



معاونت درمان

شناسنامه و استاندارد خدمت

انجام حساسیت زدایی در بیماران حساس شده کاندید پیوند کلیه

زمستان ۱۴۰۱

تنظیم و تدوین:

دکتر محبوب لسان پزشکی

دکتر داریوش فهیمی

دکتر محسن نفر

دکتر شیوا سموات

دکتر بهزاد عین الهی

دکتر معصومه محکم

دکتر امیرحسام علیرضایی

دکتر یداله شکیبا

با همکاری مرکز مدیریت پیوند و بیماری ها

دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

مقدمه:

الف) عنوان دقیق خدمت مورد بررسی (فارسی و لاتین) به همراه کد ملی:

انجام حساسیت زدایی در بیماران حساس شده کاندید پیوند کلیه شامل تجویز داروهای بیولوژیک (Rituximab, Bortezomib, Belimumab, Tocilizumab)، پلاسمافرز، IVIG، Double filter plasmapheresis، تفسیر آزمایش های ایمنولوژیک،

ب) تعریف و تشریح خدمت مورد بررسی:

بیماران با $cPRA \geq 90\%$ کاندید پیوند کلیه که فاقد دهنده HLA compatible هستند، نیاز به انجام حساسیت زدایی دارند. در سایر بیماران از جمله سایر ملیت ها، این عدد ممکن است با نظر پزشک معالج برای مقادیر کمتر از ۹۰٪ هم انجام شود.

375 mg/m² (500 mg) Rituximab برای سرکوب memory B cells

پلاسمافرز یا DFPP برای کاهش میزان آنتی بادی ها ۵ تا ۱۴ جلسه

Bortezomib 1.3 mg/m² با هدف سرکوب plasma cell به میزان ۶ تا ۱۲ تزریق در هر دوره

IVIG با هدف قرار دادن قسمت های مختلف سیستم ایمنی

داروهای سرکوب: Tacrolimus , MMF

درمان پروفیلاکسی از عفونتها Ganciclovir or valcyte :

در موارد لازم Tocilizumab 8 mg/kg یا Belimumab .

تزریق پلاکت راندوم donor و یا سینگل donor ۱۰ واحد به صورت روزانه یا روز در میان

ترکیبی از موارد فوق بر اساس شرایط بیمار و پاسخ به درمان

درمان های فوق به صورت دوره تکرار هر ۴ تا ۶ ماه با نظر پزشک معالج، قابل تکرار می باشد...

ج) اقدامات یا پروسیجرهای ضروری جهت درمان بیماری:

- ارزیابی قبل از انجام پروسیجر:

1. HLA typing
2. Blood group, Rh
3. CDC PRA
4. Full flowcytometric PRA (IgG; IgM; IgA)
5. Single Antigen Assay IgG (Class I, II)
6. 1/10 diluted Luminex IgG
7. Non-HLA antibodies
8. CD19, CD20 flowcytometry (if patient has a history of previous Rituximab injection)

- در بیماران دارای دهنده زنده بالقوه (potential living donor) علاوه بر موارد فوق آزمایش های زیر نیز انجام شود:

1. HLA typing of Donor

2. Blood group and Rh of donor
 3. CDC crossmatch with donor
 4. B cell and T cell flowcytometric crossmatch with donor
- در همه بیماران تاریخچه واکسیناسیون ارزیابی می شود: واکسیناسیون هپاتیت B، COVID ، pneumococcal vaccine ، آنفلونزا و Varicella
 - بررسی از نظر عفونت ها انجام شود:
 - CMV IgG; EBV IgG; HSV IgG; VZV IgG
 - HIV antibody; HBsAg; HBsAb; HBcAb; HCV antibody
 - Toxoplasma Ab; strongyloidiasis serology; HTLV1,2 IgG
 - VDRL or RPR; Wright, 2ME, Coomb's wright
 - PPD and TB IGRA
 - U/C; S/E; Procalcitonin; IL-6
 - Evaluate patient for CVC infection
 - ارزیابی بیوشیمی اولیه:
 - CBC Na, K, Ca, P, Albumin, AST, ALT, ALKP, Bil (T, D), PT, PTT, PTH, serum IgG, IgA level
 - β HCG
 - مشاوره های آمادگی قبل از پیوند انجام شود.

