CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Berliner DialyseSeminar

Nierentransplantation

PD Dr. Mira Choi
Medizinische Klinik für Nephrologie
und internistische Intensivmedizin

Berliner DialyseSeminar

Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

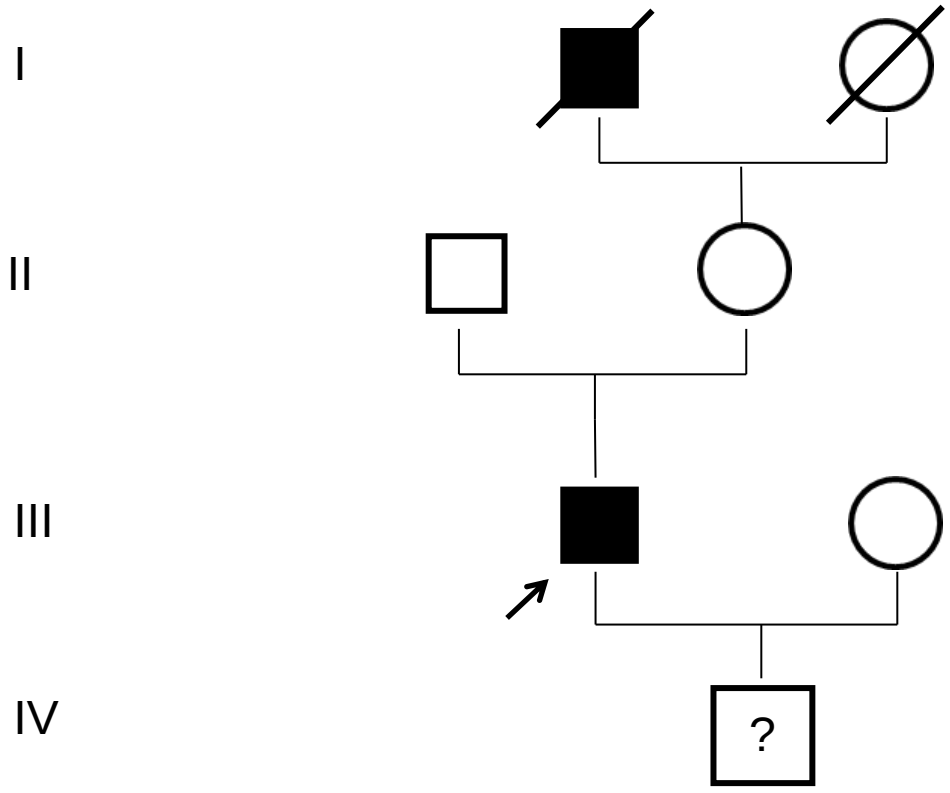
Als Referent versichere ich, dass in Bezug auf den Inhalt des folgenden Vortrags **keine Interessenskonflikte** bestehen, die sich aus einem Beschäftigungsverhältnis, einer Beratertätigkeit oder Zuwendungen für Forschungsvorhaben, Vorträge oder andere Tätigkeiten ergeben.

Agenda

- Diagnostischer Wert genetischer Testungen bei unklarer Nierenerkrankung
- Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation: was gibt es Neues zu Belatacept?
- Therapie der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung: new Players?
- Impfungen SARS-CoV-2 und Nierentransplantation: Aspekte aus 2021

Klinischer Fall:

- 42J, Z.n. NTX 2013 als Lebendspende von der Ehefrau
- 1997 Nierenbiopsie (18J): Syndrom der dünnen BM, DD V.a. Alport Syndrom (keine Schwerhörigkeit)



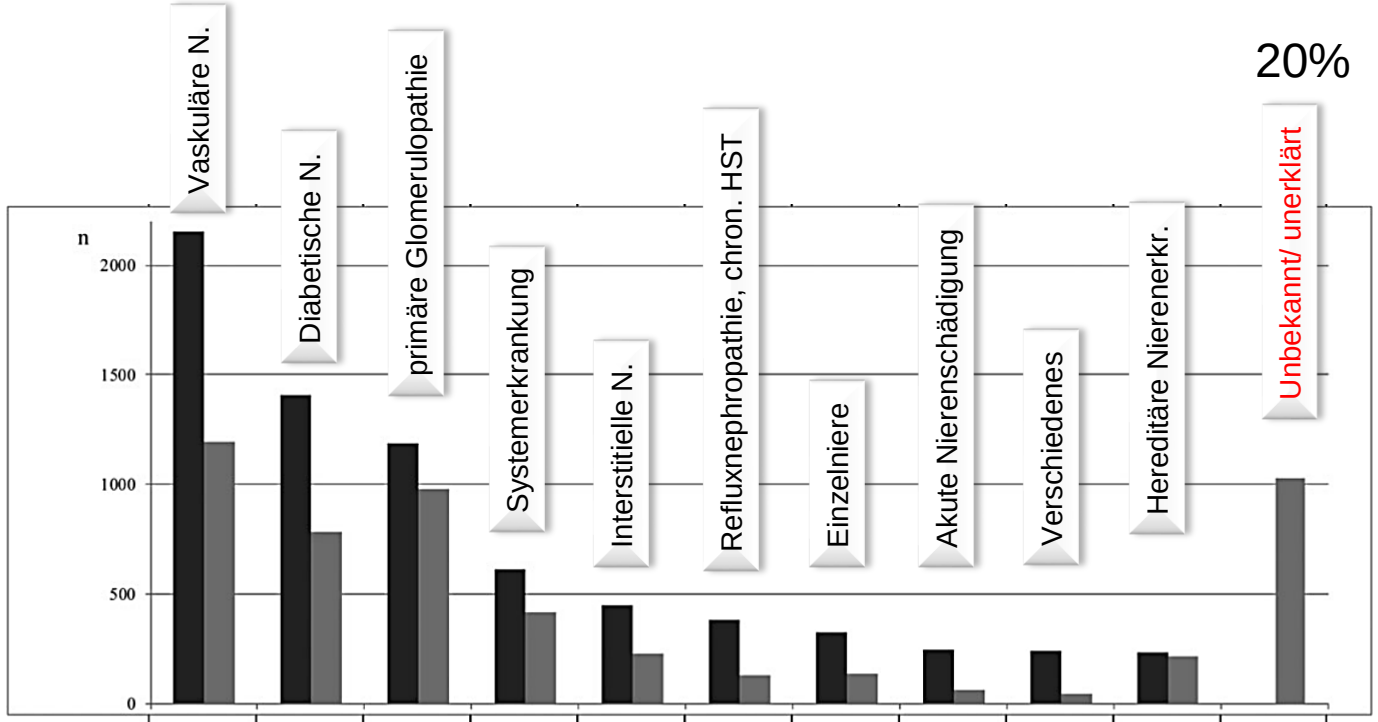
Könnte mein Sohn meine Erkrankung geerbt haben?

-> Was ist Ihre zugrunde liegende Nierenerkrankung?

Diagnostischer Wert genetischer Testungen bei unklarer Nierenerkrankung

Hintergrund

- Anteil ungeklärter Ursachen von chronischem Nierenversagen : 20-30% (Doreille, A. et al., NEJM 2019, Groopman, E. E. et al. NEJM 2019)
- Verlegenheitsdiagnosen: „chron. GN“, „rezidivierende PN“, „RPGN“



	Vaskuläre N.	Diabetische N.	primäre Glomerulopathie	Systemerkrankung	Interstitielle N.	Refluxnephropathie, chron. HST	Einzelniere	Akute Nierenschädigung	Verschiedenes	Hereditäre Nierenerkr.	Unbekannt/ unerklärt
% diabetics	27.5	100.0	15.1	11.7	18.2	8.6	15.3	26.2	24.4	9.7	41.8
% hypertensives	97.8	98.3	97.2	90.4	82.2	85.8	86.1	93.8	82.2	97.2	94.9

Vermutungen

- Hauptursache oder zusätzlich ursächlich
- Hauptursache

- >5.200 Pat., Alter 60,1 ± 12,0 J
- Nierenbiopsierate insgesamt 26%

Titze S et al., NDT 2015 (GCKD cohort)

Diagnostischer Wert genetischer Testungen bei Pat. auf der TX Warteliste

Genetics inMedicine

ARTICLE

The underestimated burden of monogenic kidney disease in adults waitlisted for kidney transplantation

Eva Schrezenmeier[1,2,6]✉, Elisa Kremerskothen[1,6], Fabian Halleck[1], Oliver Staeck[3], Lutz Liefeldt[1], Mira Choi[1], Markus Schüler[1], Ulrike Weber[1], Nadine Bachmann[4], Maik Grohmann[4], Timo Wagner[4], Klemens Budde[1] and Carsten Bergmann[4,5]✉

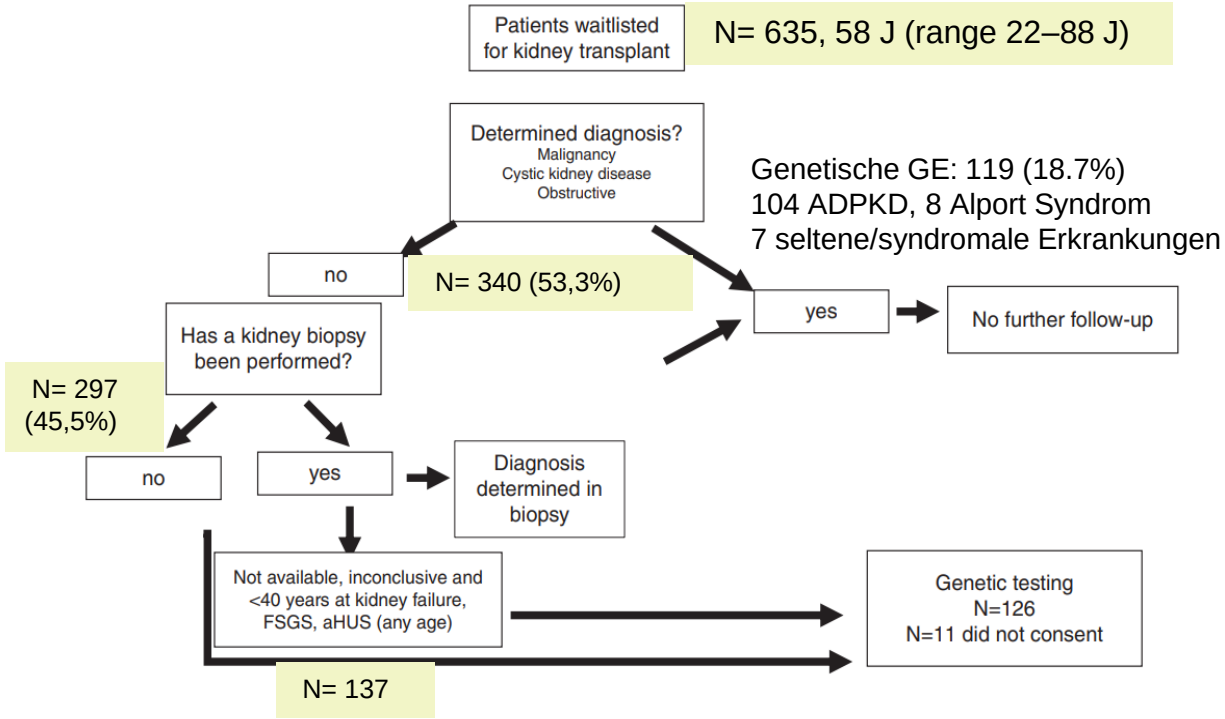


Table 1. Identified putatively pathogenic variants.

