

# Transplantacija bubrega u imunološki rizičnih bolesnika

## *Kidney Transplantation in High Immunological Risk Recipients*

**BOJANA MAKSIMOVIĆ**

Klinička bolnica Merkur, Zagreb; Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu, Zagreb

**SAŽETAK** \_\_\_\_HLA (engl. *human leucocyte antigen*) senzitivizacija predstavlja jedan od najznačajnijih čimbenika koji utječe na mogućnost i ishod transplantacije bubrega. Senzibilizirani bolesnici imaju značajno smanjenu vjerojatnost pronalaska podudarnog donora što dovodi do dugotrajnog čekanja na listama za transplantaciju, povećanog mortaliteta i morbiditeta. U posljednjem desetljeću postignut je značajan napredak u tehnologijama određivanja HLA protutijela, a uvođenje raznih imunomodulatornih terapija poboljšalo je mogućnost transplantacije. Dodatno su promijenjeni i načini alokacije čime je postignuta prioritizacija ove skupine bolesnika. Suradnja transplantacijskih liječnika, imunologa i farmaceutske industrije nužna je kako bi se postigao napredak i povećala mogućnost transplantacije bubrega u skupini imunološki rizičnih bolesnika.

**KLJUČNE RIJEČI:** transplantacija bubrega, HLA senzitivizacija, HLA protutijela

**SUMMARY** \_\_\_\_HLA (Human Leucocyte Antigen) sensitization is a significant barrier to successful kidney transplantation. It often leads to prolonged waiting time on transplant lists and significantly increased morbidity and mortality. Over the last decade new technologies of HLA antibody identification have emerged, as well as several immunomodulatory therapies allowing for increased access to kidney transplantation for the immunologically disadvantaged group of HLA sensitized end-stage kidney disease patients. Also, a different allocation program was introduced in order to prioritize these groups of patients. Still there is an unmet need for more efficient and safer therapies to avoid HLA sensitization. The collaboration of transplant physicians, immunologists, and pharmaceutical industries is crucial to delineate a path forward to improve access to kidney transplantation.

**KEY WORDS:** kidney transplantation, HLA sensitization, HLA antibodies



### Uvod

Transplantacija bubrega je terapija izbora za bolesnike sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB). Prisutnost HLA (engl. *human leucocyte antigen*) protutijela predstavlja jedan od najznačajnijih čimbenika koji utječe na mogućnost i ishod transplantacije bubrega. Prema podacima iz svjetske literature, oko 30 – 40 % bolesnika na listama čekanja za transplantaciju bubrega je senzibilizirano. Njih 10 – 15 % je visoko senzibilizirano s izračunatim panelom reaktivnih protutijela > 95 % (engl. *calculated panel reactive antibodies*, cPRA) (1, 2). Na listi Eurotransplanta u 2022., od 9 939 bolesnika u aktivnom statusu, njih 34 % je bilo senzibilizirano (3). Takvi bolesnici imaju značajno smanjenu mogućnost pronalaska HLA podudarnog organa. Navedeno dovodi do dugotrajnog čekanja bolesnika na listama za transplantaciju, povećanog mortaliteta i morbiditeta.

### Definicija imunološki visokorizičnih bolesnika

Posljednjih desetljeća zlatni standard u ispitivanju

senzibilizacije primatelja je metoda citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement-dependent cytotoxicity*, CDC). Senzibilizacija se izražava kao postotak panela reaktivnih protutijela (engl. *panel reactive antibody*, PRA). Taj postotak procjenjuje postotak donora koji su reaktivni sa serumom primatelja. Pojednostavljeno, što je viši postotak PRA, to je manji postotak potencijalnih donora, primjerice, ako je PRA 85 %, samo 15 % donora potencijalno je podudarno s primateljem. Serum primatelja inkubira se s panelom limfocita karakterističnim za donorsku populaciju. CDC test detektira samo komplement aktivirajuća HLA protutijela. Ako dođe do razaranja stanica, to je potvrda da u serumu postoje protutijela na HLA antigene (4).

