

出國報告（出國類別：開會）

2023 年歐洲器官移植學會出國報告

服務機關：臺中榮民總醫院腎臟科

姓名職稱：陳呈旭科主任

派赴國家/地區：希臘/雅典

出國期間：2023 年 9 月 16 日至 2023 年 9 月 22 日

報告日期：2023 年 10 月 14 日

摘要

目前歐洲研究在基礎上，多在致病機轉找尋、利用大數據整合臨床實驗數據及病理報告尋找可能早期診斷的 biomarkers 研究。其中 donor-derived cell-free DNA 大規模研究取得在早期診斷排斥獲得一些成果。

利用厭氧細菌 *Flavonifractor plautii* 中的酵素將血型 A 型血腎臟轉化為通用 O 型血。使其 A 型血抗原表現明顯下降，未來這項策略邁出 ABO 血不相容第一大步。或許將來可以減少目前受贈者要接受血漿置換或雙重血漿過濾術的凝血異常之出血併發症，及使用很強殺 B 細胞要物的感染併發症。

目前仍在體外研究階段，未來如有成功的臨床成果可派年輕醫師前去學習!

本次開會已看到運用 AI 在預測的相關主題、創新的醫療，如：dd-cfDNA 預測腎臟移植排斥方面、精準醫療。國際醫學會除建立國際的友誼，也搭起國際研究合作的基礎。

關鍵字：donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)、Pregnancy、bimarkers、Senolytics、Enzymatic conversion

目 次

一、目的	1
二、過程	1
三、心得	19
四、建議	19
五、附錄	20

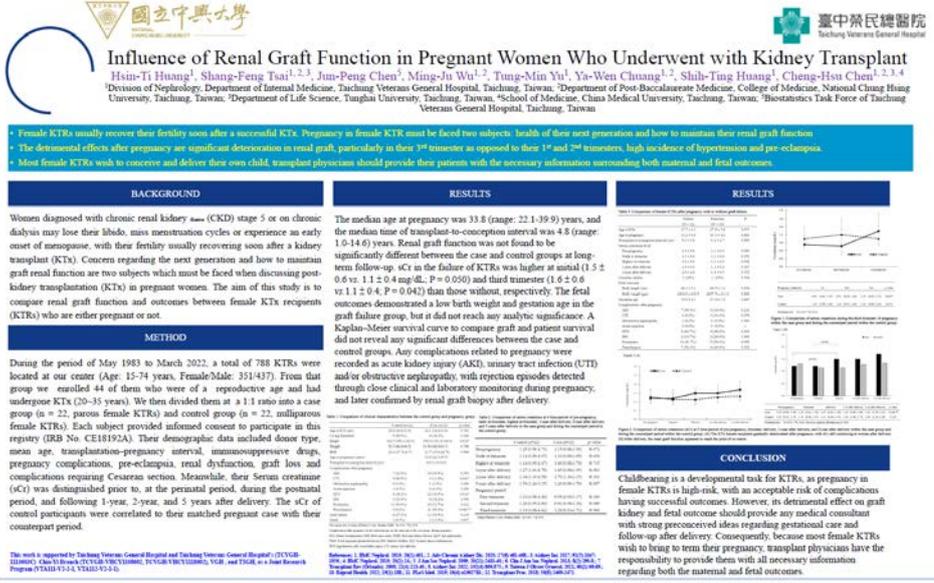
一、目的

參與 2023 年歐洲器官移植學會學習最新的移植免疫學研究及治療、最新的移植相關設備或設計、幹細胞治療、捐贈者來源的游離 DNA (dd-cfDNA) 用於檢測腎臟移植的同種異體移植排斥反應運用、大數據及人工智慧。

二、過程

今年 2023 年歐洲器官移植學會，於 2023 年 09 月 17 日（星期六）至 20 日（星期三）在希臘雅典梅加隆雅典國際會議中心(Megaron Athens International Conference Centre)舉行，已經有三年未參加大型的移植年會，今年歐洲器官移植學會深入探討「顛覆性創新，值得信賴的照護」，與過去由免疫抑制藥物藥廠贊助為主，今年整個會議主題，是在面對後疫情時代醫療保健領域之近期挑戰，並探索醫療科技如何運用於改善移植照護的機會、加強醫療照護服務並建立創新移植文化。藉由促進開放式溝通、減少醫療照護的差異，以及在移植受贈者及其家人的移植決策過程中賦予病人及家屬應有權力，尋求移植照護精進並與時俱進使之現代化。