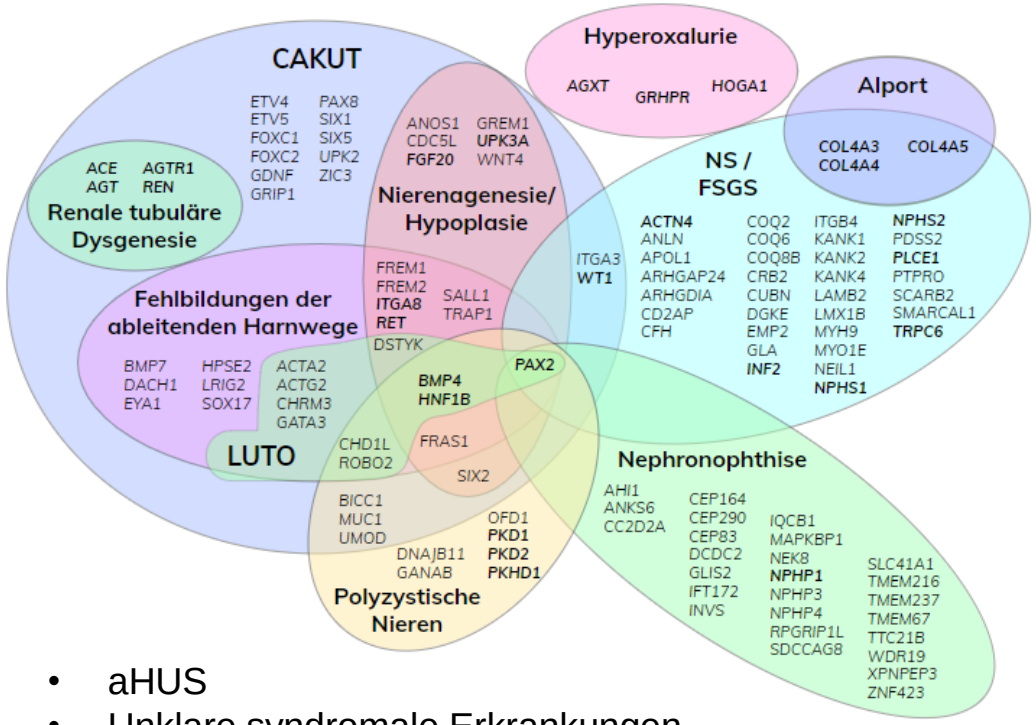
Patient ID	Sex	Age at first dialysis	Gene	Variant	Zygosity	ACMG/AMP[26]	Causality
1	F	20	*CD46*	c.286 + 2T>G p.(Lys49_Arg96del)	Hom	P	Causative
2	F	28	*COL4A3*	c.2083G>A p.(Gly695Arg)	Het	P	Causative
3	F	25	*COL4A3*	c.3580del p.(Arg1194Glyfs*27) c.4803del p.(Gly1602Alafs*13)	Het Het	P P	Causative
4	M	32	*COL4A3* *COL4A4*	Exo Exo			Causative
5	F	56	*COL4A4*	c.4129C>T p.(Arg1377)	Het	P	Causative
6	F	41	*COL4A5*	c.3508G>A p.(Gly1170Ser)	Het	P	Causative
7	M	22	*COL4A5*	c.3482G>A p.(Gly1161Glu)	Hem	P	Causative
8	M	42	*INF2*	c.652C>T p.(Arg218Trp)	Het	P	Causative
9	F	44	*INF2*	c.653G>A p.(Arg218Gln)	Het	P	Causative
10	M	21	*TTC21B*	c.626	n	P	Causative
11	M	18	*TTC21B*	c.626	n	P	Causative
12	M	33	*COL4A4*	c.481G>C p.(Gly161Arg)	Het	LP	Likely causative
13	M	33	*COL4A5*	c.1708G>A p.(Gly570Arg)	Hem	LP	Likely causative
14	M	25	*NPHP4*	c.1124_1125insCC p.(Ser376Leufs*31) c.3766C>T p.(Gln1256*)	Het Het	LP LP	Likely causative
15	M	34	*CD2AP*	c.682C>T p.(Arg228Trp)	Het	VUS	Possibly causative
16	M	45	*CFI*	c.950G>A p.Arg317Gln	Het	VUS	Possibly causative
17	F	20	*COL4A5*	c.4396C>T p.(Arg1466Cys)	Hem	VUS	Possibly causative
18	F	35	*GLA*	c.352C>T p.(Arg118Cys)	Het	VUS	Possibly causative
19	M	28	*INF2*	c.*1 + 1G>C p.?	Het	VUS	Possibly causative
20	F	21	*INF2*	c.244 sn)	Het	VUS	Possibly causative
21	M	21	*LAMB2*	c.280 p)	Hom	VUS	Possibly causative
22	M	18	*LMX1B*	c.113 is)	Het	VUS	Possibly causative
23	M	49	*MYH9*	c.1730T>C p.(Val577Ala)	Het	VUS	Possibly causative
24	M	24	*PAX2*	c.272C>T p.(Ala91Val)	Het	VUS	Possibly causative
25	F	39	*TRPC6*	c.26C>A p.(Pro9His)	Het	VUS	Possibly causative
26	M	29	*TRPC6*	c.1747A>G p.(Arg583Gly)	Het	VUS	Possibly causative

Kollagenerkrankung (Alport)

Nephronophthise

FSGS

Diagnostischer Wert genetischer Testungen bei unklarer Nierenerkrankung

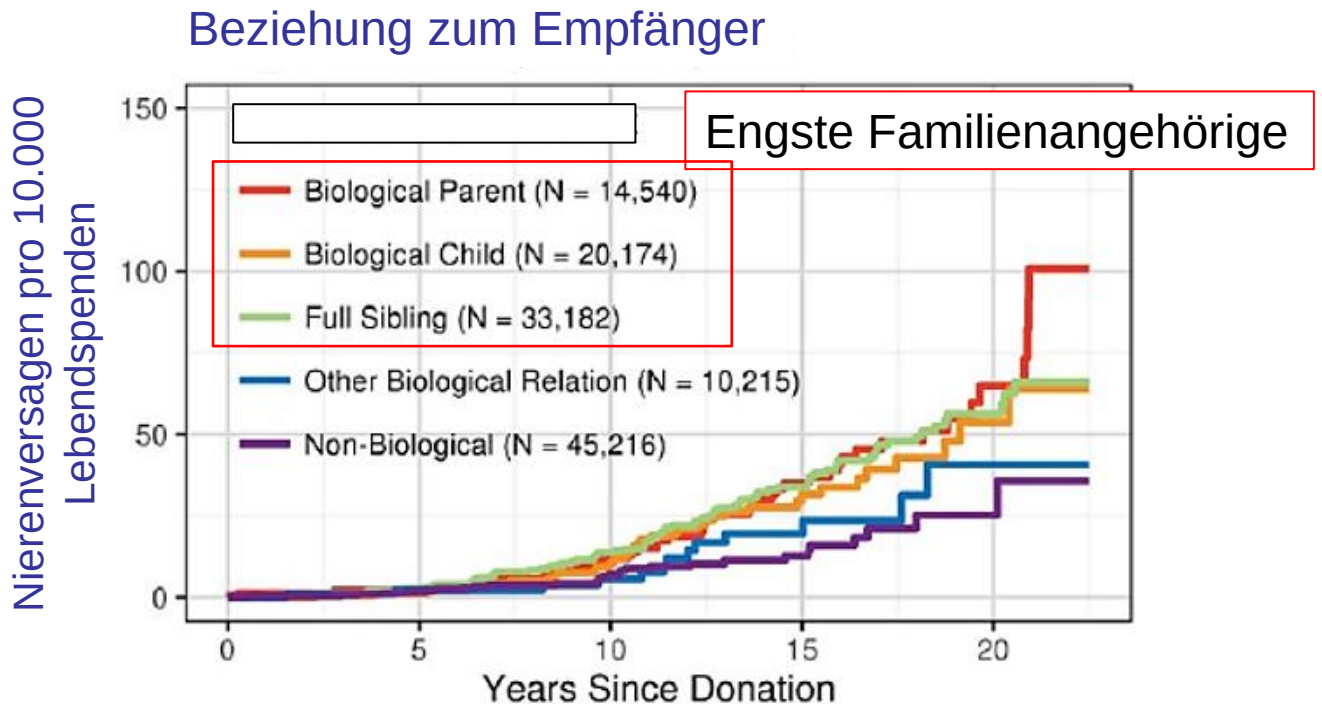


- aHUS
- Unklare syndromale Erkrankungen

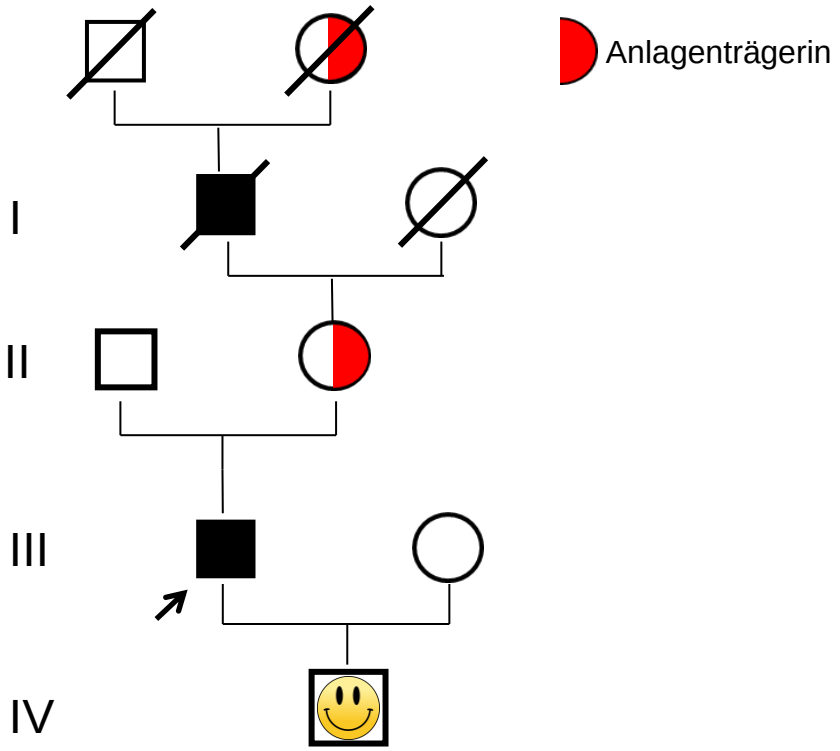
- ✓ Relevanz für Prognose, klinische Aufarbeitung, Therapie
- ✓ Bewertung eines Rezidivrisikos nach NTX
- ✓ Familienberatung
- ✓ Genetische Formen können auch erst im späteren Erwachsenenalter auftreten, sind möglicherweise milder im Verlauf (hypomorphe Varianten).
- ✓ i.d.R. eine “once-in-a-life” Diagnostik
- ✓ Nieren-Lebendspenden von Familienmitgliedern, die eine dominante pathogene Variante tragen, sollten vermieden werden bzw. sind kontraindiziert.

Quelle: Zarbok, R.
https://www.medizinischegenetik.de/diagnostik/humangenetik/erkrankungen/syndrome/nierenerkrankungen

Risiko eines chronischen Nierenversagens nach Lebendspende



> 120.000 Lebendspenden zwischen 1994-2016



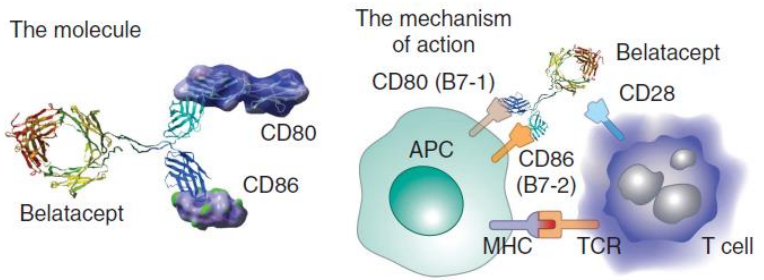
Gene	Chromosome Locus	Protein
CLCN5	Xp11.23	H(+)/Cl(-) exchange transporter 5

- Dent Disease 1 (pathogene Variante im CLCN5 Gen)
- X-chromosomal rezessiv

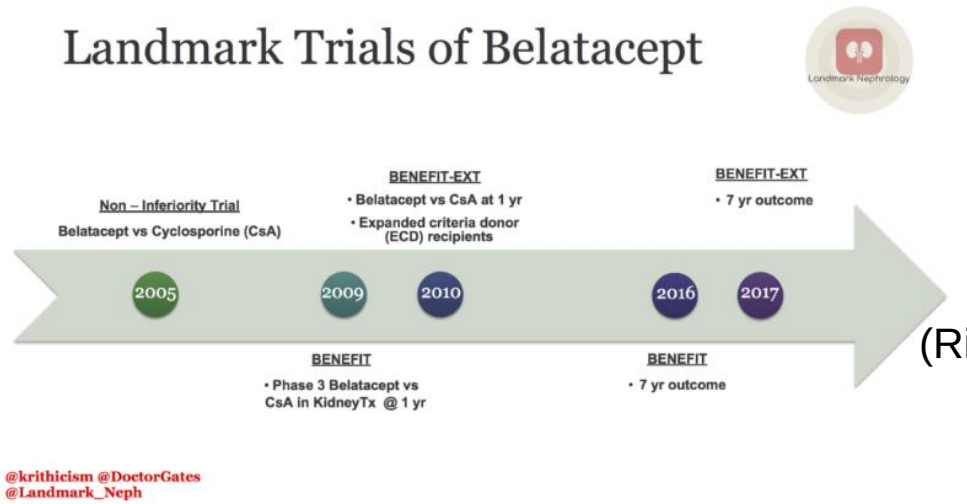
Wainright, JL et al., AJT 2018

Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation: was gibt es Neues zu Belatacept?