Niska osjetljivost ove metode potaknula je razvoj novih tehnika poput protočne citometrije i tehnika čvrste faze među kojima je *Luminex* tehnologijom postignuta najveća osjetljivost i specifičnost. Tehnike čvrste faze uvedene su relativno nedavno (5). Njihova je primjena omogućila bolje otkrivanje i prepoznavanje specifičnih HLA protutijela (6, 7). Test se zasniva na principima protočne citometrije. Koriste se polistirenske mikrokuglice na koje su konjugirani

pročišćeni glikoproteini (antigeni) HLA. Svaki test sadrži do 100 setova mikrokuglica. Serum bolesnika testira se s navedenim mikrokuglicama. Rezultat se izražava kao srednji intenzitet fluorescencije (engl. *mean fluorescence intensity*, MFI), a predstavlja stupanj vezivanja protutijela za određenu mikrokuglicu (8). Na taj se način definiraju neprihvatljivi antigeni potencijalnog donora koji se onda prilikom alokacije organa moraju izbjeći. Nakon razvoja tehnika čvrste faze uveden je novi parametar za koji postoji više naziva, a to je virtualni PRA (engl. *virtual PRA*, vPRA), odnosno izračunati PRA kako se naziva u američkoj literaturi (engl. *calculated PRA*, cPRA) ili izračunata učestalost reakcija (engl. *calculated reaction frequency*, cRF). vPRA odražava vjerojatnost da bolesnik ima protutijela koja mogu reagirati s antigenima iz uzorka karakterističnog za donorsku populaciju (9). Imuniziranim, senzibiliziranim bolesnicima smatraju se svi oni potencijalni primatelji koji imaju vPRA > 0 %, visokosenzibilizirani su bolesnici s najnovijim vPRA > 70 % ili vršnim vPRA > 85 % (9). Visokosenzibilizirani bolesnici, osim produženog vremena čekanja, posttransplantacijski imaju značajno povećan rizik od razvoja odbacivanja posredovanog protutijelima (engl. *antibody-mediated rejection*, AMR) i gubitka presatka (10 – 13).

## Kako bolesnici postanu senzibilizirani? \_\_\_\_\_

Bolesnici mogu razviti HLA specifičan imunološki odgovor na tri načina: tijekom trudnoće, nakon transfuzija krvnih pripravaka (unatoč primjeni leukodeplecijskih metoda prilikom pripreme krvnih pripravaka) i nakon ranijih transplantacija solidnih organa (primjerice, nakon zatajenja presatka). U svakome navedenom scenariju izloženost bolesnika jednom ili više stranih HLA antigena dovodi do razvoja HLA specifičnih protutijela, uglavnom preko interakcije T i B stanica (1).

## Koje su mogućnosti transplantacije za visokosenzibilizirane bolesnike? \_\_\_\_\_

U posljednjem desetljeću razvijene su brojne strategije kako bi se poboljšala mogućnost transplantacije i pronalaska HLA podudarnog organa za visokosenzibilizirane bolesnike. Nedavno je radna grupa ENGAGE (*European Guidelines for the management of Graft recipients*) predložila noviju definiciju senzibilizacije i stratifikaciju potencijalnih primatelja prema aloimunom riziku. Stratificirali su bolesnike u tri skupine, od kojih skupina 1 ima najmanji, a skupina 3 najveći aloimuni rizik. Skupinu 0 čine potpuno podudarni primatelj i donor, oni imaju najmanji imunološki rizik. U skupinu 1 ubrajamo tzv. naivne primatelje, tj. one koji nisu imali niti jedan raniji imunizirajući događaj. Bolesnici s anamnezom ranije izloženosti donorskim antigenima ili ranijim pozitivnim donor specifičnim protutijelima (engl. *donor specific antibodies*, DSA), ali s

negativnim DSA u trenutku transplantacije ubrajaju se u skupinu 2. Takvi bolesnici imaju intermedijarni rizik. Skupina 3 ima najveći aloimuni rizik, tu ubrajamo bolesnike s prisutnim HLA DSA u trenutku transplantacije. Navedeni konsenzus mogao bi doprinijeti individualiziranijem pristupu bolesnicima, te ovisno o imunološkom riziku prilagodbi indukcijske imunosupresivne terapije i terapije održavanja (14).

