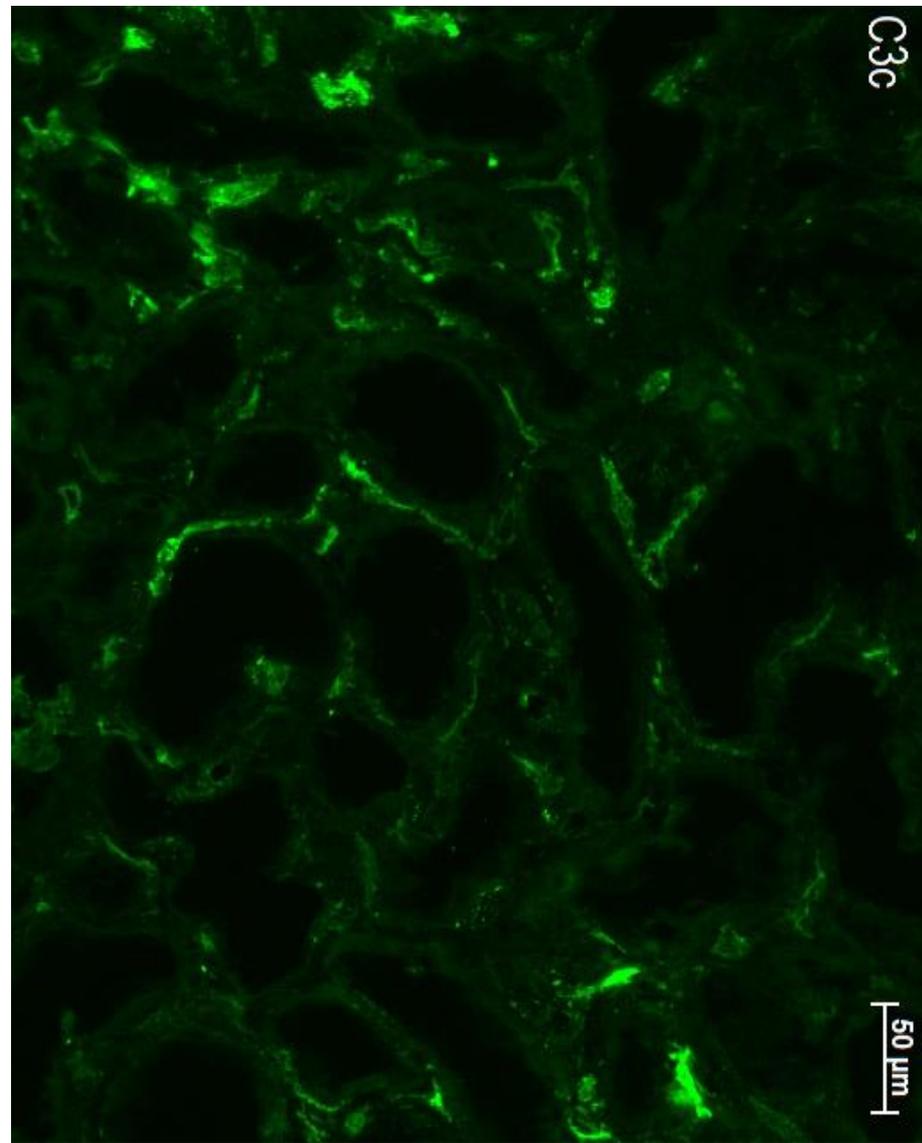
50  $\mu\text{m}$



IgM



C3



# ABO incompatible Nierentransplantation

- Banff Lesion Scores:  
Adequate, t0, i0, ti0, ptc0, v0, cv0, g0, cg0, mm0, ci0, ct0, ah2, aah0, C4d3.
- Nierentransplantat (Biopsie):  
Humorale Abstossung mit diffusem akuten, potentiell reversiblen tubulären Schaden und diffuser Positivität der peritubulären Kapillaren für IgM und C3. Diffuse C4d-Positivität der peritubulären Kapillaren

# ABO inkompatible Nierentransplantation

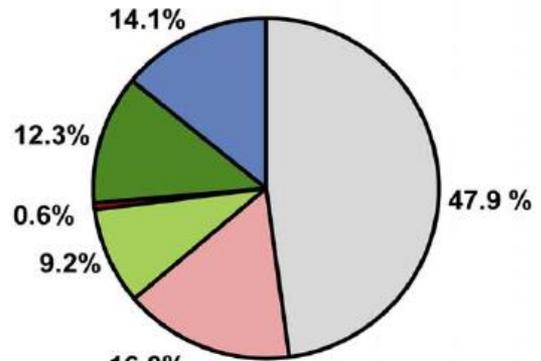
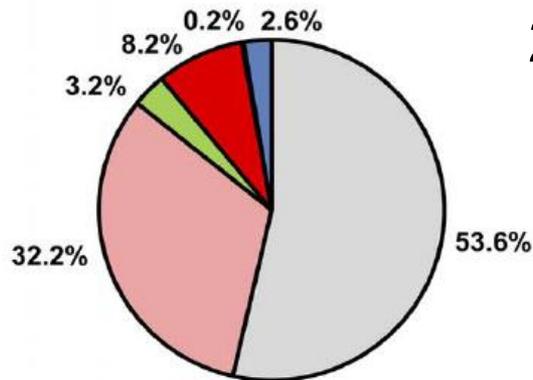
<b>Isoagglutinine</b>	<b>IgG</b>	<b>Kreatinin</b>
d4 Neg	1:1	189
d5 1:1	1:2	199
d6 1:8	1:8	205
d7 1:16	1:32	206
db 1:64	1:64	264

**Biopsies from patients  
w/o pretransplant HLA-DSA  
(n=500)**

*p*<0.0001

**Biopsies from patients  
with pretransplant HLA-DSA  
(n=163)**

2009-2014



**Surveillance biopsies  
(n=407)**

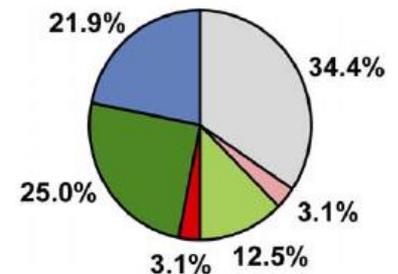
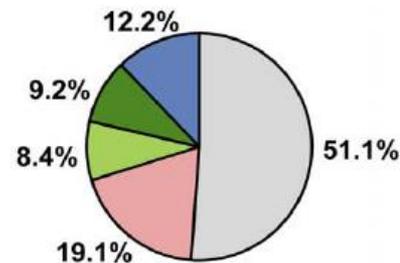
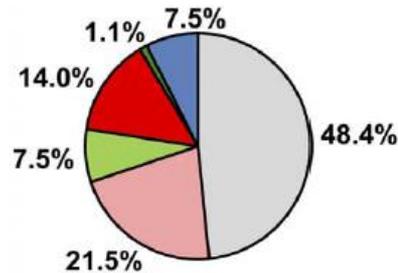
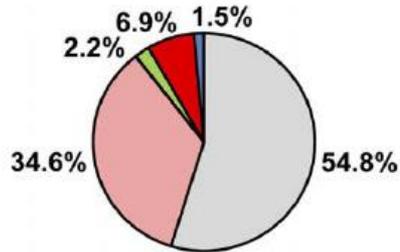
*p*<0.0001

**Indication biopsies  
(n=93)**

**Surveillance biopsies  
(n=131)**

*p*<0.0001

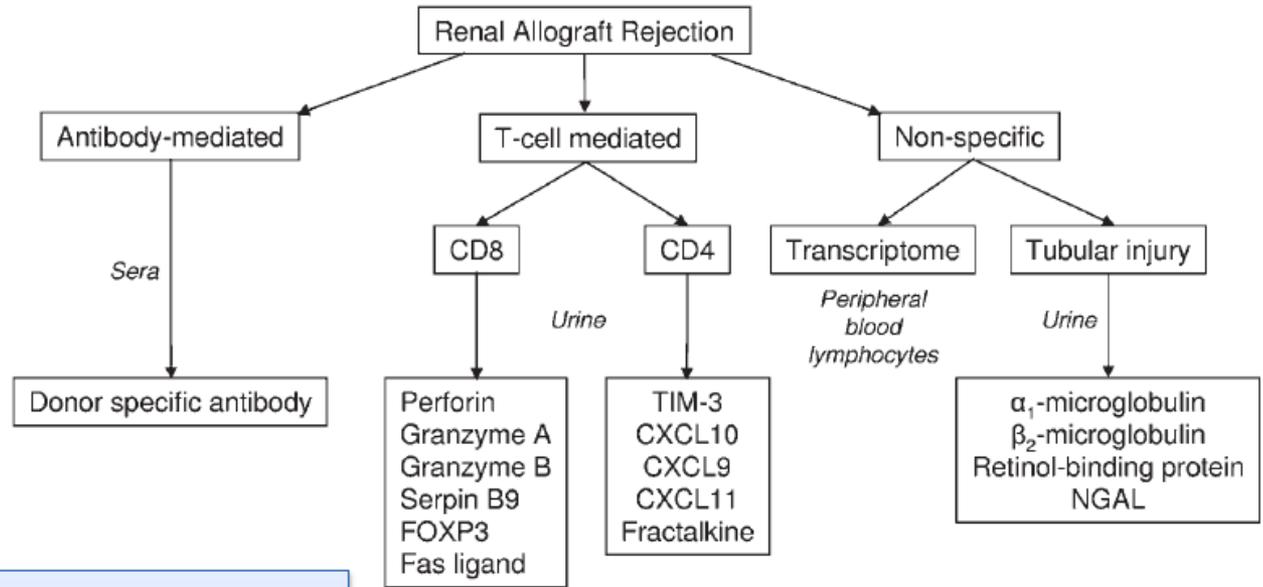
**Indication biopsies  
(n=32)**



# Screening

- Nicht invasiv
- Geringer Aufwand
- Billig!