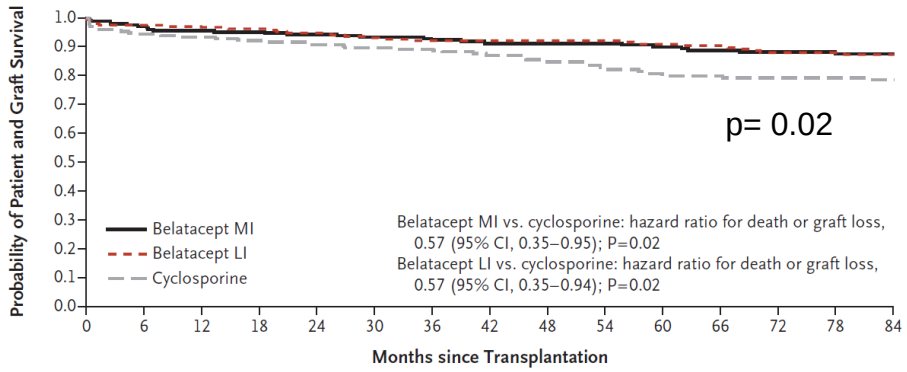
Hintergrund



Vincenti F. et al., Kidney Int 2012

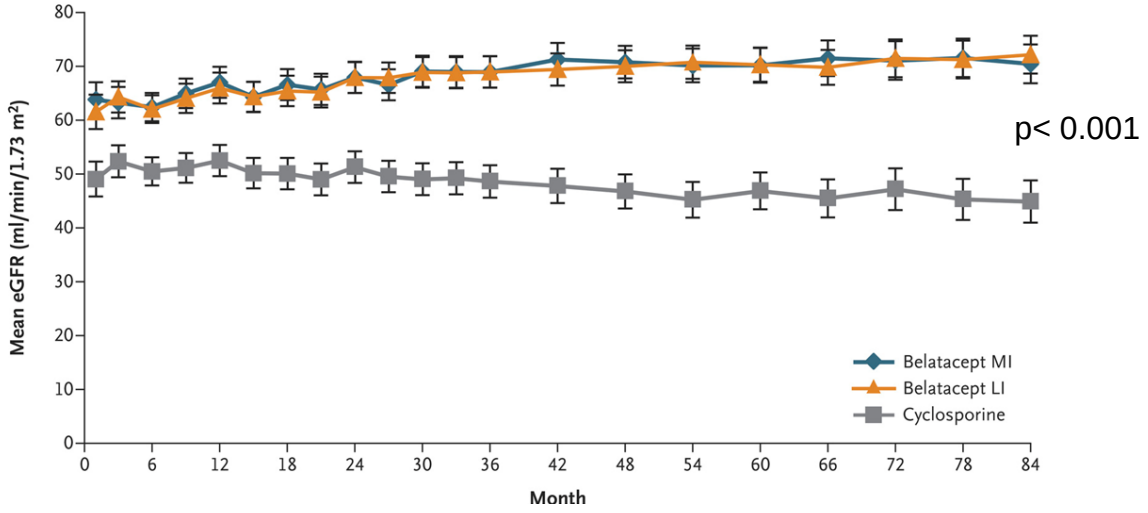


EBV Seropositivität vor Therapiebeginn
(Risiko PTLD bei EBV naiiven) **!**



No. at Risk															
Belatacept MI	219	212	208	206	204	202	199	153	151	149	146	142	135	131	128
Belatacept LI	226	220	218	216	213	209	204	165	161	159	152	151	142	139	137
Cyclosporine	221	208	206	202	199	197	186	137	123	117	112	107	102	100	92

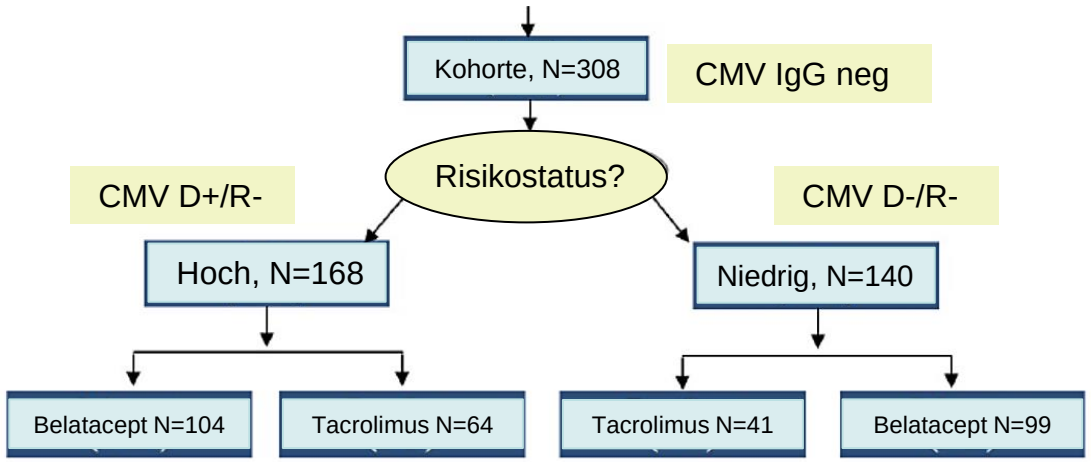
Transplantatüberleben

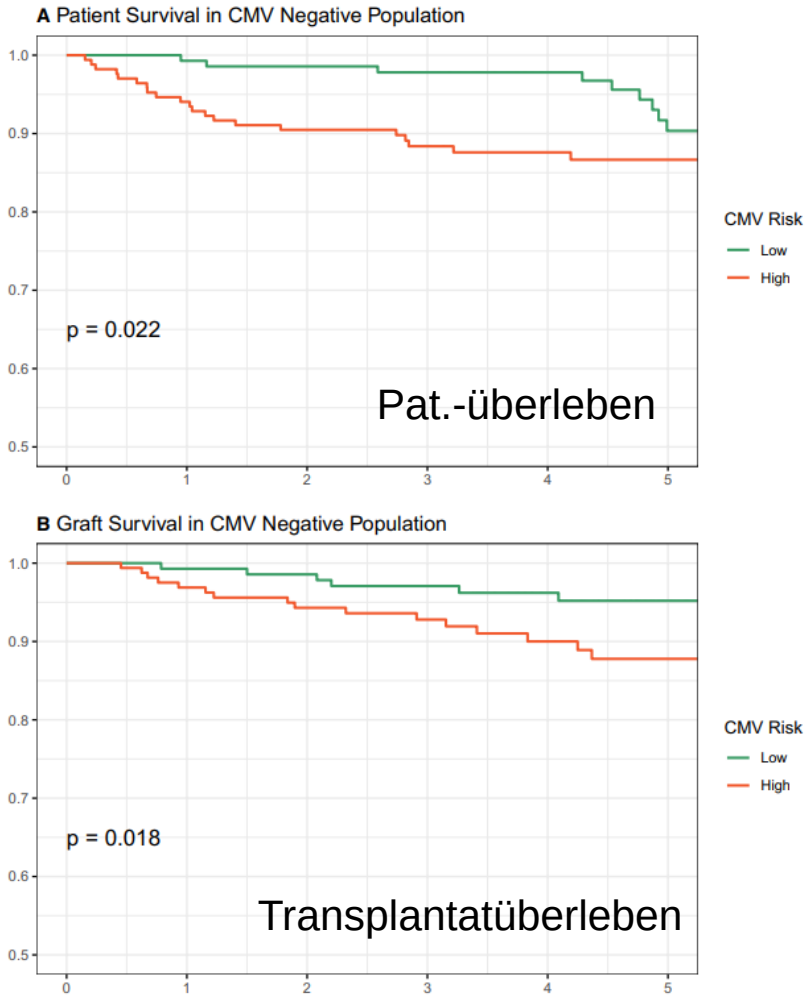


Mittlere eGFR

Vincenti F et al. N Engl J Med 2016

Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation: Belatacept und Risiko CMV Infektionen



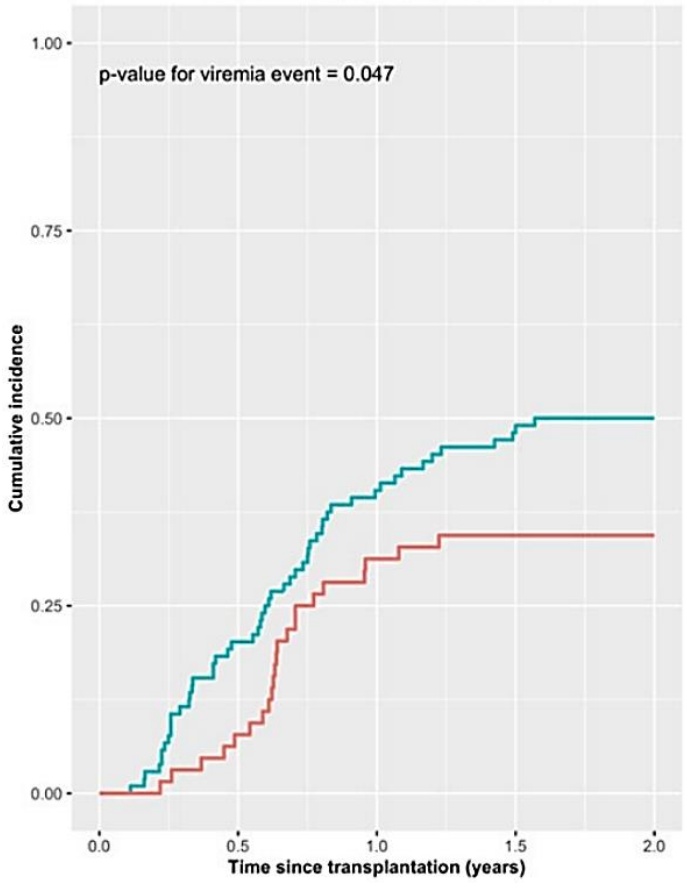


Patient:innen mit high-risk CMV Status hatten im Vergleich zu einer low-risk Konstellation ein signifikant schlechteres Pat.- und Transplantatüberleben.