2023 年歐洲器官移植學會在疫情解封後，有 82 國近 3000 人參與盛會，內容十分精采近 100 個主題，有 300 多個器官移植頂尖的專家發表演講，有近 900 張電子海報，大會要求以預錄兩分鐘時間說明精隨，可以在電子海報旁與參與者面對面發表和互相討論，連絡感情。職於九月初上傳電子海報及錄音說明檔。特別在首日會議空檔，找電子海報螢幕查看海報內容，論文「比較女性腎移植受贈者懷孕或未懷孕的腎移植功能和預後」的觀察。自 1983 年 5 月至 2022 年 3 月期間，共有 788 名患者在本院接受了腎移植受贈者有 22 名女性有懷孕，選取年齡相似，腎移植受贈時間相似 22 名未懷孕的女性腎移植受贈者作為對照組。妊娠中位數年齡為 33.8(範圍：22.1-39.9)歲，腎移植到受孕期間的中位數時間為 4.8(範圍：1.0-14.6)年。長期追蹤未發現懷孕病例組和對照組的移植腎功能有顯著差異。移植失敗受贈者的血清肌酸酐(sCr)在初始(1.5 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.4 mg/dL; $P = 0.050$)和妊娠晚期(1.6 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.4 ; $P = 0.042$)高於對照組。移植失敗組的胎兒預後顯示出生體重和孕齡較低，但未達到任何統計意義。比較移植腎和患者存活的 Kaplan-Meier 存活曲線並未顯示病例組和對照組之間有任何顯著差異。我們比較了他們在懷孕三個月期間以及產後 1 年、2 年和 5 年期間的移植腎功能，以及移植腎臟和受贈者的存活率也無差異。生育對腎移植受贈者來說是一項可預期期待的任務，因為女性腎移植受贈者懷孕的風險很高，且併發症的風險是可以接受的，且懷孕成功的預後也是可以接受的。然而，對移植腎和胎兒預後可



Influence of Renal Graft Function in Pregnant Women Who Underwent with Kidney Transplant
Hsin-Ti Huang¹, Shang-Feng Tsai^{1,2,3}, Jun-Peng Chen¹, Ming-Ju Wu^{1,2}, Tung-Min Yu¹, Ya-Wen Chuang^{1,2}, Shih-Ting Huang¹, Cheng-Hua Chen^{1,2,3,4}
¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan, ²Department of Post-Baccalaureate Medicine, College of Medicine, National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan, ³Department of Life Science, Tunghua University, Taichung, Taiwan, ⁴School of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan, ⁵Biostatistics Task Force of Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan

Background: Female KTRs usually recover their fertility soon after a successful KTx. Pregnancy in female KTR must be faced two subjects' health of their next generation and how to maintain their renal graft function. The detrimental effects after pregnancy are significant deterioration in renal graft, particularly in their 1st trimester as opposed to their 1st and 2nd trimesters, high incidence of hypertension and pre-eclampsia. Most female KTRs wish to conceive and deliver their own child; transplant physicians should provide their patients with the necessary information surrounding both maternal and fetal outcomes.

Methods: Women diagnosed with chronic renal kidney disease (CKD) stage 5 or on chronic dialysis may lose their libido, miss menstruation cycles or experience an early onset of menopause, with their fertility usually recovering soon after a kidney transplant (KTx). Concern regarding the next generation and how to maintain renal graft function are two subjects which must be faced when discussing post-kidney transplantation (KTx) in pregnant women. The aim of this study is to compare renal graft function and outcomes between female KTRs recipients (KTRs) who are either pregnant or not.

Results: The median age at pregnancy was 33.8 (range: 22.1-39.9) years, and the median time of transplant-to-conception interval was 4.8 (range: 1.0-14.6) years. Renal graft function was not found to be significantly different between the case and control groups at long-term follow-up. sCr in the failure of KTRs was higher at initial (1.5 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.4 mg/dL, $P = 0.050$) and third trimester (1.6 ± 0.6 vs. 1.1 ± 0.4 ; $P = 0.042$) than those without, respectively. The fetal outcomes demonstrated a low birth weight and gestation age in the graft failure group, but it did not reach any analytic significance. A Kaplan-Meier survival curve to compare graft and patient survival did not reveal any significant differences between the case and control groups. Any complications related to pregnancy were recorded as acute kidney injury (AKI), urinary tract infection (UTI) and/or obstructive nephropathy, with rejection episodes detected through close clinical and laboratory monitoring during pregnancy, and later confirmed by renal graft biopsy after delivery.

Conclusion: Childbearing is a developmental task for KTRs, as pregnancy in female KTRs is high-risk with an acceptable risk of complications having successful outcomes. However, its detrimental effect on graft kidney and fetal outcome should provide any medical consultant with strong preconceived ideas regarding gestational care and follow-up after delivery. Consequently, because most female KTRs wish to bring to term their pregnancy, transplant physicians have the responsibility to provide them with all necessary information regarding both the maternal and fetal outcomes.