# So viele Biomarker



## Diagnostische Biomarker

1. Sensitiv und spezifisch
2. Anstieg vor Abstossung
3. Abfall unter Therapie
4. Korreliert mit Outcome
5. Out-perform standard clinical care

# De Novo DSA – nicht zuverlässig

**Transplantat  
Funktion**

**Klinische *de novo* DSA**



**Histologie**

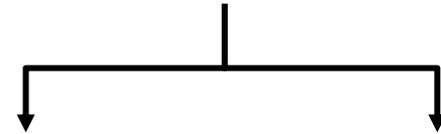
**>90% ABMR/TCMR**



**Time to  
graft loss**

**2-5 Jahre**

**Subklinische *de novo* DSA**



**50% ABMR**

**50% keine ABMR**



**5-8 Jahre**



**> 8 Jahre ?**

# Screening de Novo DSA

**1, 3, 5, 7,.....Jahre nach Transplantation**

**DSA positiv**

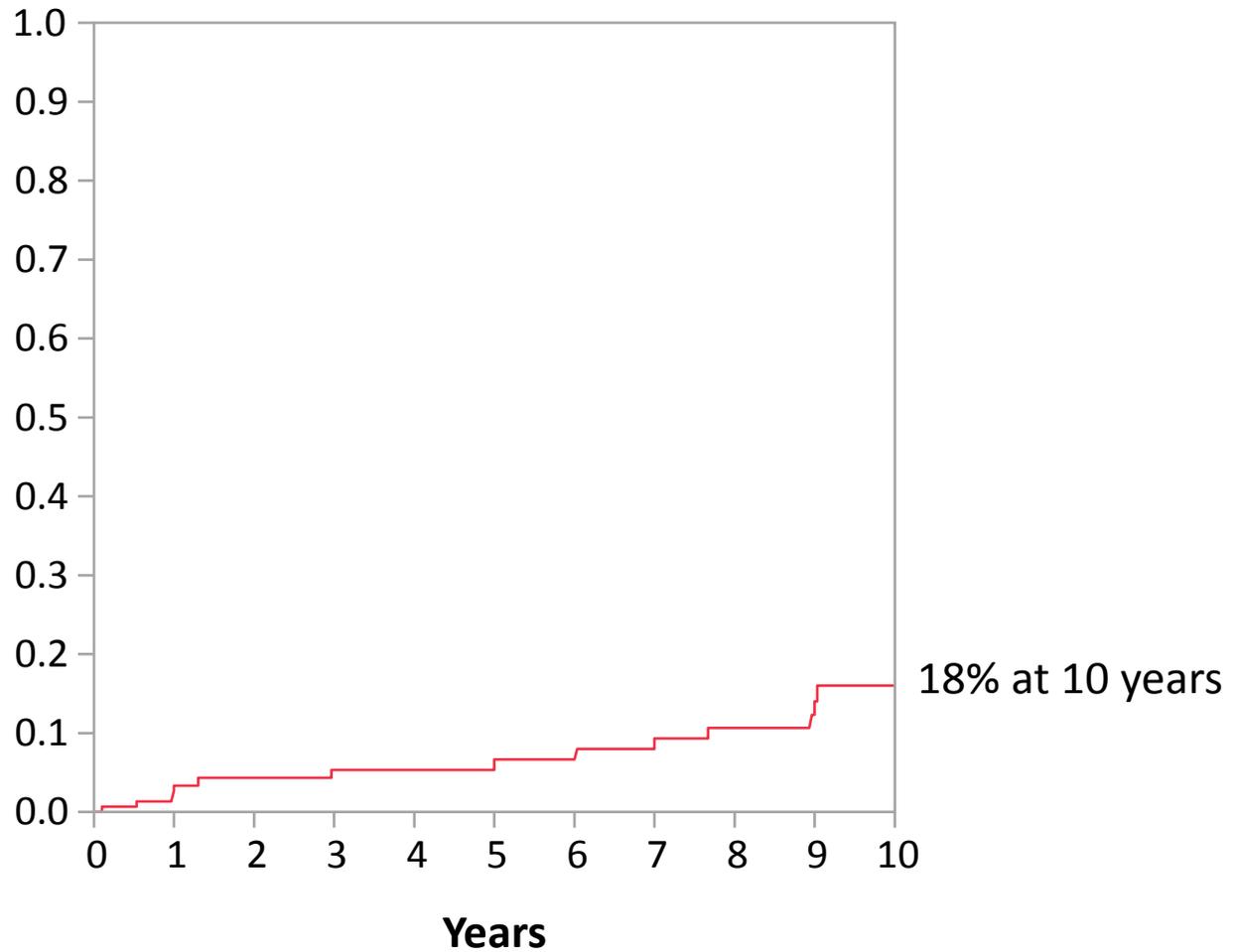


**Biopsie**



**ABMR → Erhöhung Basis Immunsuppression**

# De Novo DSA Basel

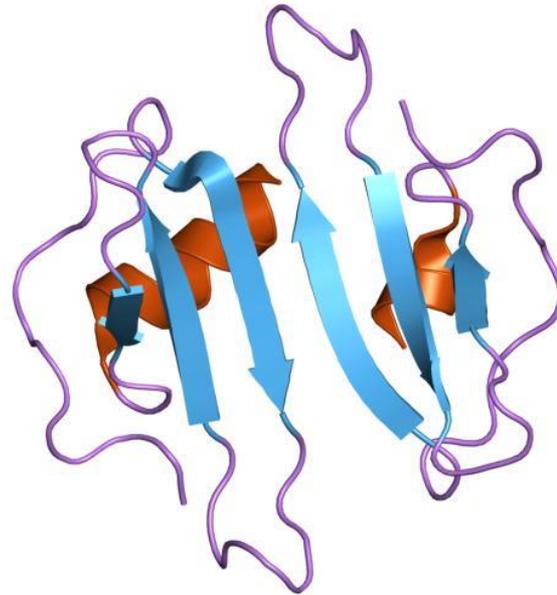


**At risk** 177 112 83 71 59 48

# Urin CXCL 10

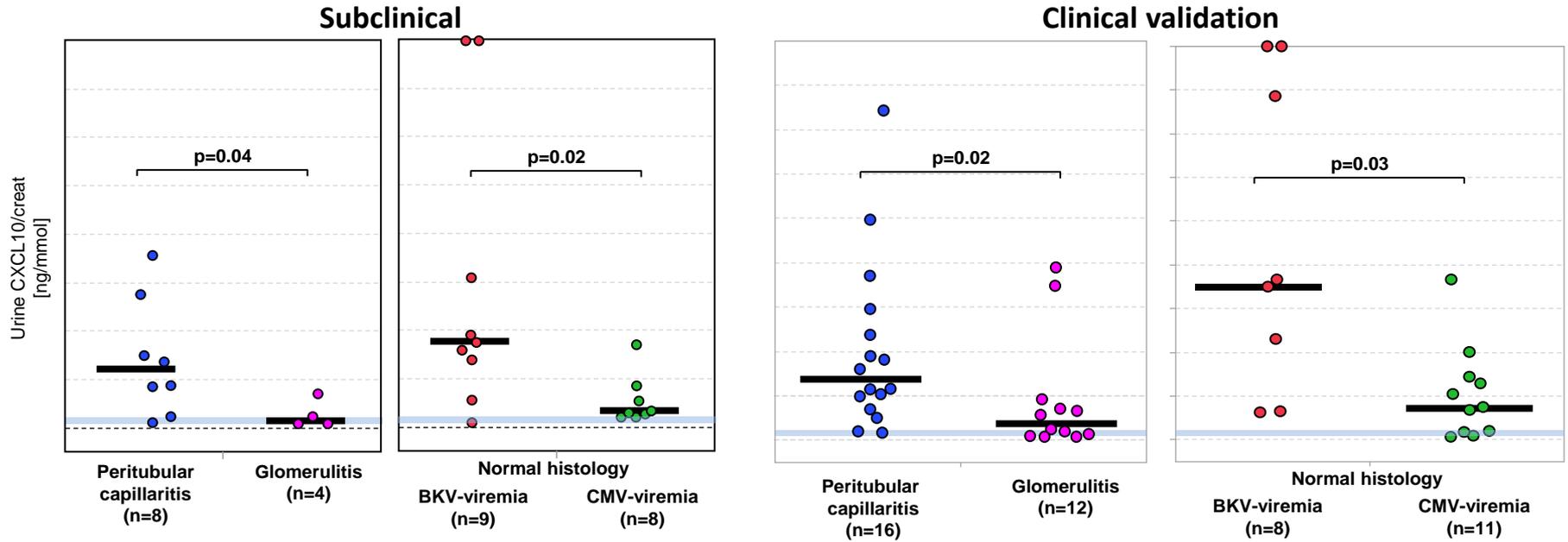
Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10)

small-inducible cytokine B10



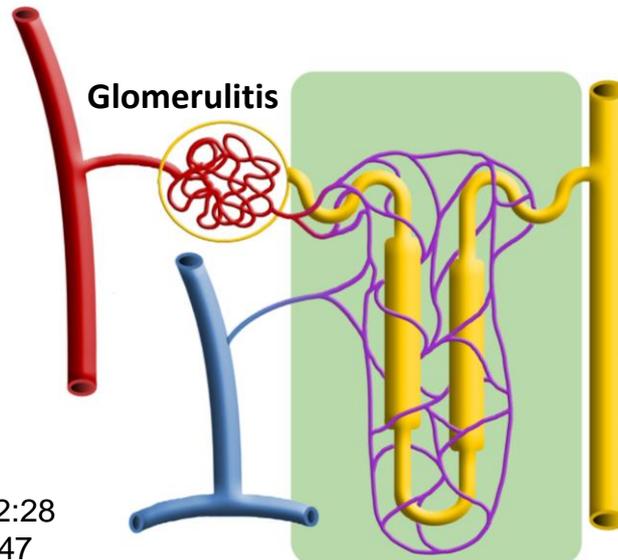
- Chemokine
  - 98 Aminosäuren
  - 8,7 kDa
  - Sezerniert von Monozyten, Endothelialzellen Fibroblasten
-