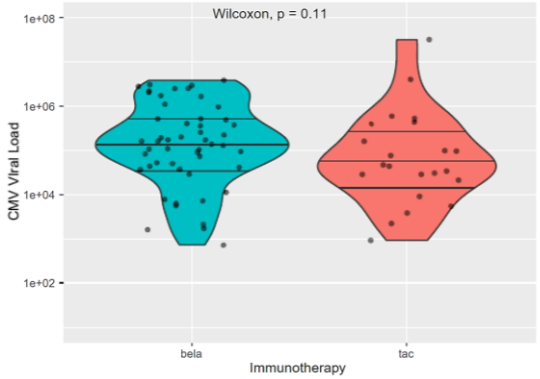
Karadkhele, G. et al., AJT 2021

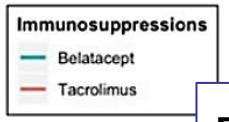
Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation: Belatacept und Risiko CMV Infektionen

Kumulative Inzidenz CMV Virämie

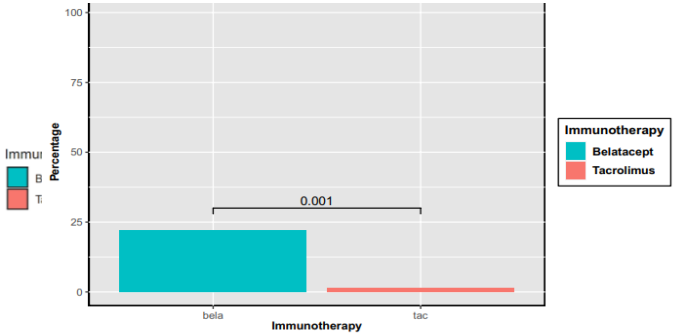


Maximum der CMV Viruslast

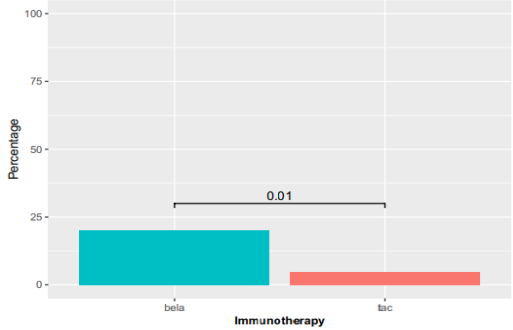




Ganciclovir Resistenz CMV



Second-Line Therapie



Belatacept Therapie in CMV high-risk Konstellation:

- Höhere kumulative Inzidenz einer CMV Virämie während der ersten beiden Jahre (50 versus 34,4%, P=.047)
- Höhere Viruslast, höhere AUC (entsprechend längere Zeit bis zur Virusclearance).
- Höhere Rate an Ganciclovir Resistenzen (22,1 versus 1,6%, P =.001).
- Häufiger second-line Therapien (20 versus 5%, P <.001).

Karadkhele, G. et al., AJT 2021

Erhaltungstherapie nach Nierentransplantation: Belatacept, längere Intervalle?

Every 2-month belatacept maintenance therapy in kidney transplant recipients greater than 1-year posttransplant: A randomized, noninferiority trial

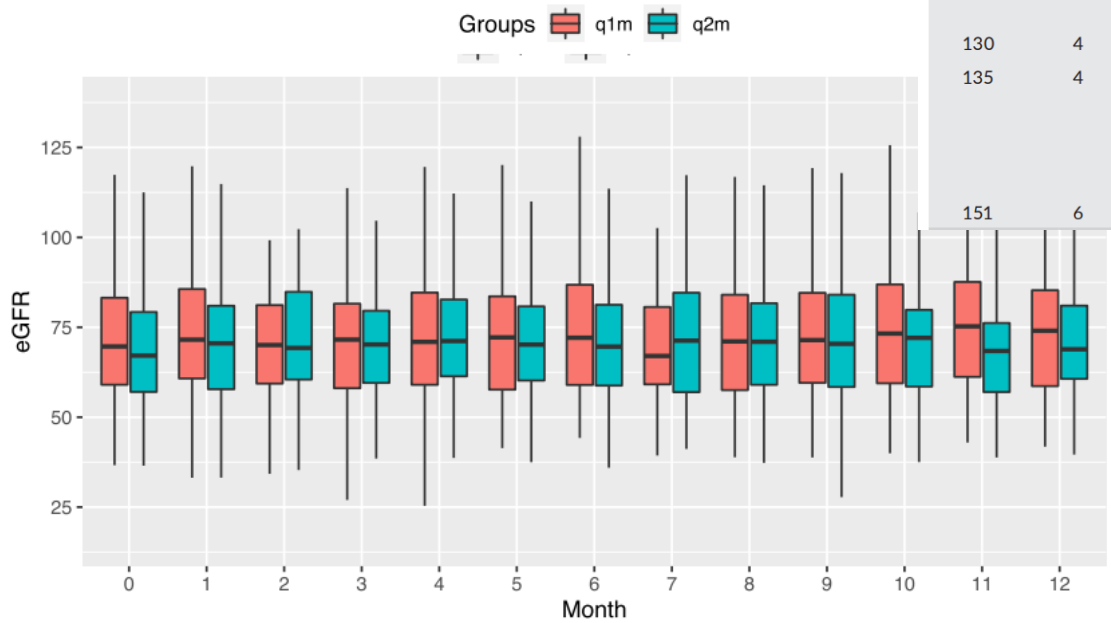
Idelberto R. Badell[1] | Ronald F. Parsons[1] | Geeta Karadkhele[1] | Octav Cristea[1] | Sue Mead[1] | Shine Thomas[1] | Jennifer M. Robertson[1] | Grace S. Kim[2] | John J. Hanfelt[2] | Stephen O. Pastan[1] | Christian P. Larsen[1]

Subject	Time (m)	Pathology	DSA	Action/comment	Study completion
q1m					
009	6	Borderline	N	Oral steroid pulse	Y
009	10	Borderline	N	Oral steroid pulse	Y
q2m					
078	6	1A ACR	N	IV steroid pulse, converted to q1m NC with MMF, prednisone, belatacept	N
098	8	1B ACR		Thymoglobulin, converted to q1m NC with MMF, prednisone	N
130	4	1A ACR	N	Converted to q1m	Y
135	4	1B ACR, AMR	Y	Thymoglobulin, plasmapheresis/ IVIG Converted to q1m NC with MMF	N
151	6	Normal	Y	Converted to q1m	Y

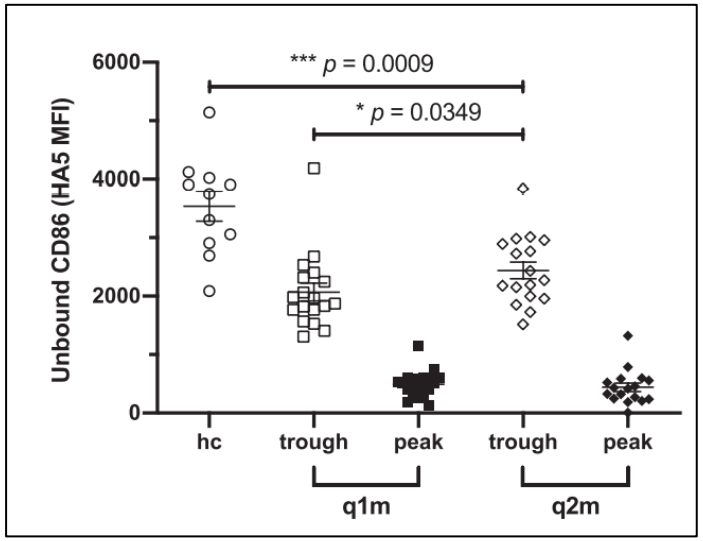
Incompliance

TABLE 4 Immunologic outcomes: alloantibodies

	n	q1m	n	q2m	p value
Change in PRA					
0 months	82	–	81	–	
6 months	77	0	77	1	.32
12 months	69	2	75	1	.56
Biopsy	2	0	4	2	
Total		2		4	.41
DSA					
0 months	82	0	81	0	
6 months	77	0	77	1	.32
12 months	69	0	75	0	–
Biopsy	2	0	4	2	
Total		0		3	.08



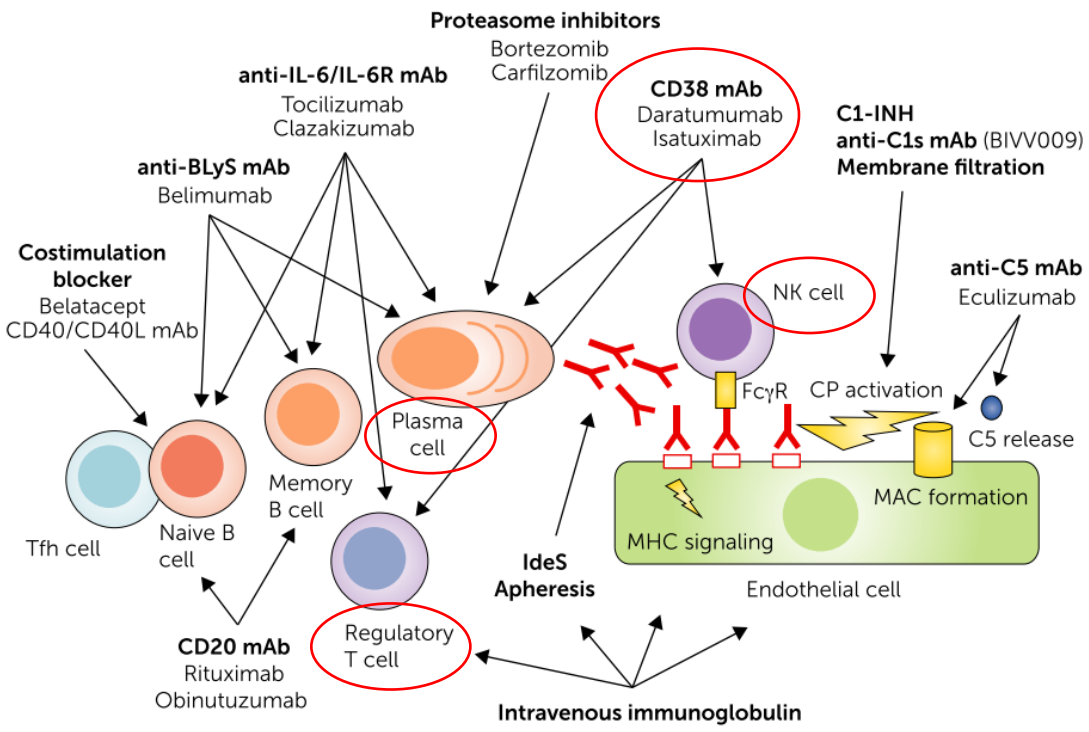
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
q1m (n)	82	77	79	77	76	74	77	73	73	74	72	68	76
q2m (n)	81	79	79	71	78	75	78	74	78	74	77	69	77



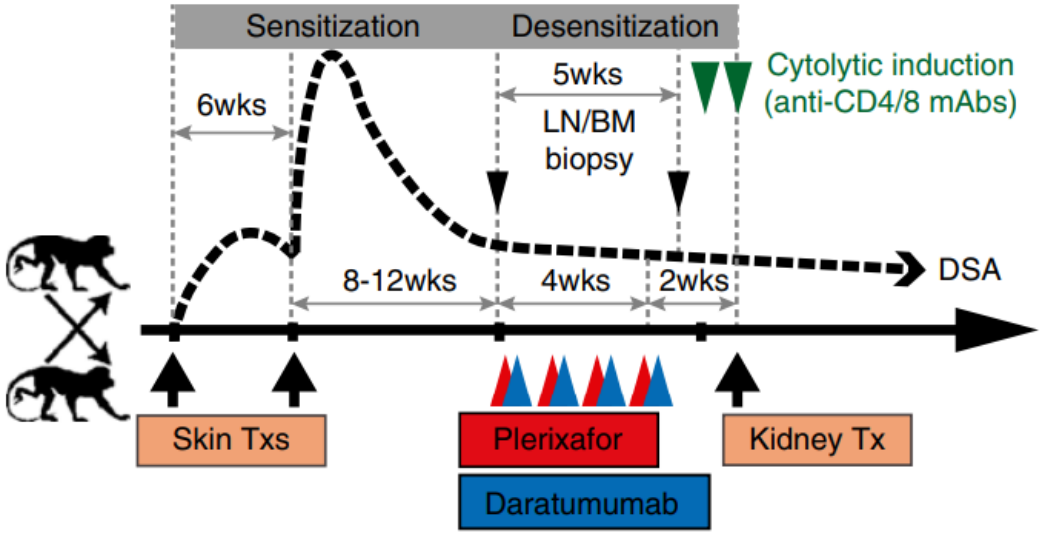
= „Belatacept Wirkspiegel“

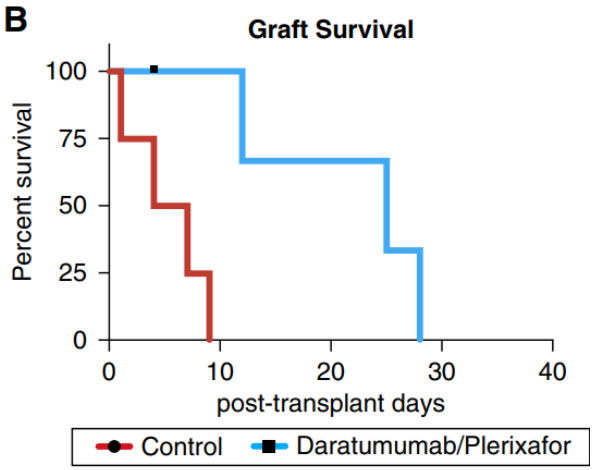
Badell, IR, AJT 2021

Therapie der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung: new Players?