Visokosenzibiliziranim bolesnicima može se ponuditi jedna od tri mogućnosti kako bi se poboljšala vjerojatnost transplantacije. To uključuje program razmjene bubrega, programe prioritizirane alokacije i/ili primjenu desenzitizacijskih protokola. Strategije prioritizirane alokacije i desenzitizacije pokazale su uspjeh u skupini s vPRA > 85 %, ali skupina bolesnika s vPRA > 99 % i dalje ima ekstremno malu vjerojatnost uspješne transplantacije. Za tu skupinu bolesnika postoji i mogućnost *de-listinga*, odnosno brisanja odabranih HLA neprihvatljivih antigena na koja se više ne detektiraju protutijela; nestala su ili se brišu HLA protutijela niskog intenziteta u procesu alokacije. Ako niti jedna od navedenih opcija nije moguća, bolesnicima u kojih je vjerojatnost transplantacije izuzetno mala može se razmotriti nova terapijska opcija – imlifidaza (14, 15).

## Program razmjene bubrega \_\_\_\_\_

S imunološkog aspekta, najjednostavniji način pronalaska HLA podudarnog donora je tzv. program razmjene bubrega (engl. *kidney exchange program*, KEP). HLA nepodudarni par živi donor i primatelj uparuje se s drugim parom. Donor iz jednog para podudaran je primatelju drugog para te na taj način primatelj dobije podudaran organ od donora drugog para. Takav program nije dostupan u RH, ali u nekim je zemljama uobičajena praksa. Ako je riječ o visokosenzibiliziranim bolesnicima sa značajnim postotkom anti-HLA protutijela, u praksi je jako teško pronaći podudaran par (9).

## Mogućnosti prioritizirane alokacije za visokosenzibilizirane bolesnike – prihvatljiva nepodudarnost \_\_\_\_\_

Program prihvatljive nepodudarnosti (engl. *acceptable mismatch*, AM) započeo je prije 30 godina. Uspostavljen je kako bi se povećala mogućnost transplantacije za visokosenzibilizirane bolesnike. Program se temelji na pozitivnoj identifikaciji HLA antigena na koje bolesnik nije razvio nikakva protutijela. Prihvatljivi antigeni dodaju se u „prošireni“ HLA fenotip bolesnika koji se onda koristi prilikom alokacije (16).

Prema objavljenim podacima Heidta i suradnika, bolesnici koji su bili transplantirani preko AM programa imali su istu incidenciju odbacivanja i dugoročno preživljenje presatka kao i skupina bolesnika koja je transplantirana uobičajenim

načinom alokacije. Ipak, dio bolesnika koji je uključen u AM program, nažalost, ne može dobiti ponudu organa u prihvatljivome vremenskom periodu (17).

## Desenzitizacija – strategije

Osnovni princip postupaka desenzitizacije je uklanjanje protutijela i sprječavanje njihova ponovnog nastanka. Dostupno je više potencijalnih opcija kojima možemo pokušati postići navedeno. Najčešće se primjenjuju intravenski imunoglobulini (IVIG) uz postupke afereze i primjenu anti-CD20 terapije, poput rituksimaba.

## Intravenski imunoglobulini – IVIG

Zbog imunomodulatornog mehanizma djelovanja imunoglobulini često čine sastavni dio desenzitizacijskih protokola. Godine 2004. objavljena je prospektivna randomizirana studija Jordana i suradnika na 48 senzibiliziranih bolesnika (vPRA > 50 %) koji su primili visoke doze IVIG-a. Pokazana je učinkovitost u povećanju stope transplantacije (35 % skupina IVIG vs. 17 % placebo skupina,  $p > 0,05$  /18/). Nakon ovih rezultata publicirani su rezultati i drugih istraživanja u kojima su korišteni IVIG-i u kombinaciji s plazmaferezama (19, 20).

## Anti-CD20

Rituksimab, anti-CD20 monoklonsko protutijelo, kao i IVIG, često čini sastavni dio desenzitizacijskih protokola. Cilj primjene ovoga lijeka je sprječavanje povrata (engl. *rebound*) imunoglobulina nakon njihova smanjivanja. Često se koristi protokol s rituksimabom i visokim dozama IVIG, čija je učinkovitost pokazana u istraživanju Voa i suradnika (21). Obinutuzumab je tip 2 anti-CD20 monoklonsko protutijelo. Primjenjuje se u hematološkim malignim oboljenjima zbog bolje učinkovitosti deplecije B stanica u limfoidnim organima (22). Redfield i suradnici proveli su istraživanje faze I o primjeni obinutuzumaba u desenzitizaciji. Došlo je do značajnog smanjenja MFI anti-HLA, ali bez značajnijih kliničkih implikacija (23).