能的風險，應該為任何懷孕相關問題，提供妊娠照護和產後追蹤的重要措施及注意事項。因此，由於大多數腎臟移植醫師女性接受者希望足月妊娠，照顧腎臟移植醫師有責任向腎移植受贈者提供有關母體和胎兒預後的所有必要資訊及醫療諮詢，。惟電子海報反而沒有同好前來一起討論。有點可惜！

在開幕第一場全體會議中，可以感受到大會在雅典特別營造一種希臘對學術研究的開放氛維，大會主席 Gabriel C. Oniscu 教授特別點出：「讓我們雅典成為知識、辯論和學習的中心。」會議反思了這場 COVID-19 流行病的影響，這項挑戰暴露了全球每個醫療衛生系統的缺陷及脆弱。然而，很快的社區和國家面對醫療崩潰，比以往任何時候都更加緊密且反應更快速，這顯示各方在在促進顛覆性解決方案、醫療技術和數位快速發展方面的巨大力量。在過去疫情期間醫療健康產業停滯，當我們現在走出疫情後，我們卻見證一個由科技驅動的新醫療健康世界，顛覆性技術激增，這些技術擁有巨大的潛力，但也帶來了前所未有的挑戰。在探討醫療科技的關鍵作用時，主講人 John Nosta 是 NOSTALAB 的創辦人，NOSTALAB 是一家數位健康智庫。強調數位化在目前醫療健康領域產生巨大作用，以及我們如何跨越新的門檻。「我們看到數據、分析和技術的出現，不僅改變移植照護領域，也影響了人類本身的各方面。我喜歡稱之為第二次大爆炸——科技正在超越人類認知的能力水準。過去問房裡最聰明的人是誰？過去回答可能是醫師，但現在可能是人工智能技術。」



開幕第一場全體會議



NOSTALAB 的創辦人 John Nosta

(一) 在人工智能的運用上，有兩個主要的主題：

1. STATE OF THE ART: Lost in transplantation: Impact of digitalisation of care

電子設備和現代電子技術 (eHealth) 的使用，無疑改善移植受贈者的臨床預後並降低醫療成本。在臨床實務中運用電子醫療有哪些障礙？病人偏好及支持病人需求所需的醫療人員的技術及技能為何？電子醫療應用可以產生大量數據，利用人工智慧(AI)方法處理這些大數據，以生成式 AI 自動產生演算法來協助病人作醫療決策。黃金時段人工智慧(AI)可以為病人準備了什麼？人工智慧可以提供移植病理學數位化影像的自動分析。電子病歷提供大規模臨床研究要求越來越高的臨床資料收集。

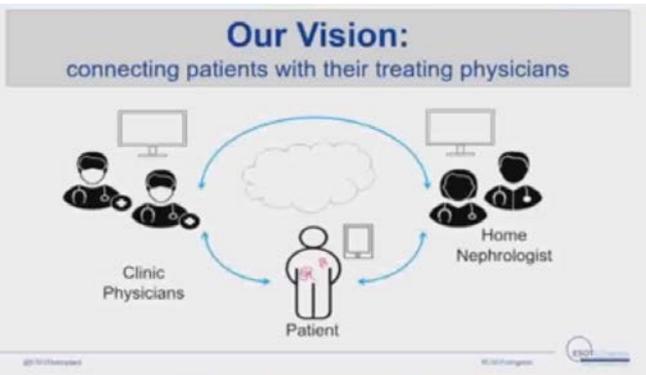
(1) Digital solutions to traditional problems: technology, software and policy (*Klemens Budde - Berlin, Germany*)

Current situation at Charité

- 3-4 annual outpatient visits at Charité
- 3-4 annual outpatient visits at nephrologist
- Documentation of events in electronic patient record since last visit
- Patient diary eventually incomplete with regard to infections, blood pressure, weight gain, medications
- Potential dangerous drug changes
- Communication via telephone, fax, letter

Future Needs

- Real-time bidirectional communication between patient and physicians
- Real-time transmission of key data
- Prompt check of drug changes
- Systematic integration of all data in treatment
- Decision support system
- Better management of appointments (e.g. in case of problems)



Development of the MACCS Platform

Medical Assistant for Chronic Care Services

- Automatic Data transfer
- Integration of communication services
- Financed by research funds and special contract with two large health insurance companies

MACCS Plattform at trust center Charité

The patient decides, who can see what data

- Patient registers and allocates key rights
- Data minimization, standard, encrypted communication
- Outside firewall only pseudonymized data
- Data recombination only within firewall at data custodian
- According to European data protection law

GDPR compliance in February 2020 and start of patient enrolment

Easy App

ESOT

Patient to Hospital: well being, vital signs, weight, blood sugar, drug intake
Hospital to Patient: medication plan, lab values, Chat and Videoconferences

Better adherence in a Telemedically Supported Case Management of Living-Donor Renal Transplant Recipients to Optimize Routine Evidence-Based Aftercare: A Single-Center Randomized Controlled Trial

N=46 living donor KTx

Standard care vs. Telemedicine

CAS: Composite adherence score

Schmid et al. American Journal of Transplantation, Volume 17, Issue 5, Pages 1384-1393.