# URIN CXCL10



**Nicht assoziiert  
mit ↑ Urin CXCL10**

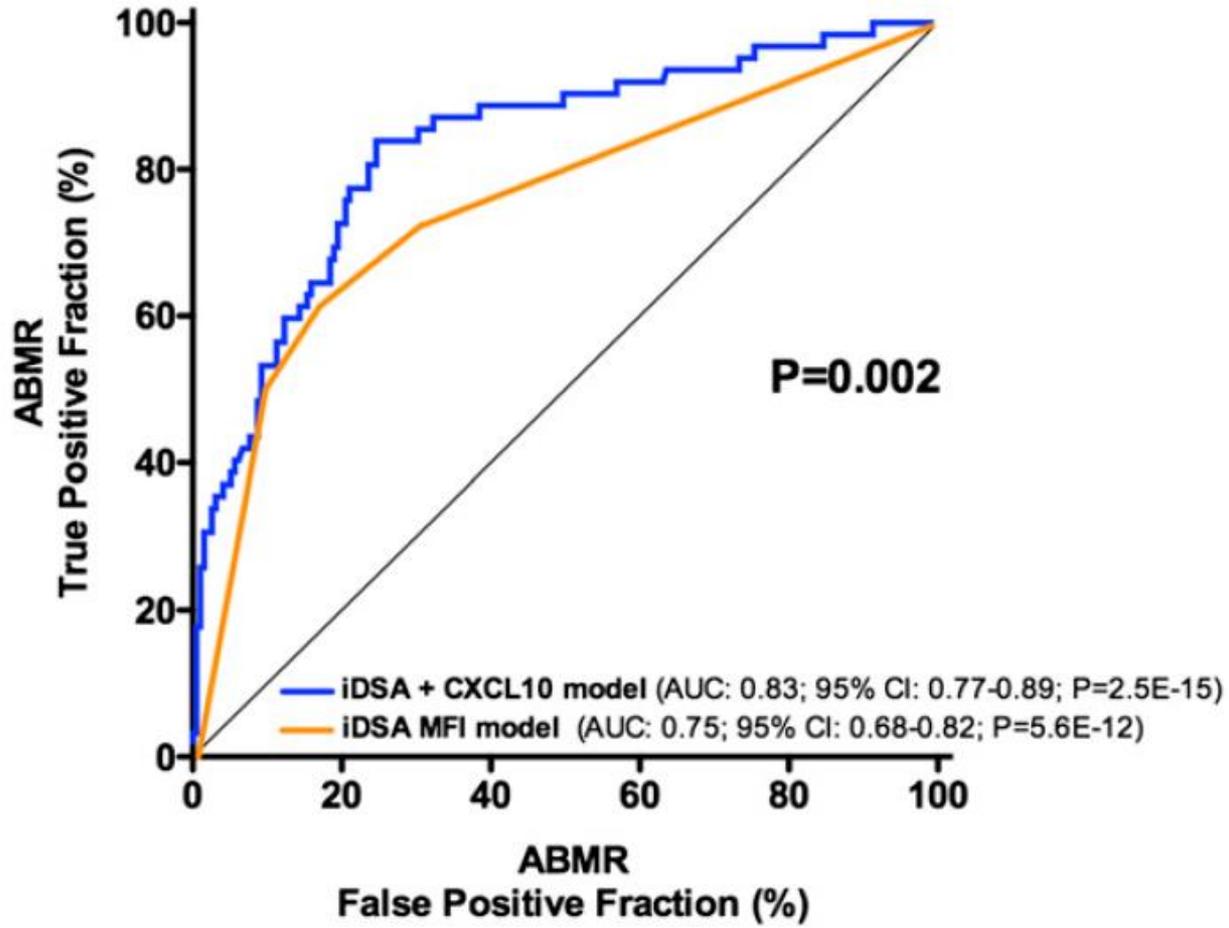
Isolierte v-Läsionen  
CMV Virämie



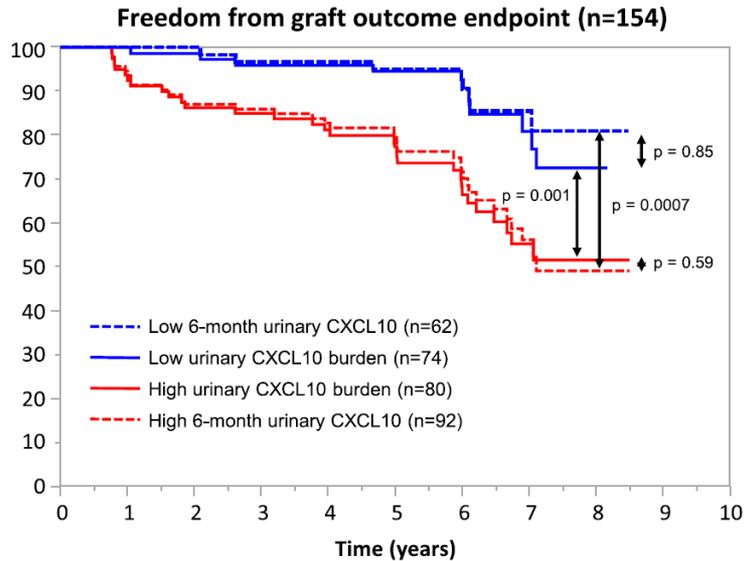
**Assoziiert  
mit ↑ Urin CXCL10**

Tubulitis  
BKV Virämie  
PTC

# URINE CXCL10 – ABMR

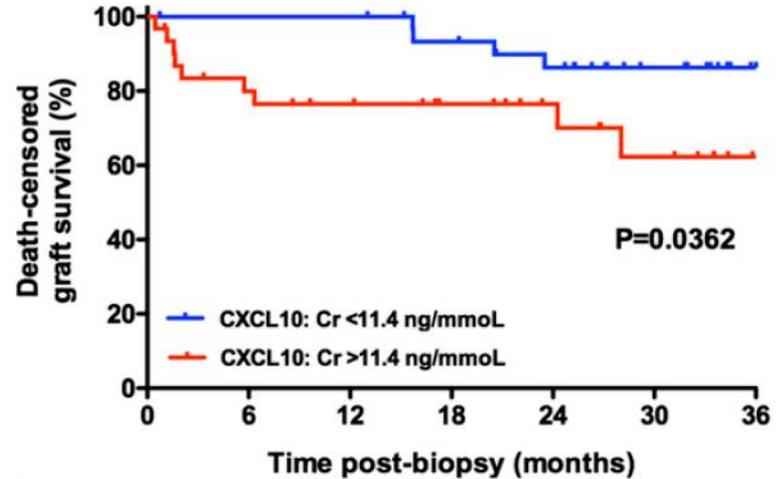


# Urin CXCL10 Long-term graft Outcome



Grafts at risk (n)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Low 6-month urinary CXCL10 (n=62)	154	149	143	140	137	133	86	38	11		
Low urinary CXCL10 burden (n=74)	154	149	143	140	137	133	86	38	11		
High urinary CXCL10 burden (n=80)	154	149	143	140	137	133	86	38	11		
High 6-month urinary CXCL10 (n=92)	154	149	143	140	137	133	86	38	11		



Grafts at risk (n):