## Inhibitori proteasoma

Bortezomib je inhibitor proteasoma koji dovodi do apoptoze plazma stanica. On bi učinkom na plazma stanice mogao dovesti do smanjenja proizvodnje HLA protutijela. Woodle i suradnici objavili su 2015. rezultate retrospektivnog istraživanja o njegovoj učinkovitosti u 44 senzibilizirana bolesnika (PRA > 20 %) s pozitivnim testom križne probe (engl. *cross match*). Bolesnici su primali bortezomib s rituksimabom i/ili plazmaferezama. Bortezomib je doveo do smanjenja imunodominatnih HLA protutijela za 51,5 % u 83 % bolesnika. Nakon toga je transplantirano 19 od 44 bolesnika (43 %) (24). Gonzales i suradnici u prospektivnom istraživanju čije su rezultate objavili 2017. nisu potvrdili

navedene rezultate. U njihovu istraživanju cPRA je ostao nepromijenjen unatoč smanjenju MFI (25).

## Inhibitori IL-6

IL-6 je ključni citokin koji sudjeluje u regulaciji upale, razvoju, sazrijevanju i aktivaciji T i B stanica i plazma stanica (26).

Pretjerana proizvodnja IL-6 povezana je s brojnim bolestima karakteriziranim nereguliranom proizvodnjom protutijela i aloimunošću. Tocilizumab je monoklonsko protutijelo na receptor IL-6. Manja retrospektivna istraživanja pokazala su potencijalni povoljan učinak primjene tocilizumaba u postupcima desenzibilizacije. Uglavnom se radi o istraživanjima na maloj skupini bolesnika, vrlo često bez kontrolne skupine (27, 28). Rezultati prospektivnog istraživanja francuske grupe autora Jouvea i suradnika objavljeni su 2023., a analizirali su učinak tocilizumaba kao dodatne terapije uz standardni protokol desenzibilizacije. Kontrolna skupina bolesnika primala je standardnu terapiju (afereza i rituksimab), a ispitivana skupina primala je uz standardnu terapiju i tocilizumab jedanput mjesečno. Rezultati su pokazali da terapija tocilizumabom može doprinijeti boljoj kontroli povrata protutijela u bolesnika s povišenim MFI, ali smanjenje MFI prije transplantacije bilo je podjednako u obje skupine bolesnika (29). Pokušala se i desenzitizacija uz primjenu clazakizumaba, direktnog inhibitora IL-6. Vo i suradnici su 2021. objavili rezultate istraživanja u kojem su analizirali učinak clazakizumaba u 20 visokosenzibiliziranih bolesnika. Clazakizumab je primijenjen uz standardnu terapiju plazmaferezama i IVIG. Bolesnici koji su bili transplantirani, nastavili su primati clazakizumab jedanput mjesečno. Clazakizumab je bio povezan sa smanjenom proizvodnjom anti-HLA protutijela. Akutno odbacivanje posredovano protutijelima zabilježeno je u 15 % bolesnika (30).

## Blokada komplementa

Dodatna logična opcija u desenzitizaciji bila bi primjena inhibitora komplementa. Blokiranje aktivnosti komplementa dovelo bi do smanjenja učinka protutijela, poput DSA. Eculizumab, anti-C5 monoklonsko protutijelo, bio je prvi čija je učinkovitost testirana za ovu indikaciju. Marks i suradnici objavljuju 2019. rezultate faze II multicentričnoga randomiziranog istraživanja o učinkovitosti primjene eculizumaba u prevenciji AMR nakon transplantacije. Rezultati su bili razočaravajući, nije bilo razlike u promatranim skupinama, AMR je potvrđen u 9,8 % bolesnika u skupini sa eculizumabom i u 13,7 % u kontrolnoj skupini ( $p = 0,76$ ) (31).