Böhmig, G. et al., Transplant Int 2019

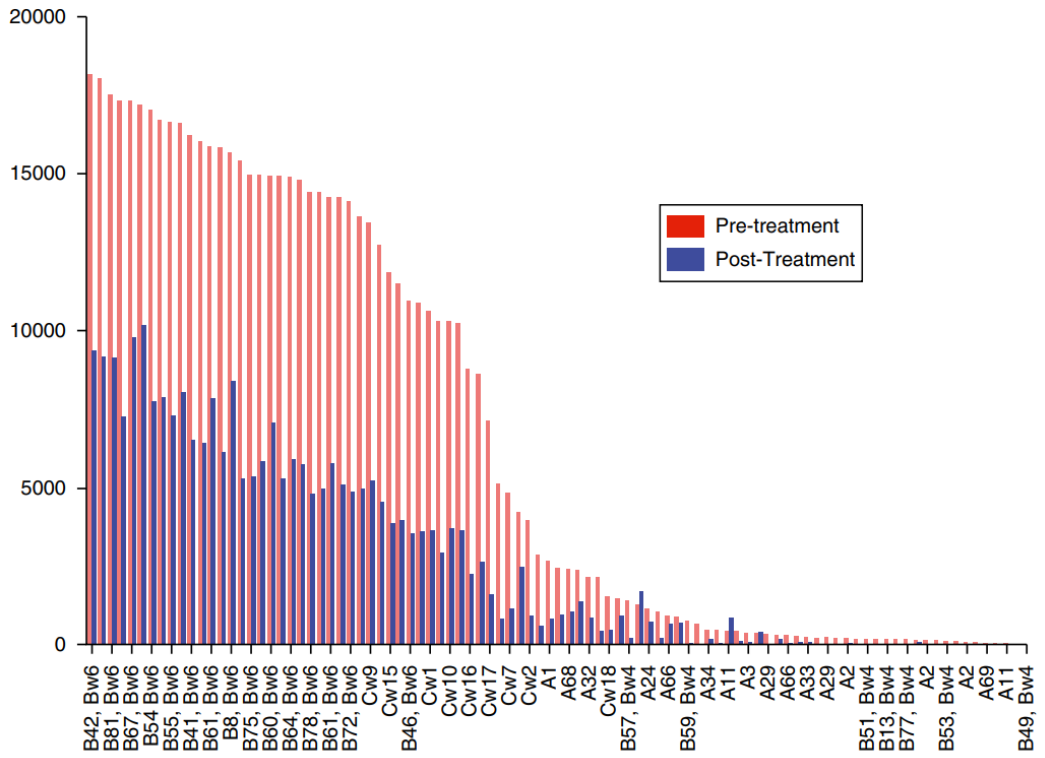


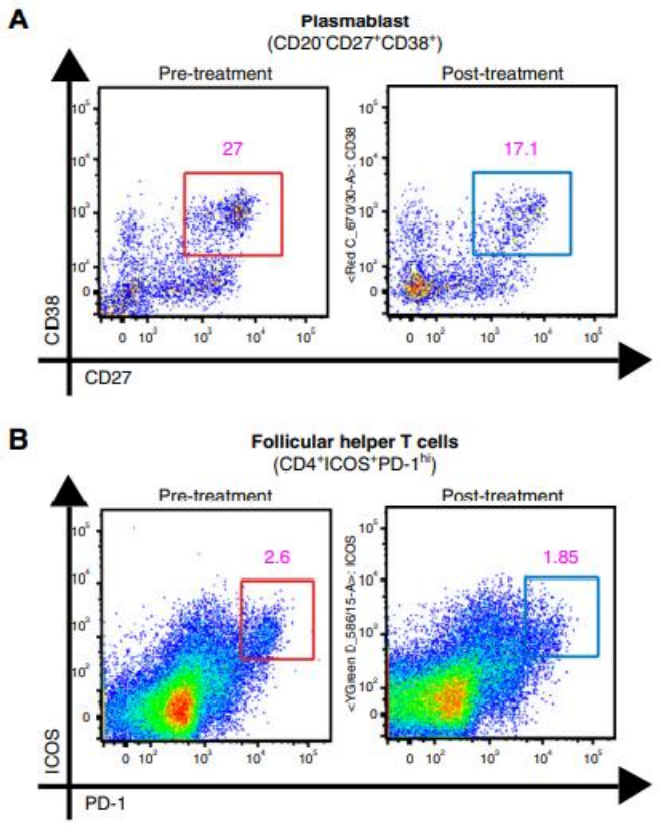


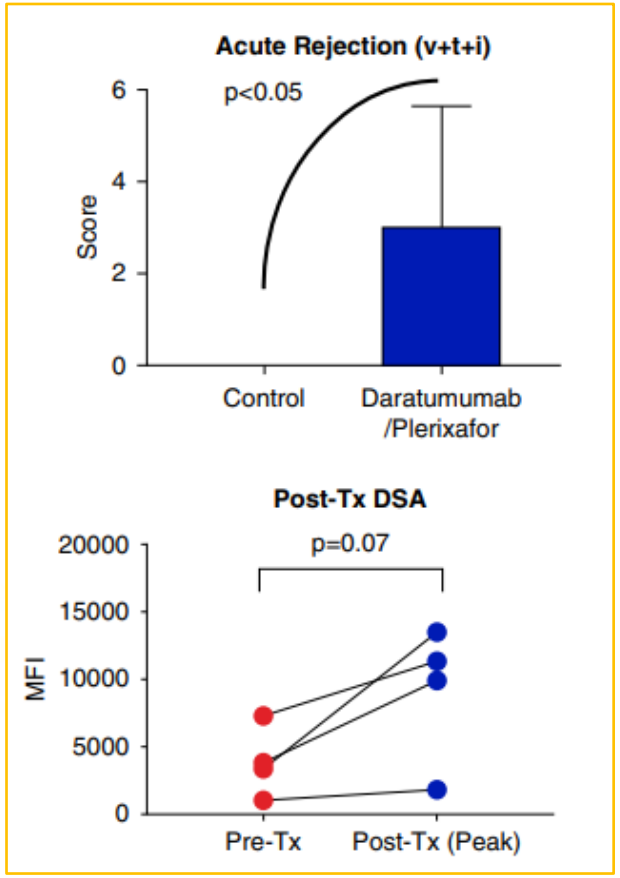
Kwun, J. et al., JASN 2019

Therapie der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung: CD38 mAb

HLA- Antikörper Verlauf
(single antigen bead Testung)



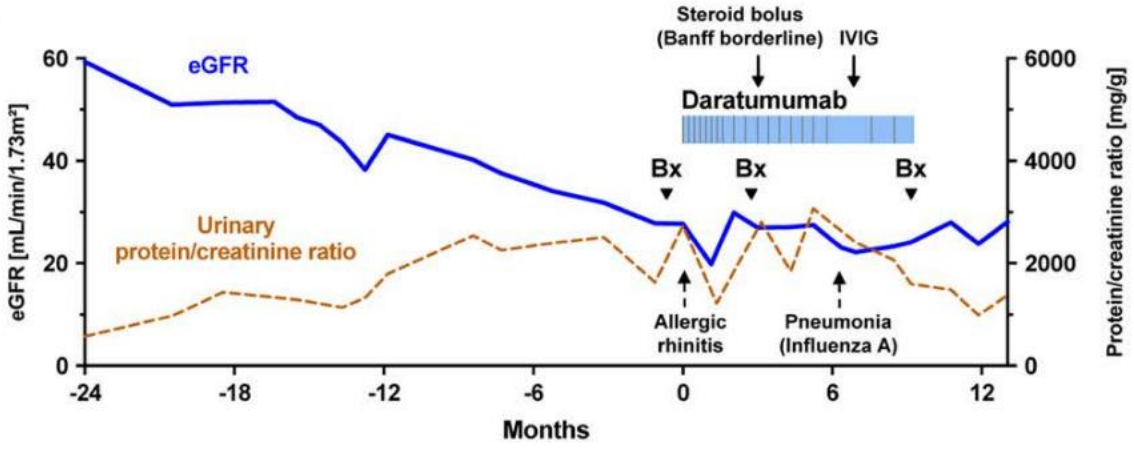




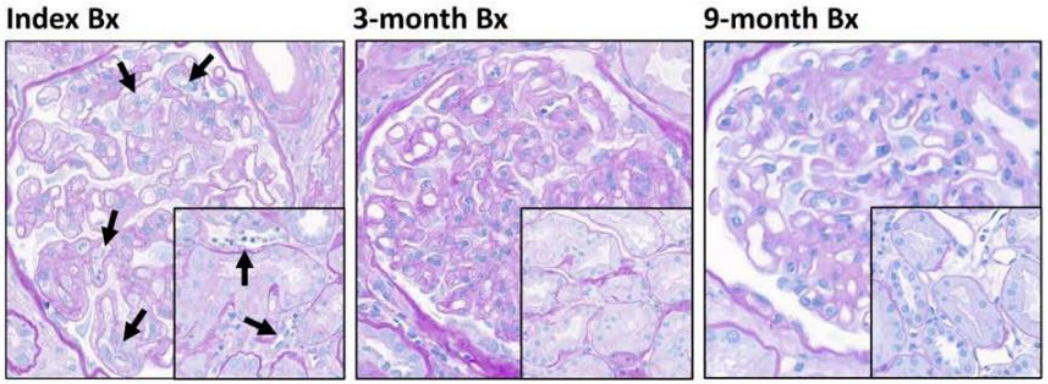
Kwun, J. et al., JASN 2019

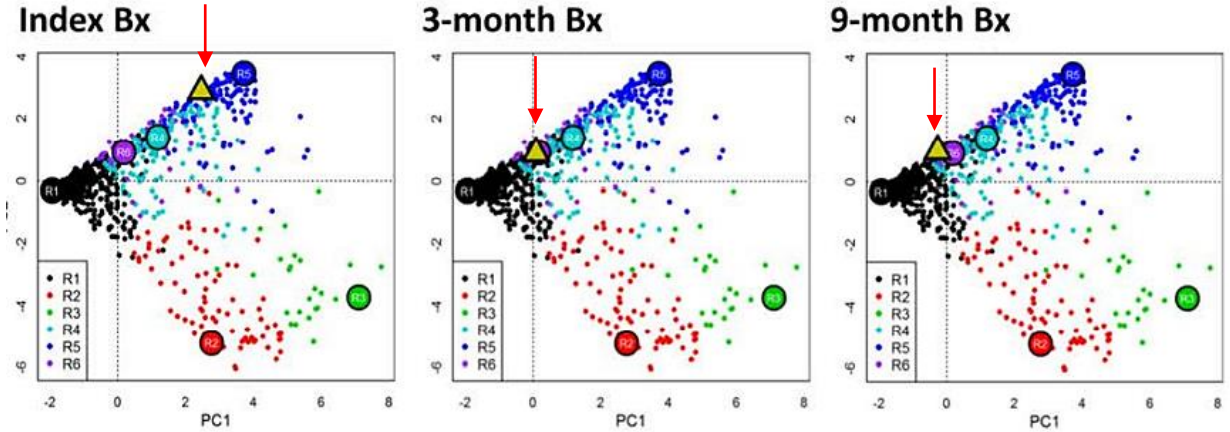
Therapie der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung: CD38 (Daratumumab)

Case report: 42J: smoldering myeloma und DSA pos. chronic-active ABMR 13J post TX