CXCL10: Cr <11.4	33	33	33	29	25	17	5
CXCL10: Cr >11.4	31	24	21	17	13	9	3

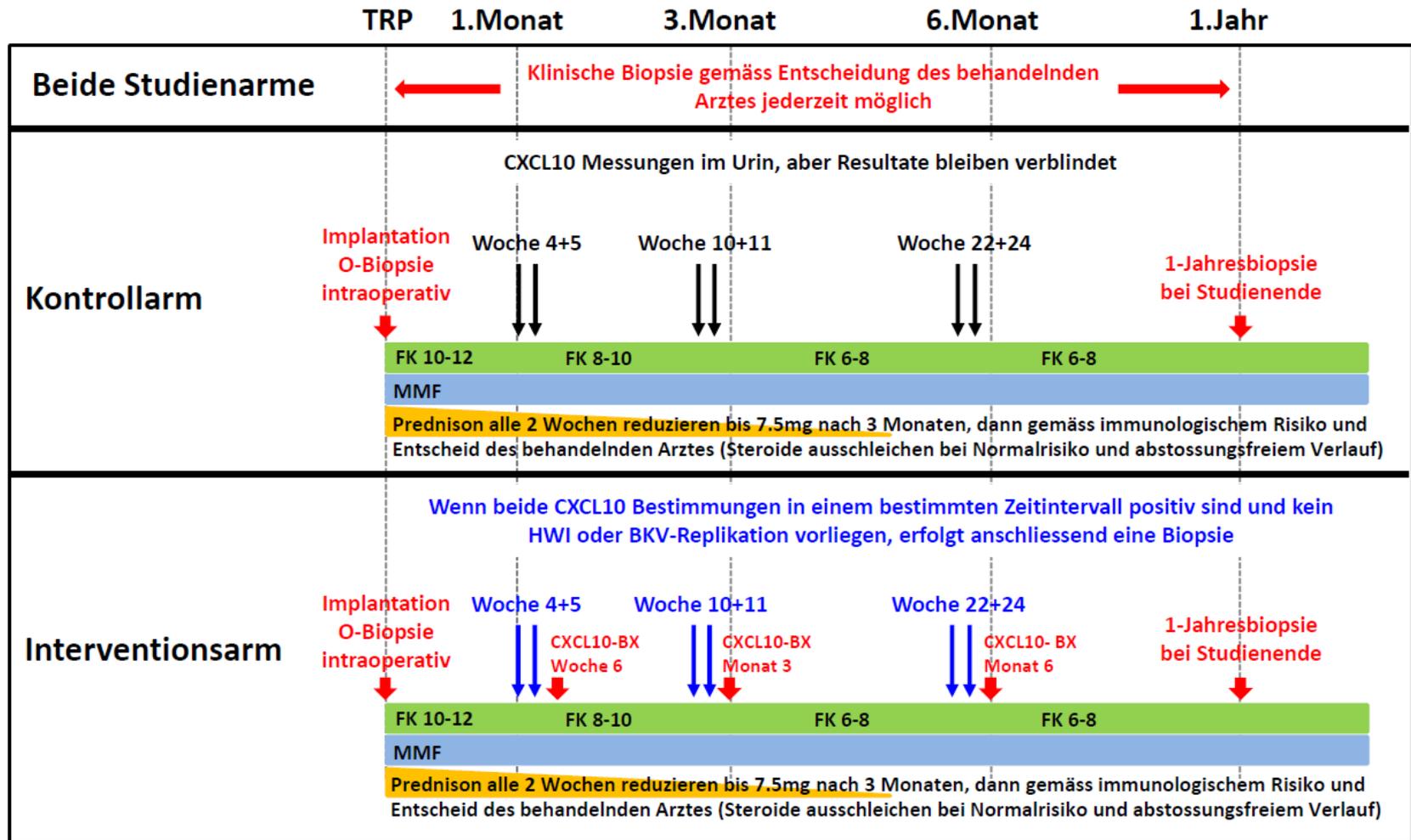
Hirt-Minkowski P et al. *Transplant Direct* 1: e31, 2015

Rabant M et al. *J Am Soc Nephrol* 26: 2840-2851, 2015

1. Death-censored Transplantat Verlust
2. Klin. Abstossung
3. >20% Abnahme eGFR

Urine CXCL10 ist assoziiert mit death-censored Transplantat Verlust nach ABMR

# Urin CXCL10 Studie Basel



# Prävention

# DSA Nachweis vor Transplantation

**Table 3:** Multivariable modelling for risk of rejection and graft loss by Cox proportional hazard method in 527 consecutive renal allo-graft recipients.

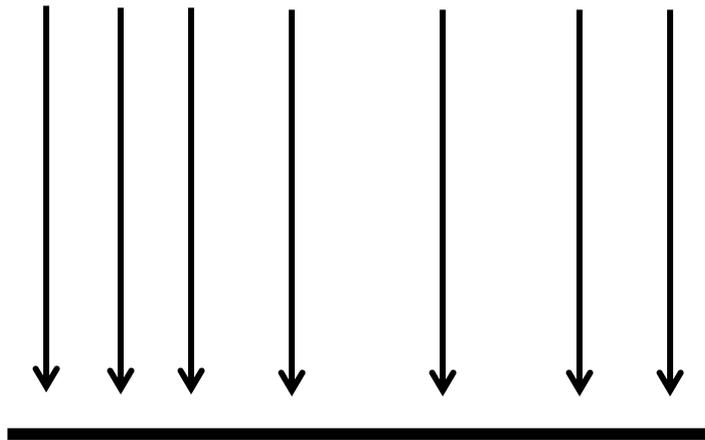
Pretransplantation variable	Any ABMR (n = 96)	Any TCMR (n = 238)	Death-censored graft loss (n = 42)	Graft loss (n = 111)
Pretransplantation DSA	<b>2.80 (1.54–5.19); p = 0.0009</b>	<b>0.34 (0.19–0.59); p = 0.0002</b>	<b>3.58 (1.34–9.68); p = 0.01</b>	<b>2.12 (1.14–3.99); p = 0.02</b>
cPRA last (per 10%)	1.09 (0.91–1.30); p = 0.34	1.04 (0.90–1.12); p = 0.62	1.05 (0.74–1.48); p = 0.77	1.03 (0.85–1.31); p = 0.81
cPRA peak (per 10%)	1.02 (0.85–1.23); p = 0.83	0.97 (0.84–1.11); p = 0.61	0.91 (0.64–1.29); p = 0.56	0.95 (0.74–1.15); p = 0.63
Repeat transplantation	1.24 (0.72–2.13); p = 0.43	1.08 (0.69–1.64); p = 0.73	2.04 (0.85–4.74); p = 0.11	1.52 (0.88–2.57); p = 0.13
Pregnancies	1.36 (0.84–2.15); p = 0.20	1.07 (0.76–1.47); p = 0.71	0.51 (0.19–1.18); p = 0.12	0.95 (0.58–1.50); p = 0.83
<i>HLA-A/B/DRB1</i> mismatch (per mismatch)	1.07 (0.91–1.25); p = 0.44	<b>1.12 (1.02–1.23); p = 0.02</b>	1.20 (0.94–1.54); p = 0.13	<b>1.15 (1.00–1.34); p = 0.05</b>
Deceased donor	0.99 (0.62–1.62); p = 0.97	0.96 (0.73–1.26); p = 0.77	1.81 (0.88–4.02); p = 0.11	<b>1.66 (1.08–2.62); p = 0.02</b>

# Prävention durch Allokation

## Swiss Organ Allocation System

### Altes Allokation System

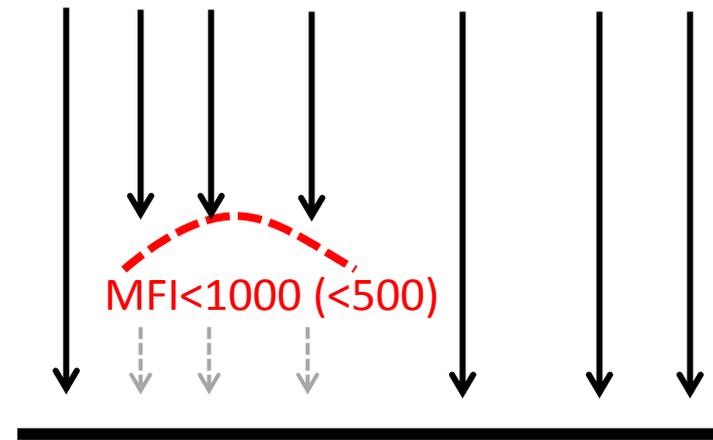
HLA-DSA



Cw A B DRB1 DRB3-5 DQ DP

### Neues Allokation System

HLA-DSA



Cw A B DRB1 DRB3-5 DQ DP

# Prävention durch Allokation

HLA-typing V.B.: A2,11 B35,51 DR4,11 DQ7,8 Sensitizing events: 2 TRP, 6 EC

## HLA-antibody specificities:

Locus	SOAS (=A/B/DR with >1000 MFI)
A	1
B	7,8,13,27,37,41,44,45,47,49,50,52,55,56,62,63,67,71,72,76,78
Cw	
DR	8
DQ	
DP	

cPRA 85% → No A/B/DR-DSA allowed with cPRA < 98%

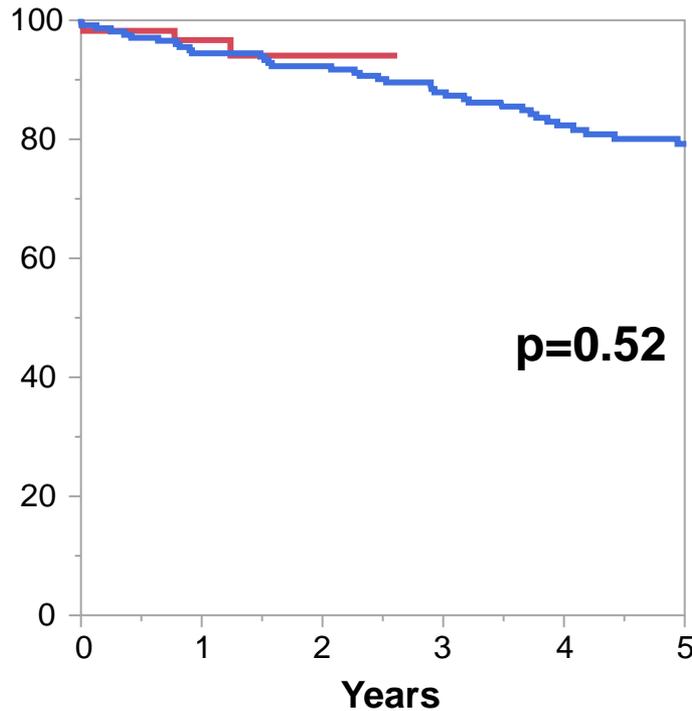
## Kidney allocation:

Offer	Donor HLA-typing	Allocation Rank
ST 2014-0011	A2,11 B7,38 DR4,7 DQ2,7	229
ST 2014-0013	A2,11 B7,51 DR1,11 DQ5,7	237
ST 2014-0014	A3,31 B7,8 DR15,103 DQ5,-	241
ST 2014-0016	A3,68 B51,- DR1,17 DQ2,5	2