• ارزیابی حین انجام پروسیجر

DSA monitoring
 Luminex single antigen assay
 CBC, diff; Na, K, Ca, P, Albumin, AST, ALT, ALKP, PT, PTT; CRP; IL-6; Procalcitonin

• ارزیابی بعد از انجام پروسیجر

DSA monitoring
 Luminex single antigen assay
 CDC crossmatch
 Flowcytometric crossmatch

DSA monitoring پس از پیوند

پروتکل بیوپسی

• کنترل عوارض جانبی انجام پروسیجر

بررسی از نظر وقوع نوروپاتی، عوارض عفونی، کبدی با معاینات و آزمایش های دوره ایی

د) تواتر ارائه خدمت (تعداد دفعات مورد نیاز / فواصل انجام)

حساسیت زدایی یک تا سه دوره به فواصل ۴ تا ۶ ماه

ه) افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز (Order) / خدمت مربوطه و استاندارد تجویز:

نفرولوژیست

و) افراد صاحب صلاحیت جهت ارائه خدمت مربوطه:

(نفرولوژیست کودکان و بزرگسالان)

ز) عنوان و سطح تخصص های مورد نیاز (استاندارد) برای سایر اعضای تیم ارائه کننده خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	تعداد مورد نیاز به طور استاندارد به ازای ارائه هر خدمت	میزان تحصیلات مورد نیاز	نقش در فرایند ارائه خدمت
۱	نفرولوژیست	یک نفر	فوق تخصص	تجویز و پایش درمان
۲	پرستار	۳ نفر	لیسانس	آماده سازی، تجویز درمان

ح) استانداردهای فضای فیزیکی و مکان ارائه خدمت: (در صورت نیاز به دو یا چند فضای مجزا با ذکر مبانی محاسباتی

مربوط به جزئیات زیر فضاها بر حسب متر مربع و یا بر حسب بیمار و یا تخت ذکر گردد):

بیمارستان

ط) تجهیزات پزشکی سرمایه ای به ازای هر خدمت:

دستگاه پلاسمافرز، (DFP) double filter plasmapheresis، همو دیالیز، پالس اکسی متر، ست احیا، مانیتورینگ قلبی

ی) داروها، مواد و لوازم مصرفی پزشکی جهت ارائه هر خدمت:

میزان مصرف (تعداد یا نسبت)	اقلام مصرفی مورد نیاز	ردیف
در هر دوره ۱ یا ۲ تزریق	Rituximab 500 mg	1
در هر دوره ۶ تا ۱۲	Bortezomib 3.5 mg	2
2 g/kg	IVIg	3
8 mg/kg	Tocilizumab	4
8 sessions	Plasmapheresis	5
4 sessions	DFPP	6
0.08 mg/kg	Prograf	7
500 mg/bd	MMF	8
	Valcyte	9
	Ganciclovir	10
Repeatedly	luminex	11
Repeatedly	DSA monitoring	12
Once	Non HLA antibody	13
Repeatedly	CDC crossmatch	14
Repeatedly	Flowcytometric crossmatch	15
	Belimumab	16

ک) استانداردهای ثبت (شامل گزارش نتایج درمانی و ثبت در پرونده بیمار و بررسی های حین درمان از جمله سوابق بیمار و تلفیق دارویی):

میزان (MFI)، علائم حیاتی، آزمایشها و معاینات قبل از هر دوره درمان

ل) اندیکاسیون های دقیق جهت تجویز خدمت: (ذکر جزئیات مربوط به ضوابط پاراکلینیک و بالینی مبتنی بر شواهد و نیز تعداد مواردی که ارائه این خدمت در یک بیمار، اندیکاسیون دارد):

- ۱- کلیه بیماران فاقد دهنده که بیش از یک سال است در لیست پیوند قرار دارند به شرط داشتن cPRA بالای ۹۰٪
در سایر بیماران از جمله سایر ملیت ها، این عدد ممکن است با نظر پزشک معالج برای مقادیر کمتر از ۹۰٪ هم انجام شود.
- ۲- بیماران دارای دهنده زنده بالقوه (potential living donor) به شرط $cPRA \geq 90\%$:

- a) Negative CDC crossmatch with donor
- b) Positive Flow cytometric crossmatch with donor with $MCS \leq 200$
- c) $RIS < 17$ (Calculated on 1/10 diluted Luminex IgG results)