## Metode afereze

Prvi objavljeni podaci o primjeni plazmafereze u postupcima

desenzitizacije objavljeni su krajem 1990-ih. U primjeni su tri različite tehnike afereze: terapijska izmjena plazme, plazmafereza s dvostrukim filtriranjem i imunoadsorpcija. Nema puno objavljenih istraživanja koja su usporedila učinkovitost ovih tehnika. Noble i suradnici 2021. objavljuju rezultate istraživanja u kojem su analizirali učinkovitost i podnošljivost tehnika afereze u visokosenzibiliziranih bolesnika. Retrospektivno su analizirali podatke 881 postupka afereze. Ozbiljni neželjeni događaji rijetko su zabilježeni (1,9 %), nešto češće u skupini s plazmaferezom s dvostrukim filtriranjem u usporedbi s imunoadsorpcijom ili plazmaferezom. Imunoadsorpcija i plazmafereza bile su povezane s većim smanjenjem protutijela klase II HLA u usporedbi s postupkom afereze s dvostrukom filtracijom (32).

## Uspješnost postupaka desenzitizacije

Prve podatke o uspješnosti postupaka desenzitizacije objavio je Montgomery sa suradnicima 2011. Prikazali su retrospektivne rezultate jednog centra na 211 bolesnika koji su desenzibilizirani uz primjenu intravenskih imunoglobulina (33). Pozitivni rezultati studije potvrđeni su 2016. u multicentričnome retrospektivnom istraživanju 22 transplantacijska centra u SAD-u. Orandi i suradnici prikazali su da je preživljenje bolesnika koji su desenzibilizirani i transplantirani bolje u odnosu na skupinu bolesnika koji su ostali na dijalizi (34). Podaci iz europskih centara objavljeni u istraživanju Manook i suradnika 2017. na populaciji bolesnika u Velikoj Britaniji nisu potvrdili američke rezultate. Utvrdili su da desenzibilizacija nije doprinijela boljem preživljenju u odnosu na skupinu bolesnika koja je ostala na dijalizi (35). Napredak u primjeni postupaka desenzitizacije pridonio je uspješnosti transplantacija, poglavito u bolesnika koji imaju mogućnost transplantacije od živog donora. Protokoli su zahtjevni, dugotrajni i ne postoje standardizirane smjernice niti konsenzus o tome koji je protokol najučinkovitiji. Kako je gore navedeno, primjenjujemo razne lijekove i postupke, bez čvrstih dokaza o njihovoj učinkovitosti. U kontekstu transplantacije s umrlog donora, postupak je još neizvjesniji i teže primjenjiv zbog dugotrajnosti postupka i neizvjesnog planiranja trenutka transplantacije.

## Novije strategije – imlifidaza

Imlifidaza je rekombinirana cisteinska proteaza iz *Streptococcus pyogenesa* koja je proizvedena u *E. coli* i koja ima sposobnost cijepanja svih ljudskih imunoglobulina G. Četiri do šest sati nakon infuzije imlifidaze dolazi do cijepanja sve četiri subklase IgG i onih topivih i onih na površini B stanica. Prolazna deplecija svih cirkulirajućih IgG, uključujući i HLA protutijela, omogućava da u tom kratkom periodu visokosenzibilizirani bolesnici s visokom razinom anti-HLA protutijela budu transplantirani (36).

Prema rezultatima dva klinička istraživanja faze I/II, uspješno je postignuta konverzija pozitivnog testa križne probe u negativan, što je dovelo do uspješne transplantacije i optimalnoga trogodišnjeg preživljenja presatka i bolesnika. Iako su zabilježene visoke stope odbacivanja posredovanog protutijelima, izbjegnuta je pojava hiperakutnih ili ubrzanih odbacivanja (37). Na temelju navedenih rezultata imlifidaza je danas indicirana za desenzitizaciju visokosenzibiliziranih odraslih bolesnika s pozitivnim testom križne probe na dostupnog ABO kompatibilnog donora. Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrila je primjenu imlifidaze 25. kolovoza 2020. (38). Francuska grupa stručnjaka objavila je 2023. prijedlog smjernica za primjenu imlifidaze (15), a Eurotransplant je uvrstio imlifidazu u protokol zbrinjavanja visokosenzibiliziranih bolesnika koji nemaju druge mogućnosti desenzitizacije ili prioritizirane alokacije (39).