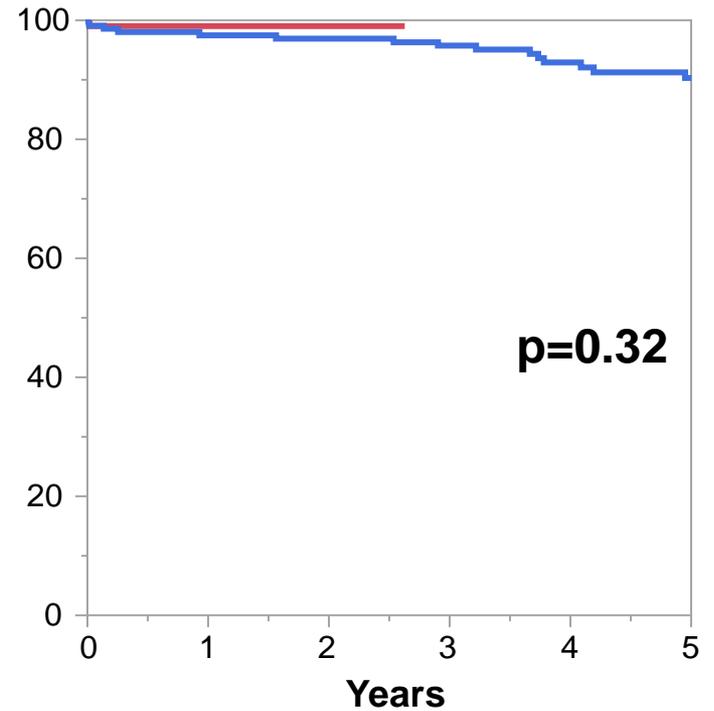
Kein Angebot!

# Basel: Allokation nach DSA

## Graft survival



## Death-censored graft survival

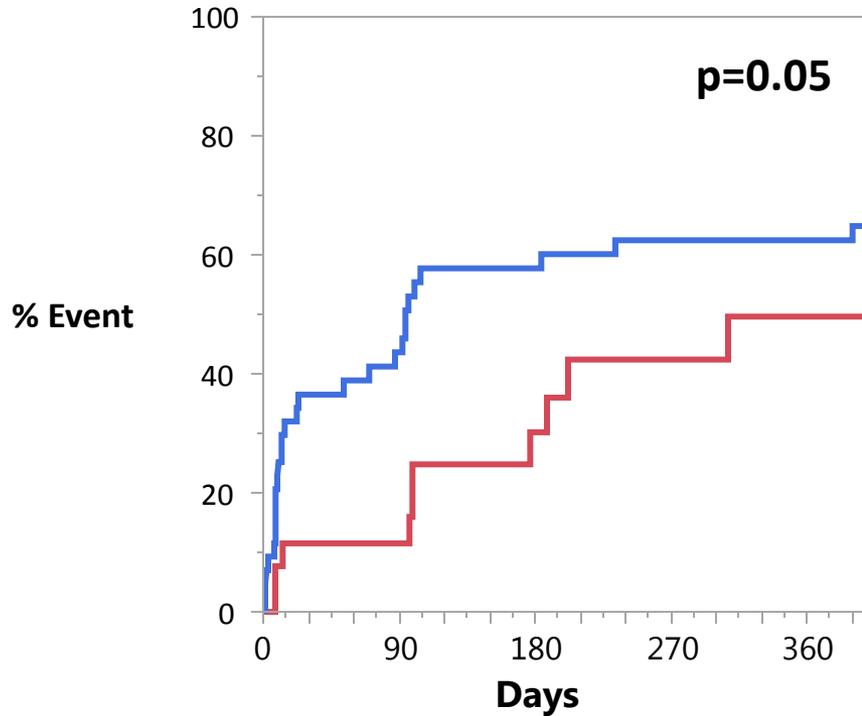


N at risk		0	1	2	3	4	5
<b>Neues System</b>	108	57	21	0	0	0	0
<b>Altes System</b>	190	179	170	157	119	82	

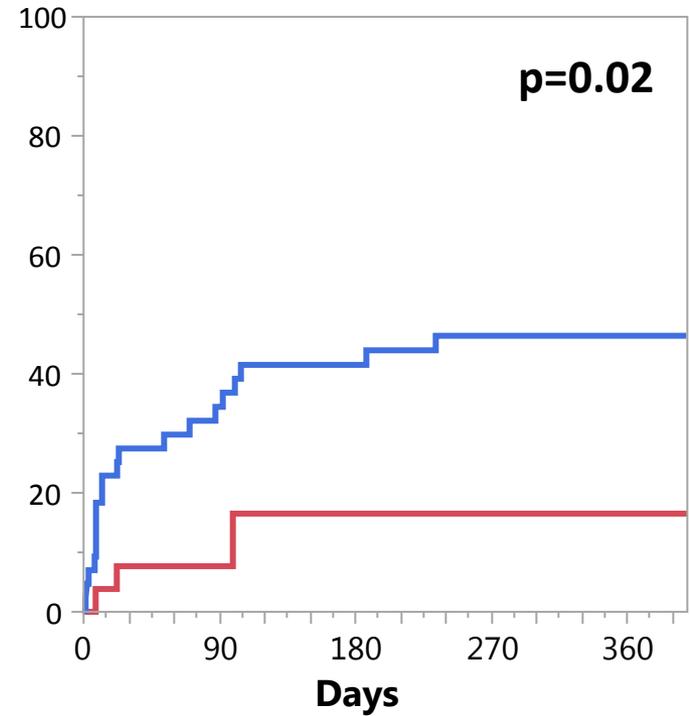
108	57	21	0	0	0
190	178	168	154	119	80

# Basel: Allokation nach DSA

## Alle Abstossungen



## Alle ABMR



N at risk									
Neues System	27	21	14	8	27	22	17	12	
Altes System	44	25	19	17	44	29	25	23	

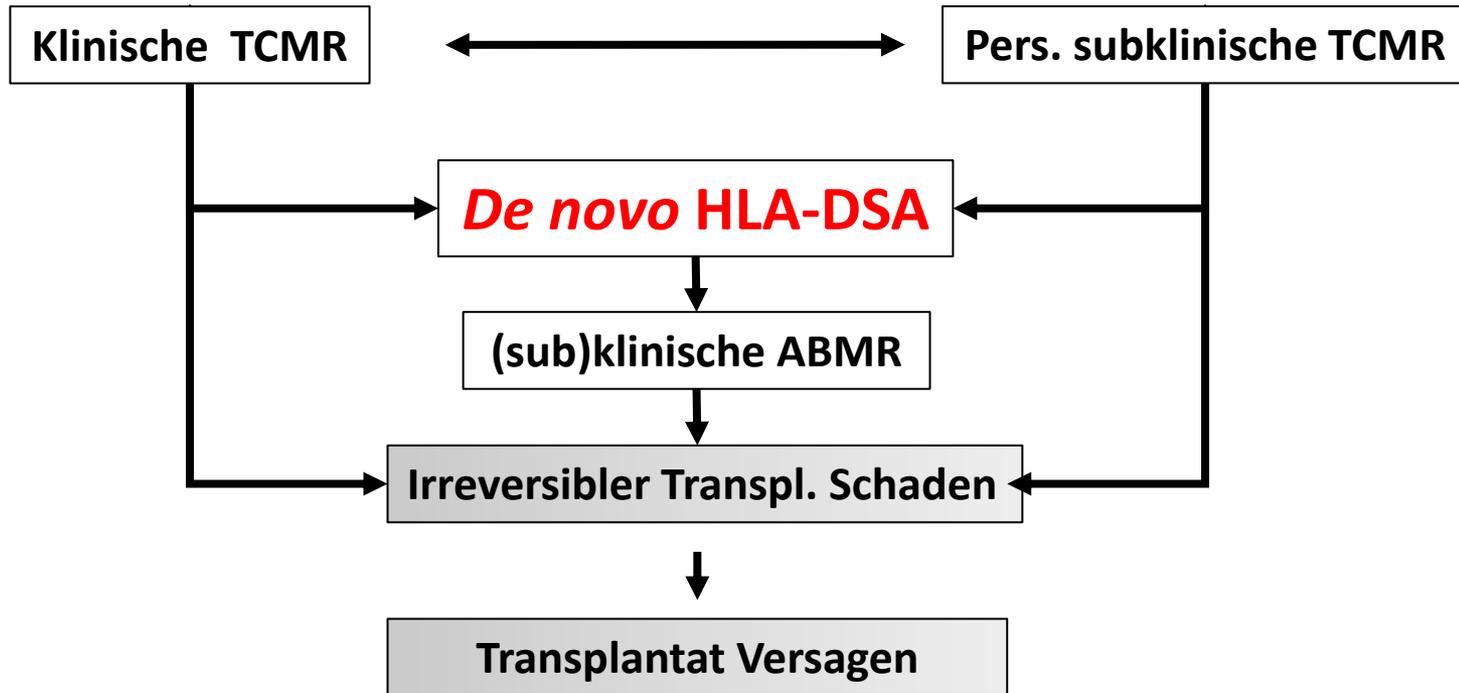
# Unsere Strategie: Prävention

Allokation ohne DSA ist das beste Mittel zur  
Vermeidung einer ABMR

# Unsere Strategie: Screening



**Start your «treatment» here!**



Danke!