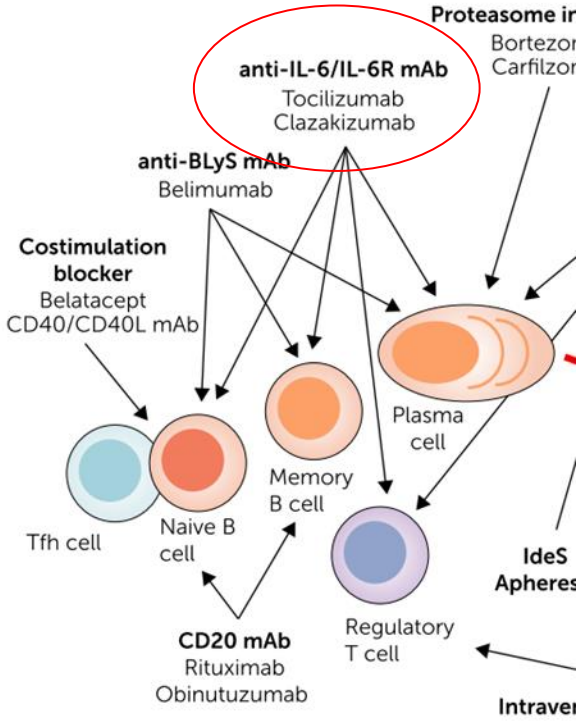
R1: no rejection
R2: T-cell–mediated rejection (TCMR)
R3: mixed antibody-mediated rejection (AMR)/TCMR
R4: early-stage AMR
R5: fully developed AMR
R6: late-stage AMR

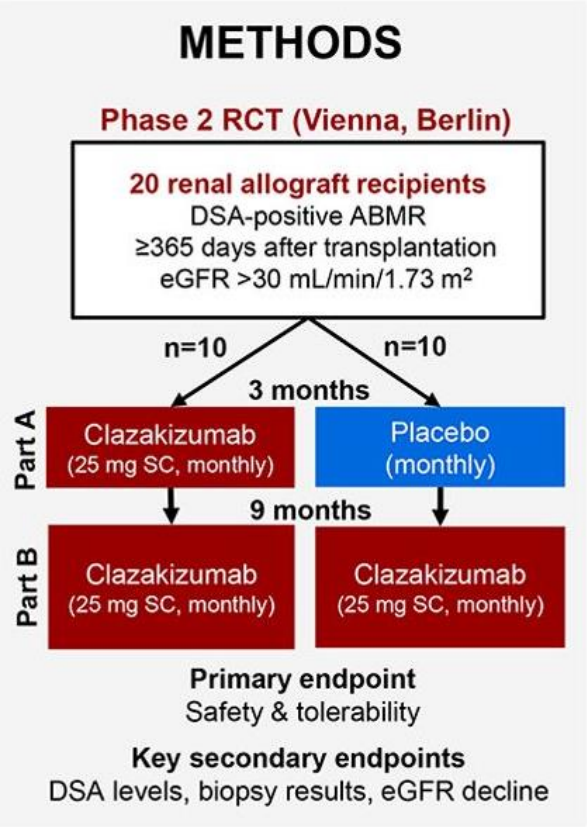


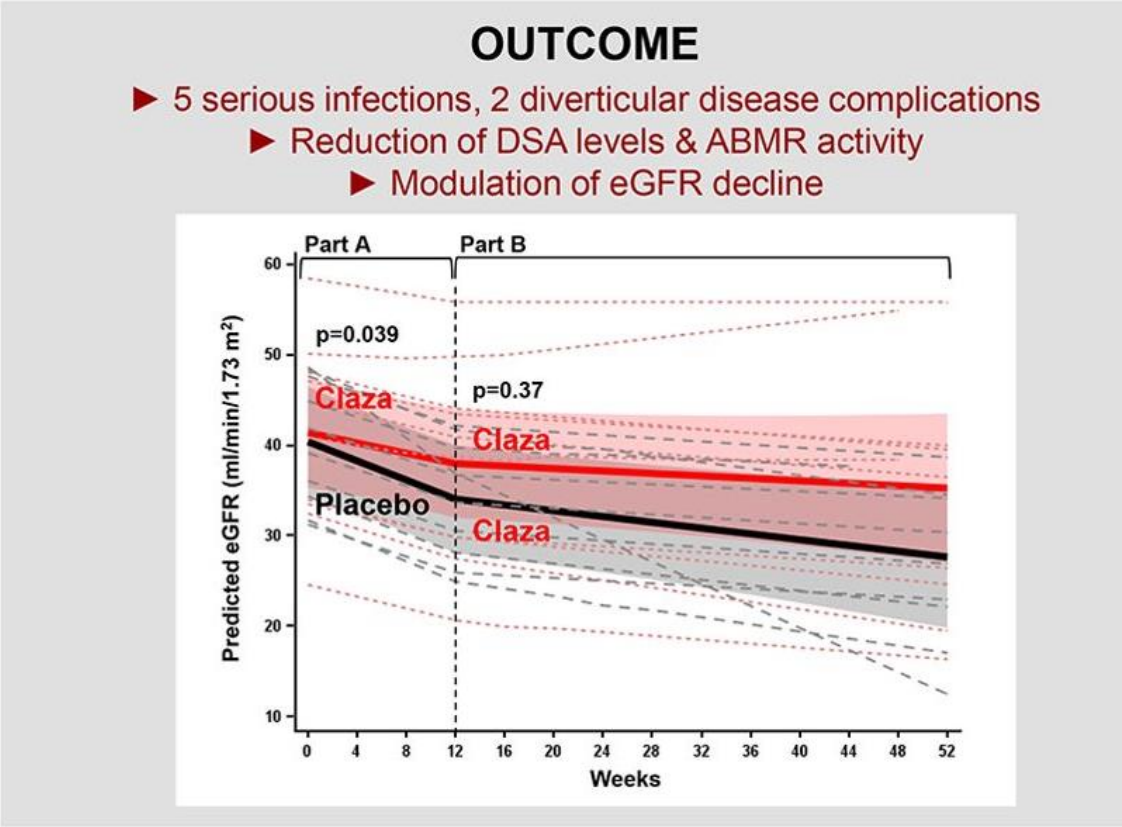


Doberer, K. et al., Transplantation 2021

Therapie der antikörpervermittelten Transplantatabstoßung: anti-IL-6 Antikörper Clazakizumab