## Zaključak

Visokosenzibilizirani bolesnici čine značajan postotak bolesnika na listama čekanja za transplantaciju bubrega. Pronalazak odgovarajućeg donora i uspješna transplantacija predstavljaju veliki izazov. Razvojem tehnologije i boljom stratifikacijom imunološkog rizika danas možemo bolje individualizirati pristup pojedinom bolesniku. U posljednjem desetljeću postignut je veliki napredak na polju HLA nepodudarne transplantacije, ali i dalje ostaju otvorena pitanja o tome koji su bolesnici najpogodniji za postupke desenzitizacije, odnosno koji je najučinkovitiji desenzitizacijski protokol. Imlifidaza predstavlja jedinu noviju mogućnost u zbrinjavanju takvih bolesnika. Za sada ostaje nedostignut cilj za razvoj novijih, sigurnih strategija koje bi omogućile uspješnost transplantacije u skupini izrazito visokosenzibiliziranih bolesnika.

## LITERATURA

1. Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Rostaing L. Desensitization in Crossmatch-positive Kidney Transplant Candidates. *Transplantation*. 2023 Feb 1;107(2):351-360. doi: 10.1097/TP.0000000000004279.
2. Hart A, Smith JM, Skeans MA i sur. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2019 Feb;19 Suppl 2:19-123. doi: 10.1111/ajt.15274.
3. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull*. 2015 Jun;114(1):113-25. doi: 10.1093/bmb/ldv013.
4. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969 Apr 3;280(14):735-9. doi: 10.1056/NEJM196904032801401.
5. Gebel HM, Liwski RS, Bray RA. Technical aspects of HLA antibody testing. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Aug;18(4):455-62. doi: 10.1097/MOT.0b013e32836361f1.
6. Zoet YM, Brand-Schaaf SH, Roelen DL, Mulder A, Claas FH, Doxiadis II. Challenging the golden standard in defining donor-specific antibodies: does the solid phase assay meet the expectations? *Tissue Antigens*. 2011 Mar;77(3):225-8. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01608.x.
7. Tait BD. Detection of HLA Antibodies in Organ Transplant Recipients - Triumphs and Challenges of the Solid Phase Bead Assay. *Front Immunol*. 2016 Dec 9;7:570. doi: 10.3389/fimmu.2016.00570.
8. Gombos P, Opelz G, Scherer S, Morath C, Zeier M, Schemmer P, Süsal C. Influence of test technique on sensitization status of patients on the kidney transplant waiting list. *Am J Transplant*. 2013 Aug;13(8):2075-82. doi: 10.1111/ajt.12332.
9. Mamode N, Bestard O, Claas F i sur. European Guideline for the Management of Kidney Transplant Patients With HLA Antibodies: By the European Society for Organ Transplantation Working Group. *Transpl Int*. 2022 Aug 10;35:10511. doi: 10.3389/ti.2022.10511.
10. Heidt S, Claas FHJ. Transplantation in highly sensitized patients: challenges and recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Aug;14(8):673-679. doi: 10.1080/1744666X.2018.1498335.
11. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):922-36. doi: 10.2215/CJN.08140910.
12. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, i sur. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):940-50. doi: 10.1056/NEJMoa1508380.
13. Jordan SC, Choi J, Vo A. Kidney transplantation in highly sensitized patients. *Br Med Bull*. 2015 Jun;114(1):113-25. doi: 10.1093/bmb/ldv013.
14. Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kessar N, Thanaat O. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int*. 2021 Jun;34(6):1005-1018. doi: 10.1111/tri.13874.
15. Couzi L, Malvezzi P, Amrouche L i sur. Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines. *Transpl Int*. 2023 Jun 28;36:11244. doi: 10.3389/ti.2023.11244.
16. Heidt S, Haasnoot GW, Witvliet MD i sur. Allocation to highly sensitized patients based on acceptable mismatches results in low rejection rates comparable to nonsensitized patients. *Am J Transplant*. 2019 Oct 19(10):2926-2933. doi: 10.1111/ajt.15486.
17. Heidt S, Haasnoot GW, van der Linden-van Oeleven MJF, Claas FHJ. Highly Sensitized Patients Are Well Served by Receiving a Compatible Organ Offer Based on Acceptable Mismatches. *Front Immunol*. 2021 Jun 25;12:687254. doi:10.3389/fimmu.2021.687254.
18. Jordan SC, Tyan D, Stablein D, i sur. Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease: report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Dec;15(12):3256-62. doi: 10.1097/O1.ASN.0000145878.929069F.
19. Gloor JM, DeGoey SR, Pineda AA, i sur. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003 Aug;3(8):1017-23. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00180.x.
20. Lim JH, Cho JH, Jung HY, i sur. Excellent outcome after desensitization in high immunologic risk kidney transplantation. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222537. doi: 10.1371/journal.pone.0222537.
21. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, i sur. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med*. 2008;359(3):242-251. doi: 10.1056/NEJMoa0707894.
22. Sethi S, Choi J, Toyoda M, i sur. Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:6804678. doi: 10.1155/2017/6804678.
23. Redfield RR, Jordan SC, Busque S, i sur. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic activity of obinutuzumab, a type 2 anti-CD20 monoclonal antibody for the desensitization of candidates for renal transplant. *Am J Transplant*. 2019 Nov;19(11):3035-3045. doi: 10.1111/ajt.15514.
24. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, i sur. Prospective iterative trial of proteasome inhibitor-based desensitization. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):101-18. doi: 10.1111/ajt.13050.
25. Moreno Gonzales MA, Gandhi MJ, Schinstock CA, Moore NA, Smith BH, Braaten NY, Stegall MD. 32 Doses of Bortezomib for Desensitization Is Not Well Tolerated and Is Associated With Only Modest Reductions in Anti-HLA Antibody. *Transplantation*. 2017 Jun;101(6):1222-1227. doi: 10.1097/TP.0000000000001330.
26. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014 Apr;2(4):288-94. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.
27. Vo AA, Choi J, Kim I i sur. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2356-63. doi: 10.1097/TP.0000000000000741.
28. Weinhard J, Noble J, Jouve T, Malvezzi P, Rostaing L. Tocilizum-