# Therapie ABMR

## 1998

- Steroide
- ATG, **OKT-3**
- Plasmapherese<sup>1</sup>
- IVIG<sup>1</sup>
- Splenektomie (Ø RCT)

## 2018

- Steroide
- ATG
- Plasmapherese /  
**Protein A Absorption**<sup>4</sup>
- IVIG
- Rituximab (1 RCT, Ø Effekt)<sup>2</sup>
- Bortezumib (1 RCT, Ø Effekt)<sup>3</sup>
- Eculizumab (Ø RCT)
- C<sub>1</sub> Inhibitoren (?)
- Splenektomie

<sup>1</sup>Lefaucheur et al, Am J Transplant. 2009;9:1099

<sup>2</sup>Sautenet et al, Transplantation. 2016;100:391

<sup>3</sup>Eskandary et al, J Am Soc Nephrol. 2018;29(2):591

<sup>4</sup>Böhlig et al, Am J Transplant. 2007;7:117

# Therapie akute ABMR (Innerhalb des ersten Jahres)

- Gleiches Behandlungsschema für C4d negativ und positiv<sup>1</sup>
- Subklinische humorale Abstossung: Langzeiteffekt unklar<sup>2</sup>
  - 3 x 500mg Methylprednisolon iv oder 200mg po
  - Zusätzlich IVIG und/oder Rituximab, ATG, je nach Schweregrad
  - Wiedereinführung Steroide oder Erhöhung mit raschem Tapering
  - Erhöhung Tacrolimus Zielspiegel um 2-4 ng/ml
- Klinische humorale Abstossung
  - 3-5 x 500mg Methylprednisolon
  - Plasmapherese: 4-6
  - IVIG (0.4g/kg/d, max 30g/d) und ATG (bei Endothelialitis: 4/5 Tage)
  - (Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>)
  - Wiedereinführung Steroide oder Erhöhung mit raschem Tapering
  - Erhöhung Tacrolimus Zielspiegel um 2-4 ng/ml

<sup>1</sup>Orandi et al, Am J Transplant. 2016;16:213

<sup>2</sup>Orandi et al, Am J Transplant. 2015;15:489

# Therapie der chronischen ABMR

- Bortezomib: nicht erfolgreich!<sup>1</sup>
- IVIG + Rituximab<sup>2</sup>
- Eculizumab<sup>3</sup>
- Tocilizumab<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup>Eskandary et al, J Am Soc Nephrol. 2018;29:591, <sup>4</sup>Choi et al, Am J Transplant. 2017 17:2381

<sup>2</sup>Redfield et al, Hum Immunol. 2016;77:346

<sup>3</sup>Kulkarni et al, Am J Transplant. 2017;17:682

# DSA Nachweis

- Vor Transplantation: Risikostratifizierung
  - RR ABMR 1.98
  - RR Transplantatverlust 1.76
- De novo nach Transplantation (Normalrisiko):
  - OR 1.57 für klinische Abstossung
  - Reduktion 10 Jahres Transplantatüberleben 57% vs. 96%,  $p < 0.0001$

**DSA = Risikofaktor  $\neq$  diagnostisch für ABMR**

# DSA MFI vor Transplantation und Häufigkeit *de Novo* DSA

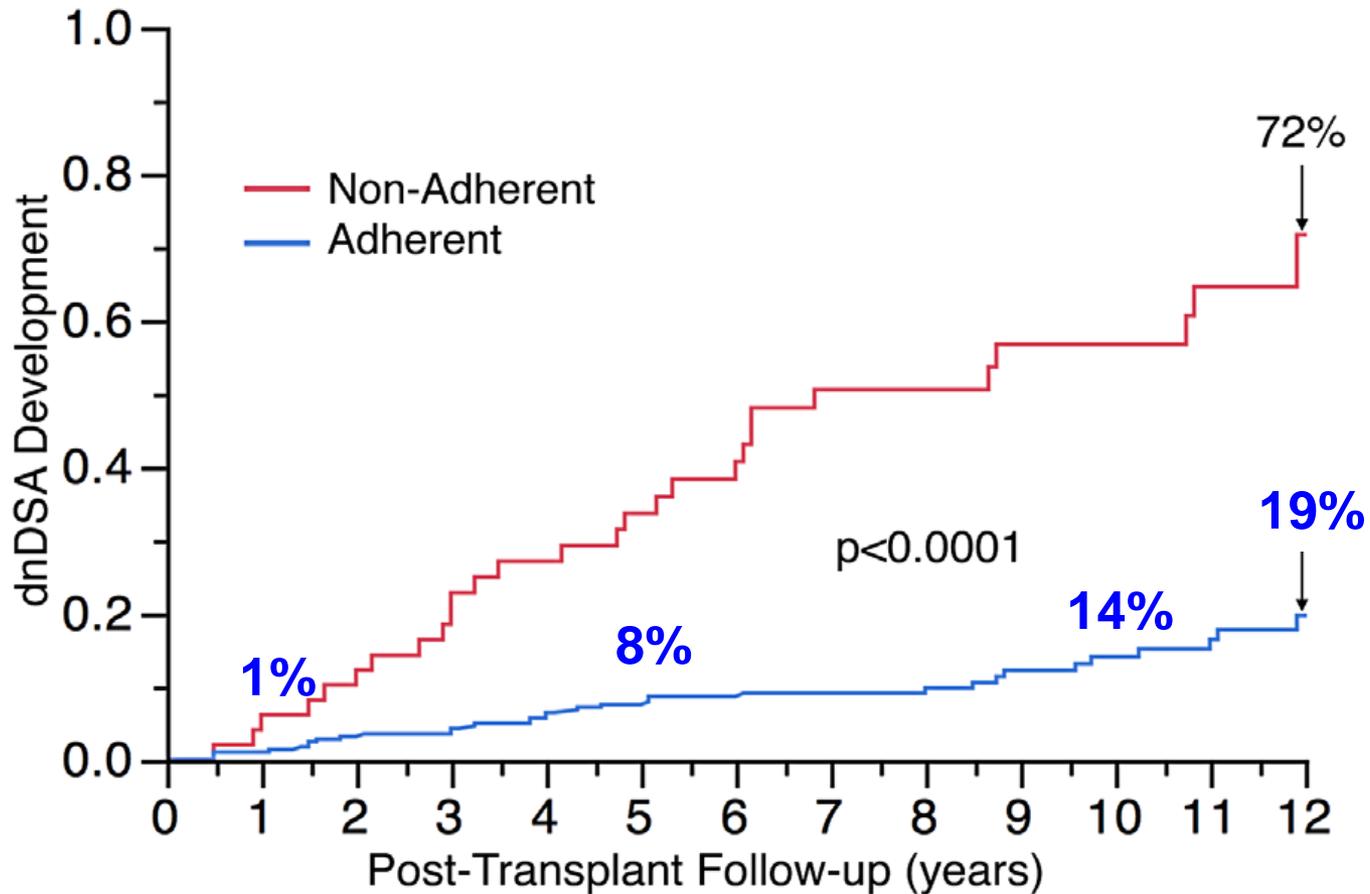
Ref.	Cuttoff für DSA vor Transplantation	<b>“de novo” DSA</b>	
		<b>1<sup>st</sup> Mo</b>	<b>1<sup>st</sup> Yr</b>
Cooper	FCXM	<b>15.6%</b>	<b>27.0%</b>
De Vos	<2000 MFI	<b>8.0%</b>	<b>20.0%</b>
Heilman	<1000 MFI	<b>8.2%</b>	<b>17.6%</b>
Everly	<1000 MFI	<b>3.0%</b>	<b>11.0%</b>
Wiebe	<500 MFI	<b>0.0%</b>	<b>2.0%</b>
Wehmeier	<500 MFI	<b>1.0%</b>	<b>2.0%</b>

# The molecular microscope

- PPV 50%, NPV 94%

# De Novo DSA

508 Nierentransplantierte (459 Erw., 49 Kinder) 1999-2012



# «Pure» Protokoll Biopsie: Subklinische ABMR

	All biopsies	
	A: Findings at 3 mo	B: Findings at 6 mo
Patients/biopsies (n)	148/148	148/148
Glomeruli n (mean±SD, median)	18.7±7.7, 17	19.9±15.6, 17.5
No pathology at all, n (%)	61 (41)	51 (34)
Subclinical rejection, n (%)	60 (41)	67 (45)
Borderline changes	24 (16)	32 (22)
TCMR Grade IA	22 (15)	24 (16)
TCMR Grade IIA	11 (8)	11 (8)
AMR	3 (2)	3 (2) <sup>b</sup>
CI toxicity, n (%)	25 (17)	23 (16)
Tox tubulopathy	5 (3)	5 (3)
Arteriopathy	22 (15)	19 (13)