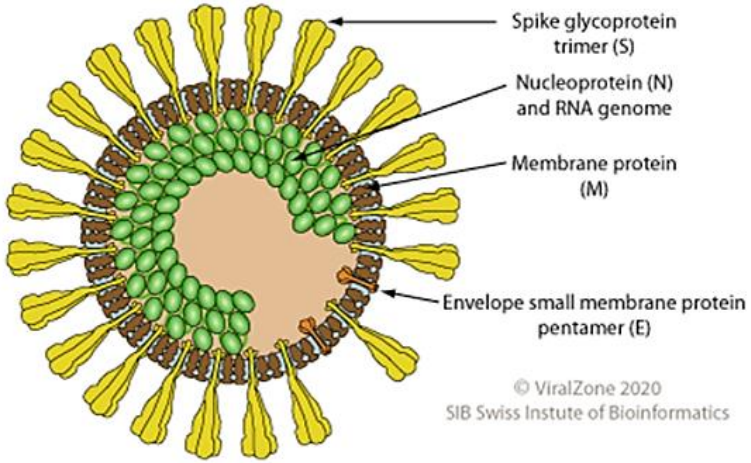


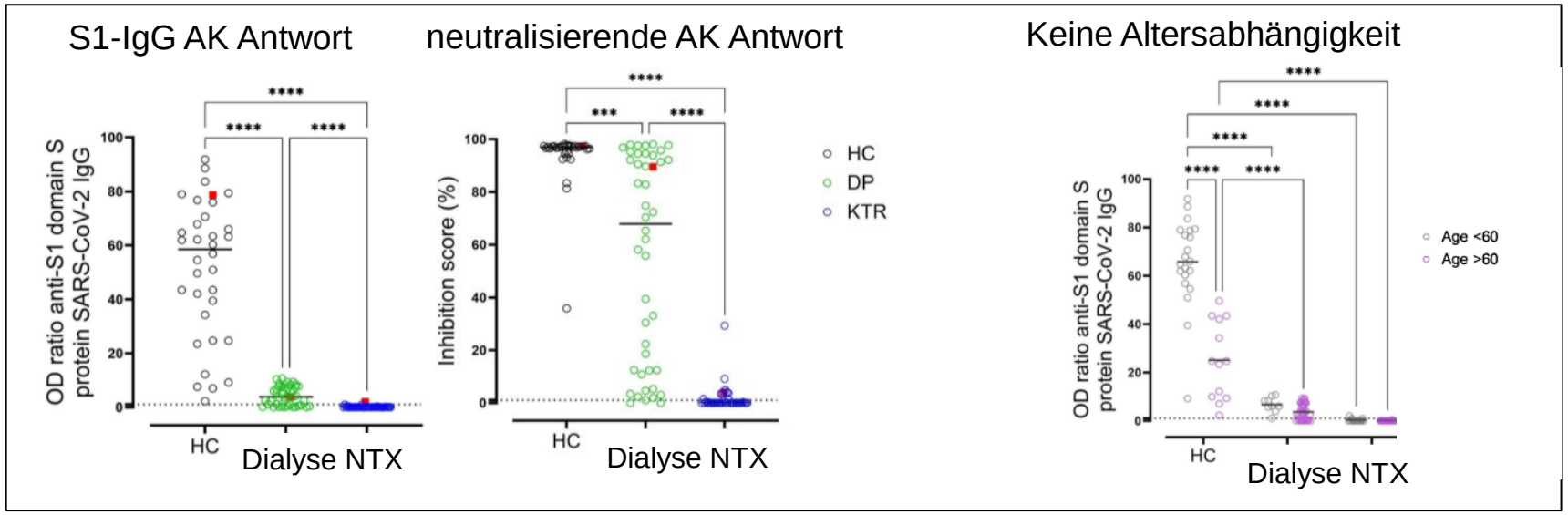


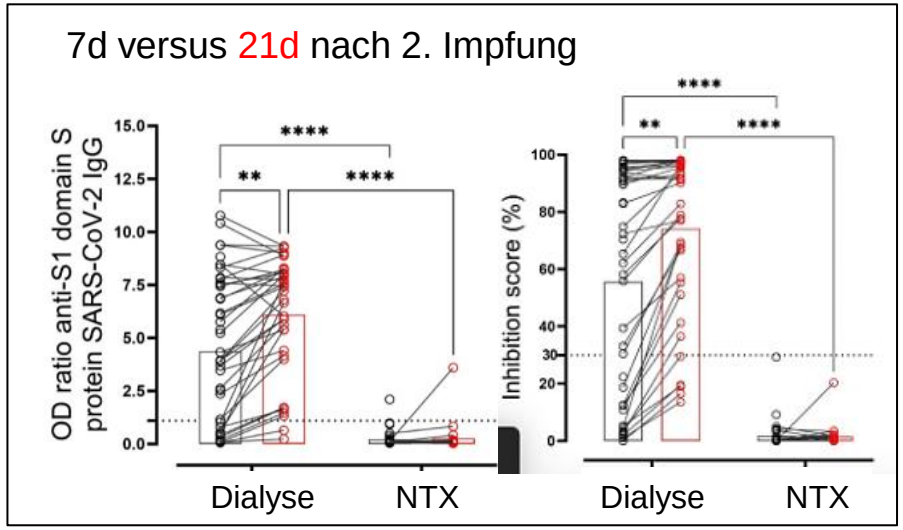
Böhmig, G. et al., Transplant Int 2019

Doberer, K. et al., JASN 2021

SARS-CoV-2 und Nierentransplantation: Effekt von Impfungen

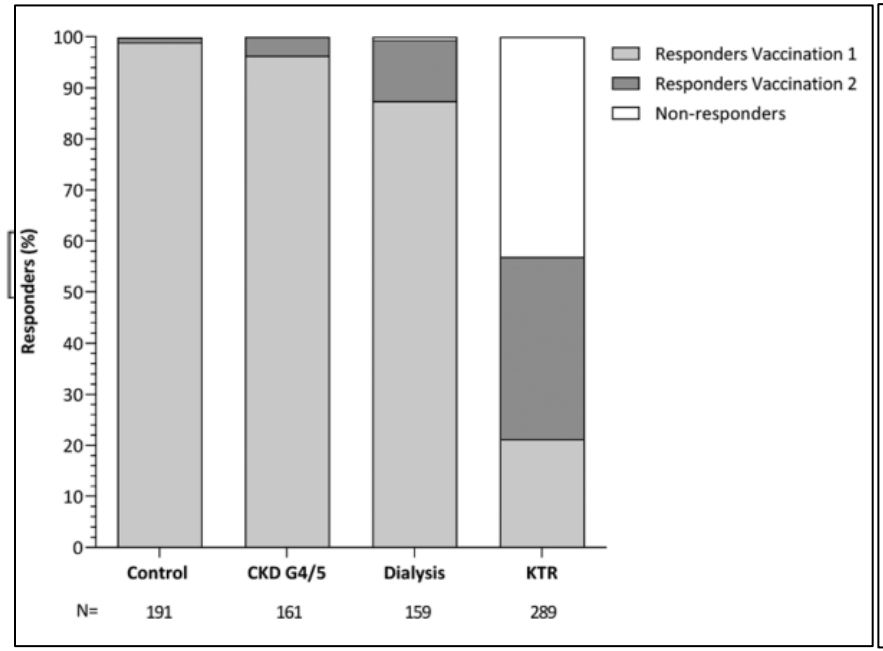


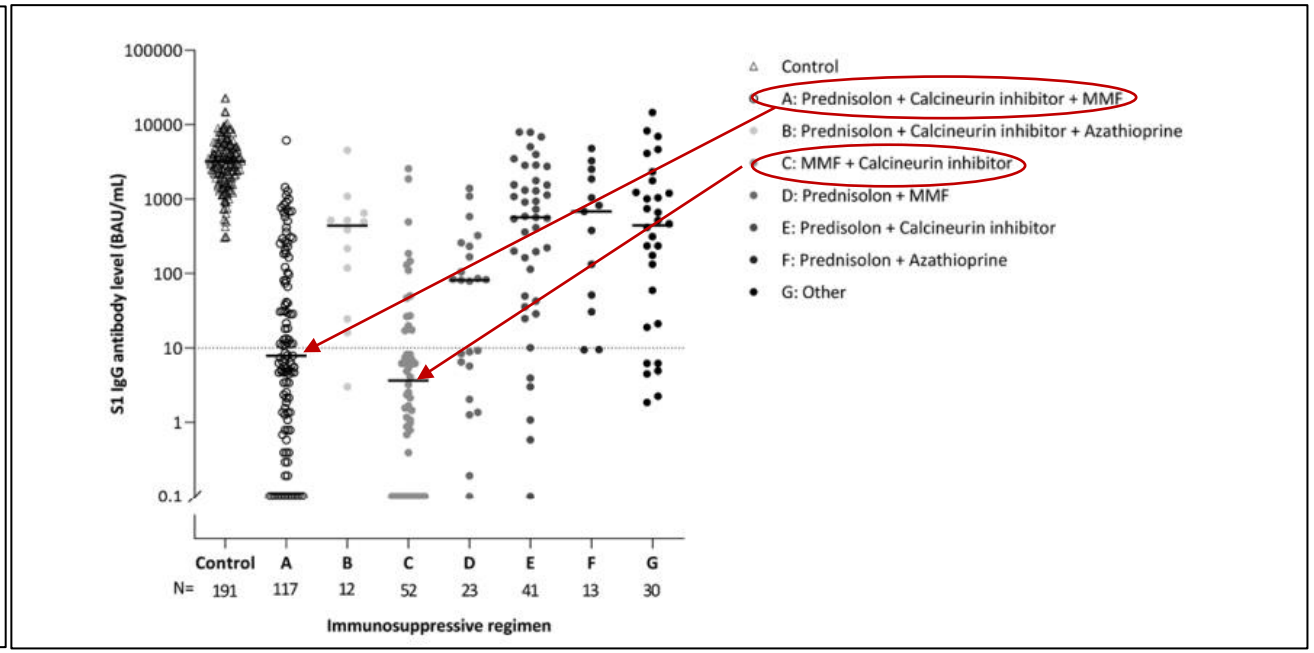


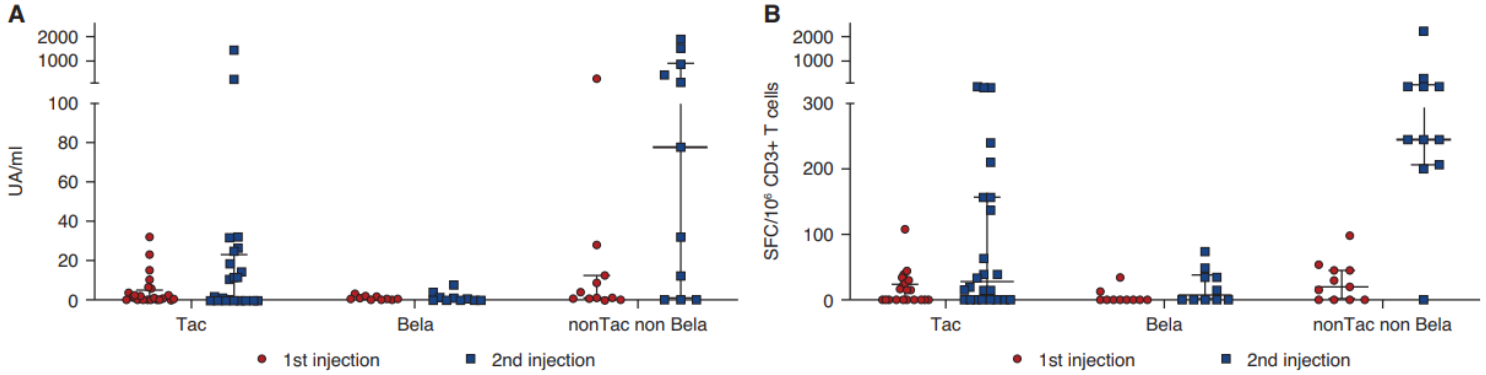


Rincon-Arevalo, H et al., Science Immun. 2021

SARS-CoV-2 und Nierentransplantation: Einfluss der Immunsuppression

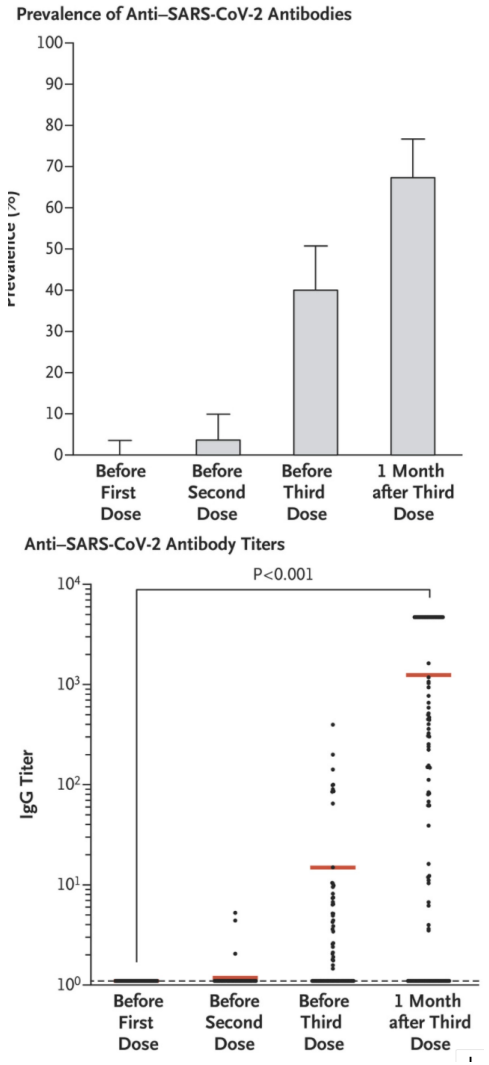




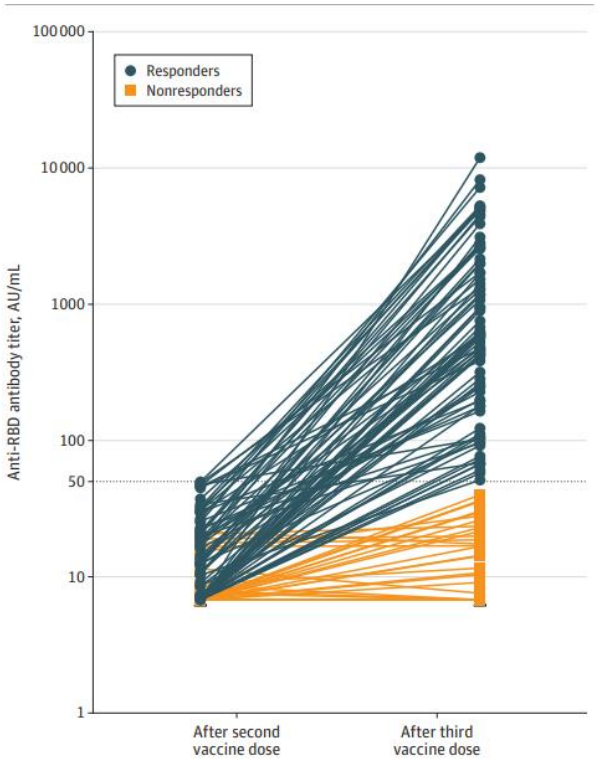


Bertrand D. et al., JASN 2021

SARS-CoV-2 und Nierentransplantation: Boosterimpfungen

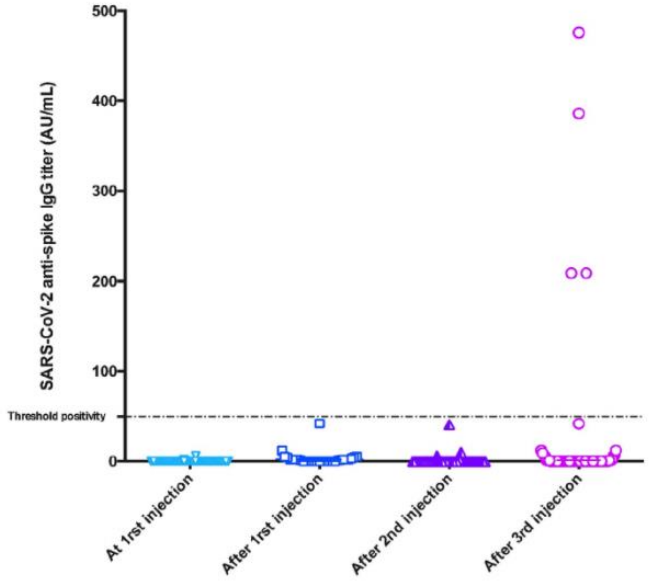


Kamar, N et al., NEJM 2021



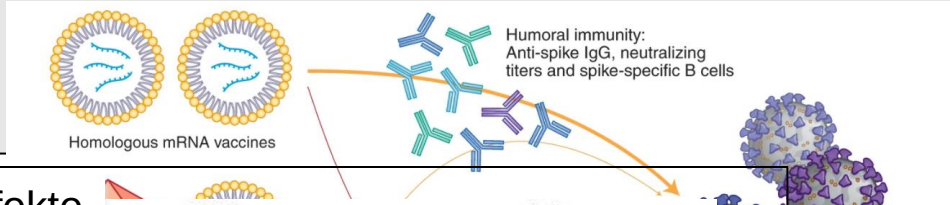
Benotmane, I et al., JAMA 2021

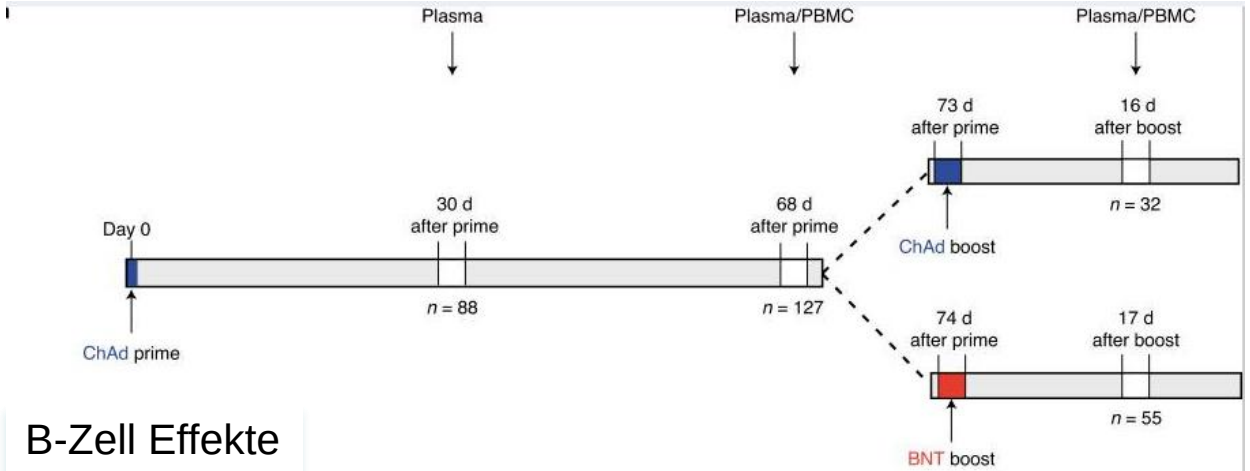
4/62 Belatacept (6,4%)
vs
13/35 CNI (37,1%)