(م) شواهد علمی در خصوص کنترل اندیکاسیون های دقیق خدمت:

- ۱- کنترل اندیکاسیون پیوند
- ۲- حساسیت به FFP, Tocilizumab, Bortezomib, Rituximab, IVIG
- ۳- نداشتن کمپلاینس درمان
- ۴- هر گونه عفونت فعال
- ۵- داشتن HLA compatible donor
- ۶- بارداری یا شیردهی

(ن) مدت زمان ارائه هر واحد خدمت:

ردیف	عنوان تخصص	میزان تحصیلات	مدت زمان مشارکت در فرایند ارائه خدمت	نوع مشارکت در قبل، حین و بعد از ارائه خدمت
۱	نفرولوژیست	فوق تخصص	مسئول فرآیند	ارزیابی بیمار قبل، حین و بعد ارائه خدمت
۲	پرستار	لیسانس	مسئول انجام فرآیند	حین ارائه خدمت
۳				

(س) مدت اقامت در بخش های مختلف بستری جهت ارائه هر بار خدمت مربوطه:

دو یا سه دوره و هر بار ۲-۳ هفته، بطوریکه هر دوره حساسیت زدایی بین ۳ تا ۶ هفته طول می کشد.

(ع) موارد ضروری جهت آموزش به بیمار (موارد آموزشی که باید به بیمار-همراه- به صورت شفاهی، کتبی در قالب فرم آموزش به بیمار، پمفلت آموزشی، CD و ... آموزش داده شود تا روند درمان را تسریع نموده و از عوارض ناشی از درمان جلوگیری نماید):

رضایت آگاهانه و آگاهی از نحوه انجام کار، عوارض احتمالی و میزان موفقیت و نحوه مصرف داروها بعد از آن برای بیمار و همراه بیمار

- 1- May FN, et al. Understanding immunological response to desensitisation strategies in highly sensitised potential kidney transplant patients. *Transplantation Reviews* 35 (2021) 100596
- 2- Jordan SC, et al. Novel Therapeutic Approaches to Allosensitization and Antibody-mediated Rejection. *Transplantation* 2019;103: 262–272
- 3- Woodle ES, et al. Plasma cell targeting to prevent antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20:33–41.
- 4- Olaso D, et al. Optimal Immunosuppression Strategy in the Sensitized Kidney Transplant Recipient. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3656. <https://doi.org/10.3390/jcm10163656>
- 5- Jouve T, et al. Immune responses following tocilizumab therapy to desensitize HLA-sensitized kidney transplant candidates. *Am J Transplant.* 2021;00:1–14.
- 6- Joher N, et al. HLA Desensitization in Solid Organ Transplantation: Anti-CD38 to Across the Immunological Barriers Front. Immunol. 2021: 12:688301. doi: 10.3389/fimmu.2021.688301
- 7- Tambur AR, et al. HLA Diagnostics: Evaluating DSA Strength by Titration. *Transplantation* 2018;102: S23–S30
- 8- Mujtaba¹ MA, et al. Effect of Treatment With Tabalumab, a B Cell–Activating Factor Inhibitor, on Highly Sensitized Patients With End Stage Renal Disease Awaiting Transplantation *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 1266–1275
- 9- Choi AY, et al. Emerging New Approaches in Desensitization: Targeted Therapies for HLA Sensitization. *Front. Immunol.* 2021: 12:694763. doi: 10.3389/fimmu.2021.694763
- 10- Jeong JC, et al. Desensitization Using Bortezomib and High-dose Immunoglobulin Increases Rate of Deceased Donor Kidney Transplantation *Medicine*. 2016: 95(5):e2635
- 11- Vo AA, et al. Clinical Relevance of Posttransplant DSAs in Patients Receiving Desensitization for HLA-incompatible Kidney Transplantation. *Transplantation* 2019;103: 2666–2674
- 12- Tremblay S, Rike-Shields A, Govil A, Cardi M, Brailey P, Alloway R, Woodle E. BAFF Inhibition to Prevent Antibody Rebound Following Proteasome Inhibitor-Based Desensitization: A Randomized, Controlled Trial [abstract]. *Am J Transplant.* 2020; 20 (suppl 3).
- 13- Vo Aa, et al. A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients. *Transplantation* 2015;99: 2356–2363)