- ab and Desensitization in Kidney Transplant Candidates: Personal Experience and Literature Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 24;10(19):4359. doi: 10.3390/jcm10194359.
29. Jouve T, Daligault M, Noble J i sur. Tocilizumab Evaluation in HLA-Desensitization before Kidney Transplantation as an Add-On Therapy to Apheresis: The TETRA Study. *J Clin Med*. 2023 Jan 4;12(2):424. doi: 10.3390/jcm12020424.
  30. Vo AA, Huang E, Ammerman N, Toyoda M i sur. Clazakizumab for desensitization in highly sensitized patients awaiting transplantation. *Am J Transplant*. 2022 Apr;22(4):1133-1144. doi: 10.1111/ajt.16926.
  31. Marks WH, Mamode N, Montgomery RA i sur; C10-001 Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2876-2888. doi: 10.1111/ajt.15364.
  32. Noble J, Metzger A, Naciri Bennani H, Daligault M, Masson D, Terrec F, Imerzoukene F, Bardy B, Fiard G, Marlu R, Chevallier E, Janbon B, Malvezzi P, Rostaing L, Jouve T. Apheresis Efficacy and Tolerance in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplantation. *J Clin Med*. 2021 Mar 23;10(6):1316. doi: 10.3390/jcm10061316.
  33. Montgomery RA, Lonze BE, King KE i sur. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med*. 2011 Jul 28;365(4):318-26. doi: 10.1056/NEJMoa1012376.
  34. Orandi BJ, Montgomery RA, Segev DL. Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors and Survival. *N Engl J Med*. 2016 Jul 21;375(3):288-9. doi: 10.1056/NEJMc1604523.
  35. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Shaw O, Kessaris N, Dorling A, Mamode N. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet*. 2017 Feb 18;389(10070):727-734. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31595-1.
  36. Bestard O, Moreso F, Dorling A. Prime Time for HLA Desensitization: Imlifidase in the Spotlight. *Transpl Int*. 2023 Jun 28;36:11616. doi: 10.3389/ti.2023.11616.
  37. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K i sur. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. 2021 Dec;21(12):3907-3918. doi: 10.1111/ajt.16754.
  38. Imlifidase Summary of Product Characteristics. Dostupno na [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_en.pdf). Datum pristupa: 6. 12. 2023.
  39. Eurotransplant manual. Dostupno na: <https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual/>. Datum pristupa: 6. 12. 2023.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Bojana Maksimović, dr. med.  
 Klinička bolnica Merkur  
 Zajčeva ulica 19, 10 000 Zagreb  
 e-mail: b.maximovic@gmail.com

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

30. prosinca 2023./December 30, 2023

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. siječnja 2024./January 6, 2024