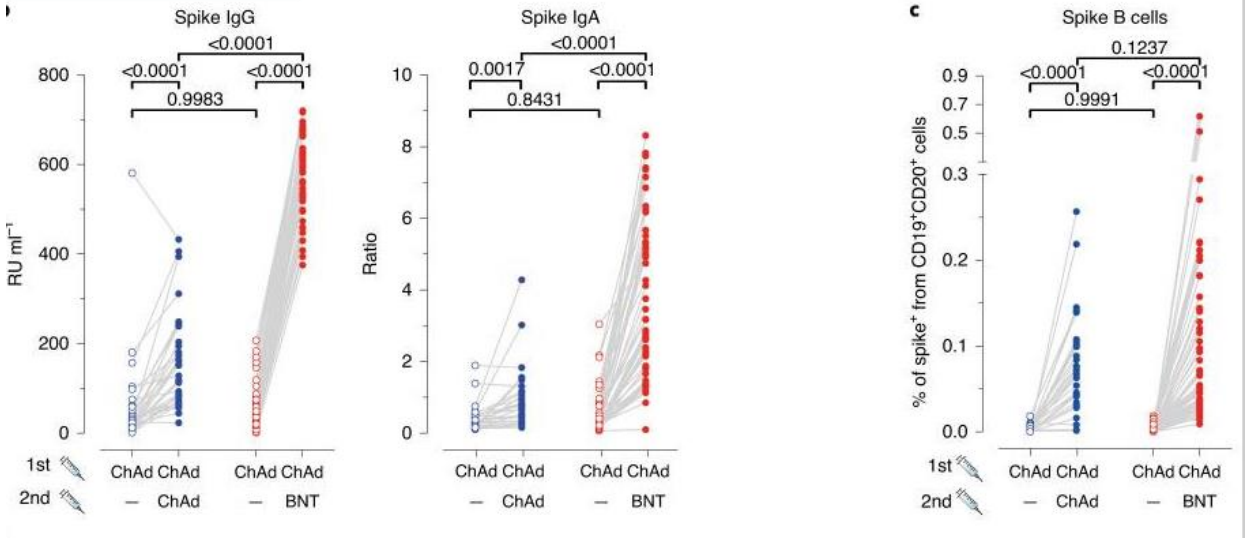
Chavarot, N et al, AJT 2021

SARS-CoV-2 : Effekt heterologer Impfungen

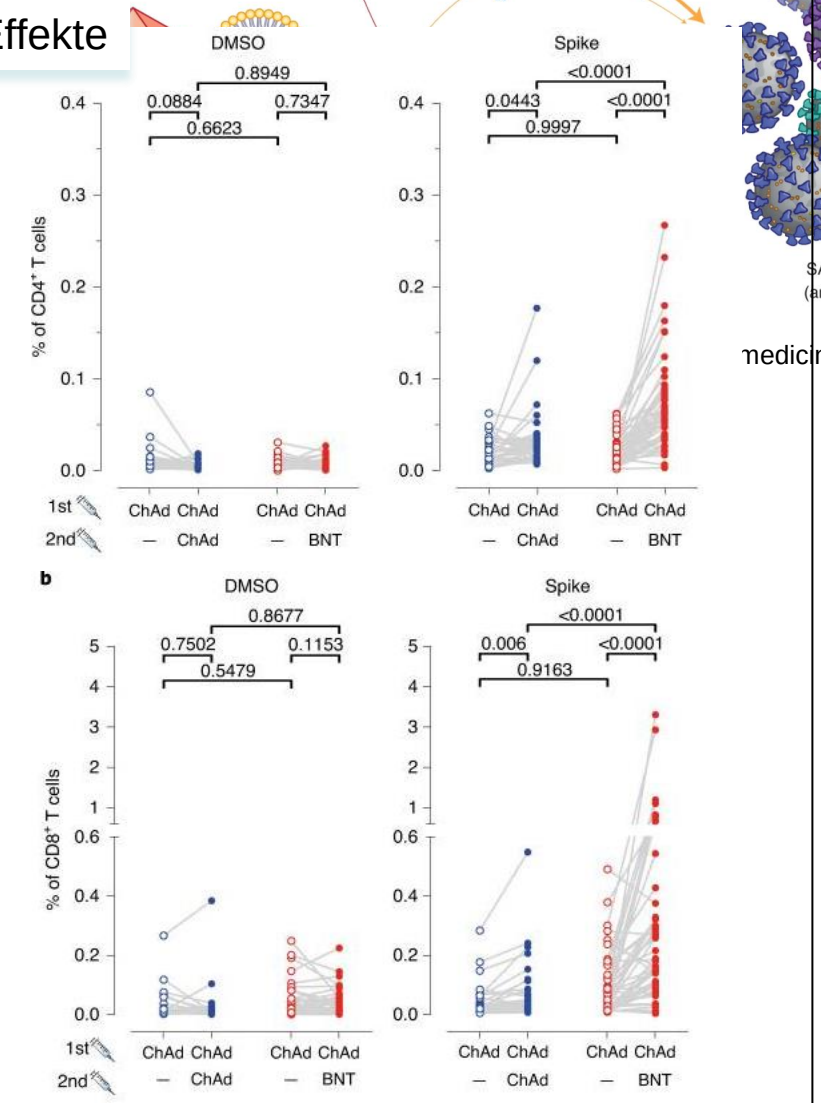




B-Zell Effekte



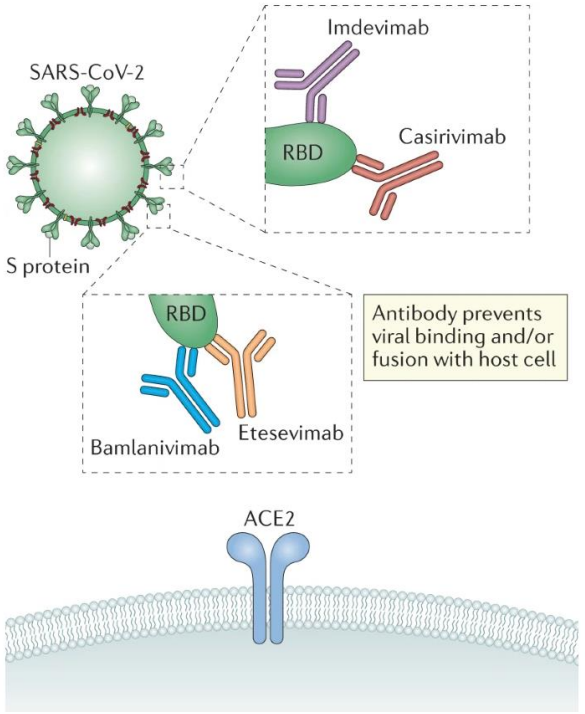
T-Zell Effekte



medicine 2021

Barros-Martins, J et al, Nature medicine 2021

SARS-CoV-2 AK Therapie bei COVID19



Taylor, PC et al.,
Nature Reviews Immunology 2021

KI REPORTS
KIReports.org
RESEARCH LE

Bamlanivimab for Mild to Moderate COVID-19 in Kidney Transplant Recipients

N= 24

Muhammad Y. Jan[1], Skye E. Sayegh[1], Hanna T. Webb[1], Oluwafisayo Adebiyi[1], Melissa D. Anderson[1], Dennis P. Mishler[1], Muhammad S. Yaqub[1], Tim Taber[1] and Asif A. Sharfuddin[1]

[1]Division of Nephrology and Hypertension, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Correspondence: Asif Sharfuddin, Division of Nephrology and Hypertension, Indiana University School of Medicine, 550 N University Blvd, UH 4620, Indianapolis, IN 46202, USA. E-mail: asharfud@iu.edu

Received 15 April 2021; revised 8 June 2021; accepted 14 June 2021; published online 26 June 2021

Kidney Int Rep (2021) **6,** 2468–2471; https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.06.012

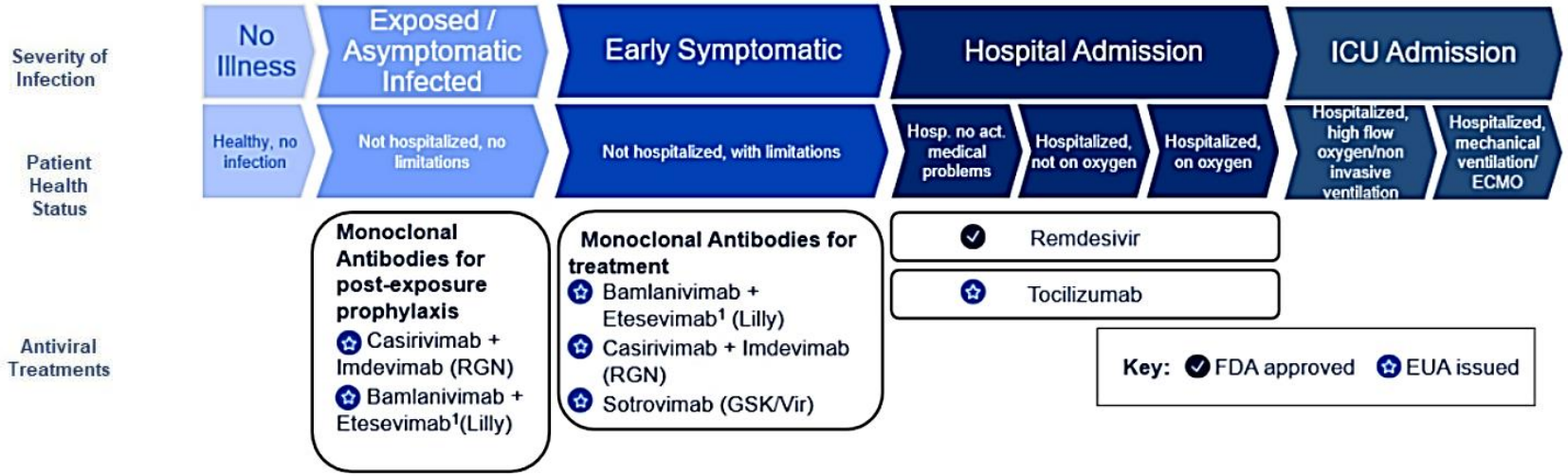
Transpl Infect Dis. 2021;23:e13662.
https://doi.org/10.1111/tid.13662

N= 18

Initial experience of bamlanivimab monotherapy use in solid organ transplant recipients

Heather L. Kutzler[1,2] | Hillary A. Kuzaro[1,2] | Oscar K. Serrano[2] | Andrew Feingold[2,3] | Glyn Morgan[2] | Faiqa Cheema[2]

SARS-CoV-2 AK Therapie



https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Documents/USG-COVID19-Tx-Playbook.pdf

Anwendungen:

- ✓ Patient:innen, die nachweislich an COVID-19 erkrankt sind noch keinen Sauerstoff zur Behandlung erhalten und die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf aufweisen
- ✓ Behandlung soll innerhalb von drei Tagen nach dem positiven SARS-CoV-2-Test und innerhalb von zehn Tagen nach Auftreten der Symptome
- ✓ Alter ≥12J, Gewicht ≥ 40 kg
- ✓ Postexpositionsprophylaxe und seit 11/2021 auch Präexpositionsprophylaxe bei fehlendem Impfschutz

CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

mira.choi@charite.de