# “Omics”

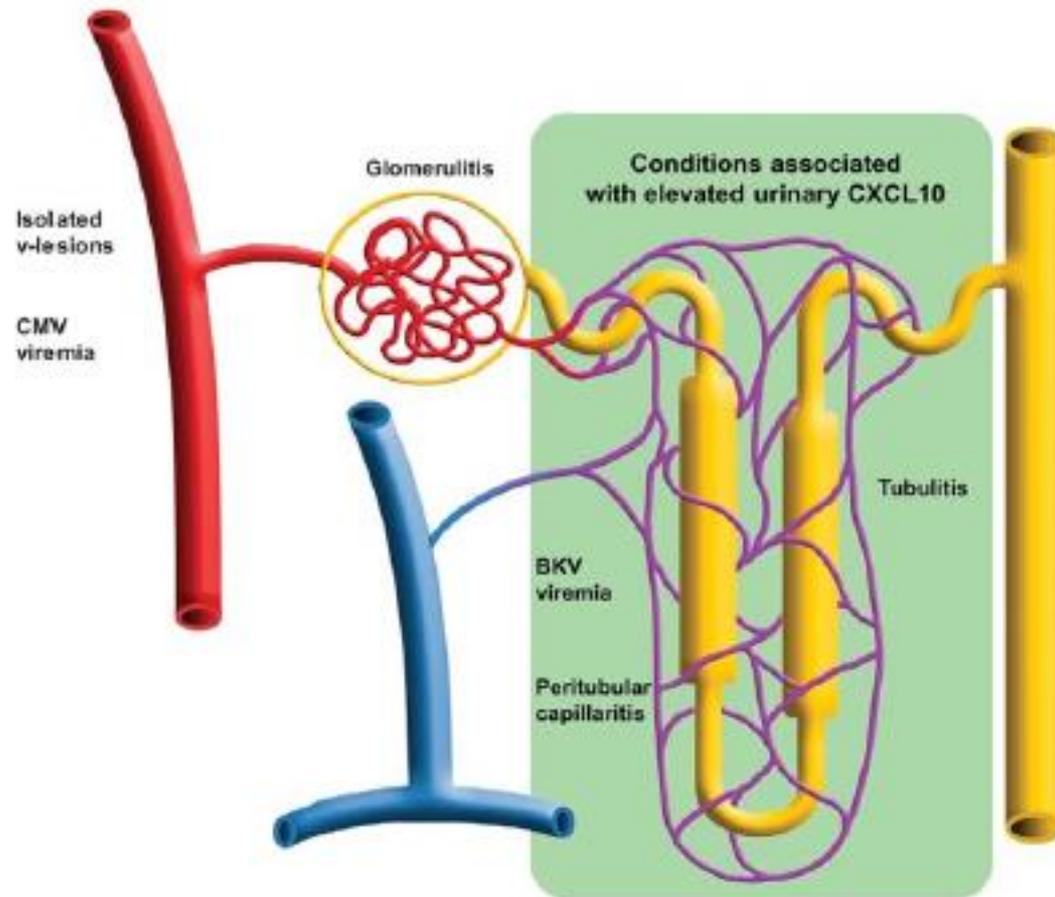
(genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics)

- Kidney Solid Organ Response Test (kSORT)
  - Misst relative mRNA Expression von 17 Genen assoziiert mit akuter Abstossung oder Leukozyten Trafficking
  - Differenzierung TCR und ABMR nicht möglich
- Kombination kSORT und IFN- $\mu$  ELISPOT
  - Gute Differenzierung TCR und ABMR bei subklinischer Abstossung
- Donor-derived cell-free DNA im Plasma
  - Differenzierung TCR und ABMR nicht möglich

# Urin Proteomics/Peptidomics

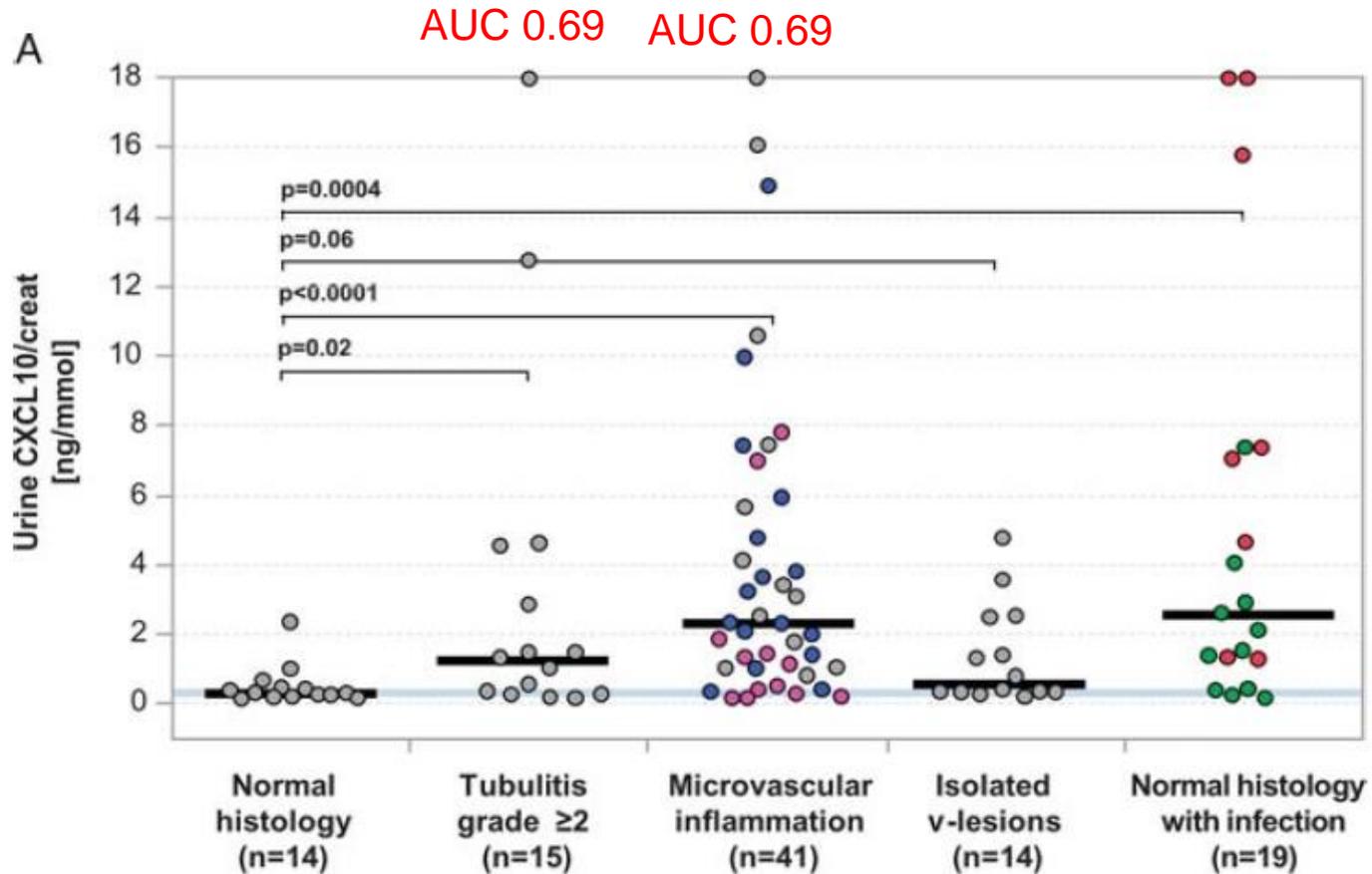
- Bisher nicht real world!
- Confounding factors: HWI, BKV, CMV, ATN

# Urin CXCL-10

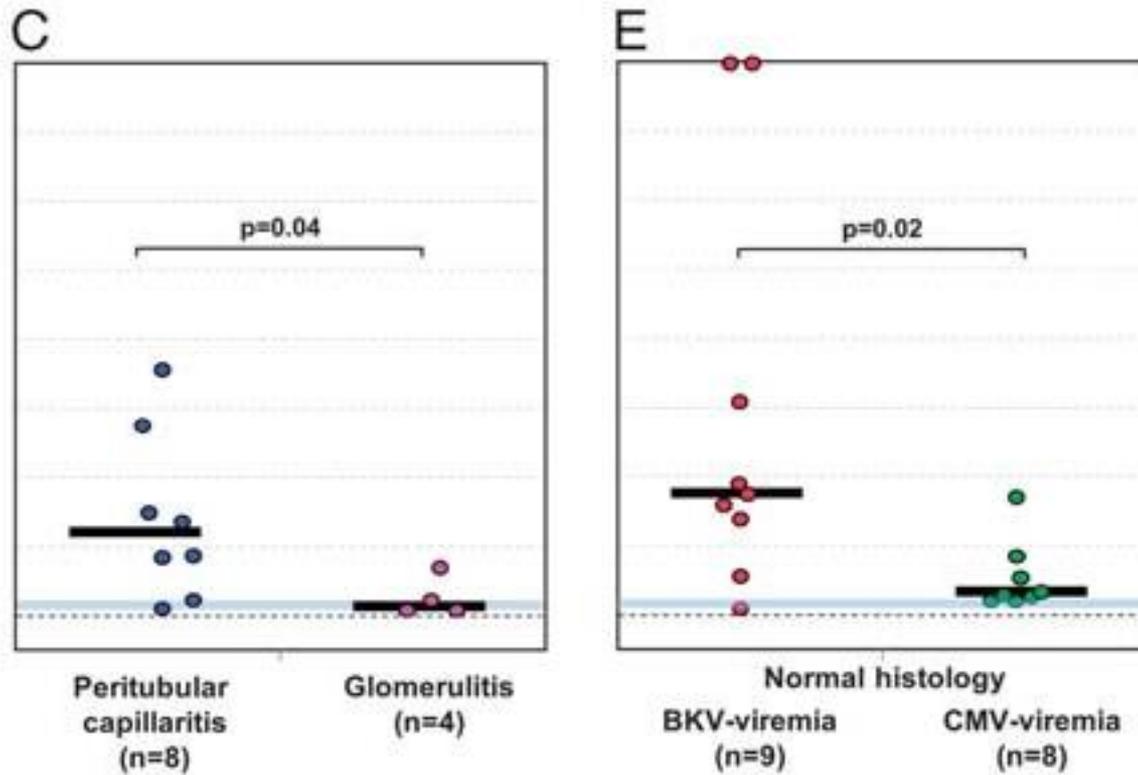


Spezifisch für  
Interstitium

# Urin CXCL-10 bei subklinischer Inflammation

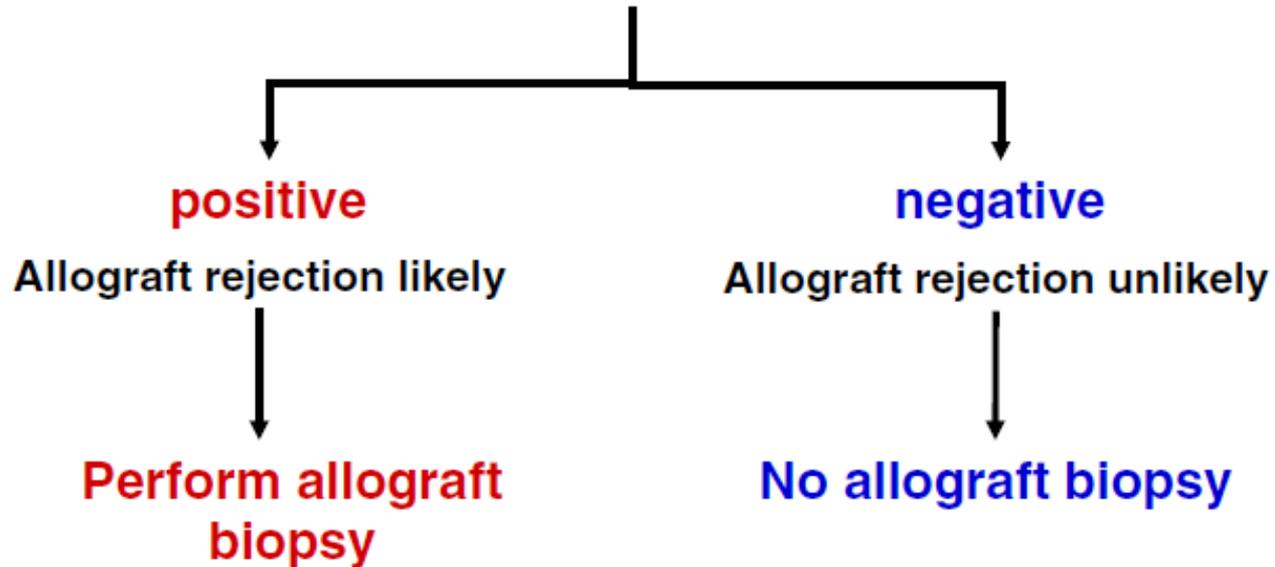


# Urin CLCX-10



# Screening für Abstossung

Screening for subclinical rejection with  
a non-invasive biomarker

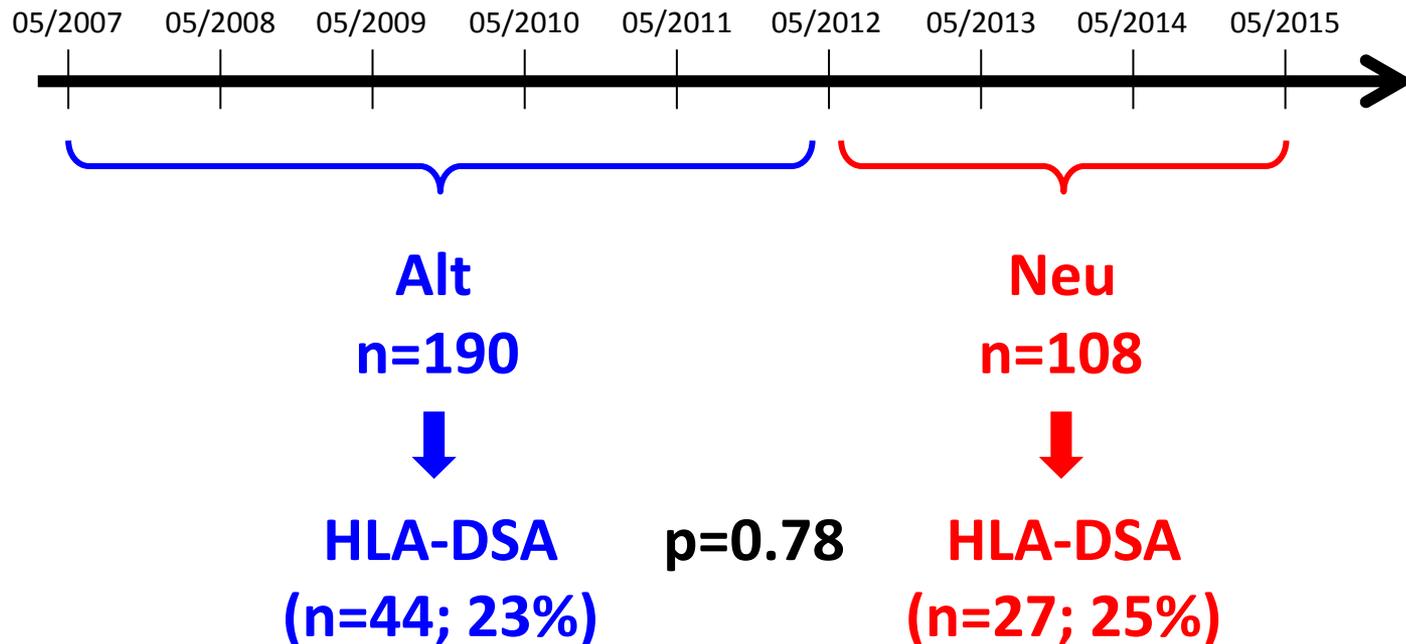


# DSA MFI vor Transplantation - ABMR

Pre-transplant DSA characteristics	Clinical ABMR			(Sub)clinical ABMR		
	Yes (n=28)	No (n=77)	p-level	Yes (n=51)	No (n=54)	p-level
Class % I/II/I+II	36 / 28 / 36	47 / 15 / 38	0.30	37 / 24 / 39	50 / 19 / 35	0.34
Number, % 1/2/>2	29 / 50 / 21	10 / 57 / 33	0.06	22 / 45 / 33	9 / 65 / 26	0.08
Highest MFI, median (IQR)	3404 (1418-7500)	1417 (548-3911)	0.02	3520 (1255-8910)	978 (500-2221)	<0.0001
Cumulative MFI, median (IQR)	4970 (1511-14899)	1557 (547-5343)	0.01	5170 (1556-12375)	978 (500-2739)	<0.0001

# Basel: Allokation nach DSA

298 konsekutive Leichennierentransplantationen



# Basel: Allokation nach DSA

## Altes System

44 Patienten mit 74 DSA  
(1.7 pro Patient)

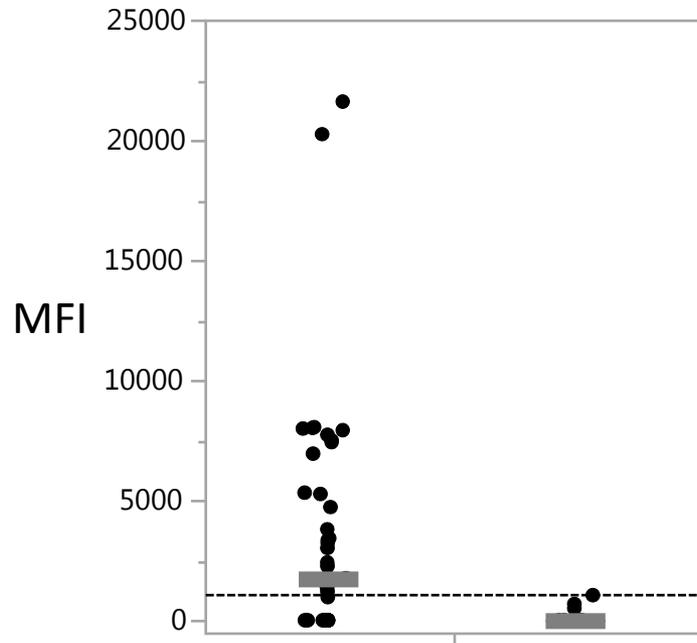
## Neues System

27 Patienten mit 46 DSA  
(1.7 pro Patient)

# Basel: Allokation nach DSA

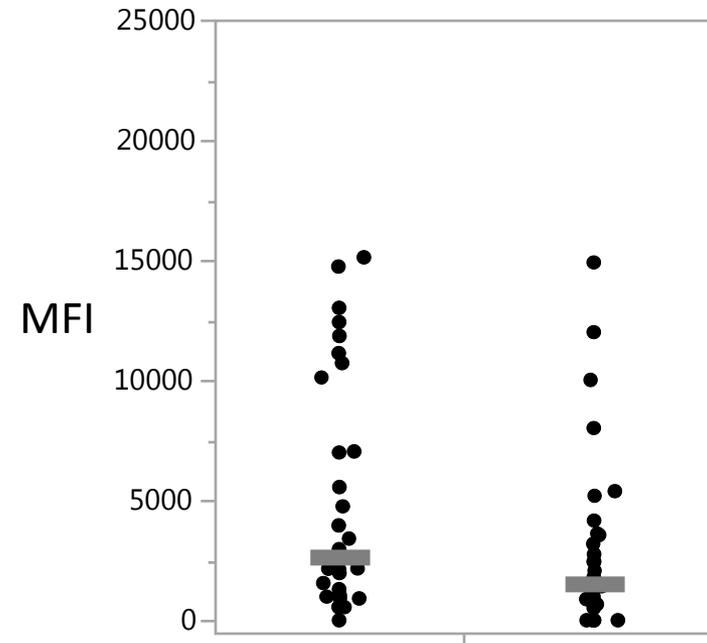
**DSA gegen  
A/B/DRB1**

**Altes System** **Neues System**  
**58%** **32%**



**DSA gegen  
C/DRB3-5/DQ/DP**

**Altes System** **Neues System**  
**42%** **68%**



# Allokation nach DSA

- Machbar
- Bisher keine Reduktion der Patienten, welche mit DSA transplantiert werden
- A/B/DRB1 DSA weniger häufig und tiefere MFI
- Verschiebung des DSA Profiles führt zu weniger ABMR mit weniger C4d<sup>+</sup>
- Langzeit Resultate fehlen
- Erweiterung zu DRB3-5 und DQB1 loci ist geplant