Why do health insurance companies pay?

Less Unplanned admissions in Telemedicine Group

5000 Euro lower costs in telemedicine group in first year
2000 Euro cost savings per Patient

Schmid et al. American Journal of Transplantation, Volume 17, Issue 5, Pages 1384-1393.

Next steps.....

- smart NTx randomized prospective large multicentre trial to demonstrate efficacy and cost savings
- ...integrate new features (e.g. steps, wearables, continuous glucose values...)
- ...more automatic data transfer from other sources
- ...ePrescription
- ...AI research on prediction models, decision support systems, Chatbots....

ESOT

德國柏林Klemens Budde醫師展示，他們醫院發展Medical Assistant for Chronic Care Services (MACCS) Platform讓活體移植病人使用，可以自動資料傳輸、通訊服務整合、由研究基金資助並與兩家大型健康保險公司簽訂特別合約，執行分(1)病人傳到醫院：健康狀況、生命徵象、體重、血糖、藥物服用量；(2)醫院傳給病人：服用藥計畫、實驗室檢驗數據；(3)線上聊天和視訊會議發現(加密通訊、假名數據)。結果在此單中心隨機對照試驗 (n = 46)，活體捐贈腎移植受試者接受標準護理與遠距醫療，發現接受遠距醫療個案管理者有更好的治療順從性，及優化活體腎臟移植受贈者獲得實證醫學之術後照護。

(2) Moving AI empowered algorithms into telemedicine clinical practice (Carmen

介紹基於iBox的病人及醫師的醫療決策輔助工具 <https://www.predict4health.com/iBox#contact>

- a. 醫療決策輔助工具：移植前透過提供排斥和同種異體移植存活的機率來幫助醫師監測和治療患者。
- b. 用於臨床試驗的數位生物標記：可用於設計臨床試驗並評估腎臟同種異體移植物的存活率
- c. 移植病患長期治療之遠距智慧醫療：是一個完全互聯網平台，充當患者及醫療團隊的醫療橋梁

AI super power

The diagram shows a central human figure surrounded by various data inputs: Treatment, Medical History, Donor characteristics, Gene expression, Mechanistic biomarkers, Comorbidities, Histopathology, Biology, Clinical Data, and Immunology HLA Other antigens.

Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study

Publications: BMJ, THE LANCET, kidney, AST (AMERICAN SOCIETY OF TRANSPLANTATION), EUROPEAN MEDICINE AGENCY, FDA.

The iBox roadmap

- 2012**: iBox project design
- 2013**: Cohort securitization, Registration, Protocol finalization
- 2014**: Data curation and internal validation, Studies on biopsies, DSA and longitudinal data acquisition
- 2015 - 2016**: Statistical modeling, Generation of scoring system, Development cohort
- 2017**: Project discussion with Societies and agencies (FDA, EMA)
- 2017 - 2018**: External validation cohort & RCTs, Cohorts enhancement
- 2019**: Publication in BMJ, Transplant societies endorsement
- 2020**: FDA letter of intent, Further refinements on cohorts and studies
- 2021**: Publication on dynamic iBox (Lancet Digital Health), First application of iBox (BMJ open), Transform Study, eGFR trajectories (Kidney Int)
- 2022 - 2023**: iBox as a surrogate endpoint, Qualification process, iBox Clinical use: recruiting RCT, Machine learning (Kidney Int), iBox - Paid iBox, Banif automation (Nat Med), CE Mark, Reimbursement (F)

Features of iBox algorithm

- Generalizability** - Evaluated in a diverse selection of clinical trials and patient populations
- Specificity** - It has been developed for the transplantation scenario, and is not applicable to other kidney diseases or immunological diseases
- Causality** - Parameters used in the development of the iBox score are directly related to independent predictors of long term allograft failure
- Accuracy** - Accuracy of the prediction model was assessed on the basis of its discrimination ability and calibration performance
- Feasibility** - Prediction variables are easily available post transplant in most centers, making iBox algorithm implementable in routine clinical practice
- Transportability** - used several independent validation cohorts and confirmed transportability of the iBox risk score in geographically distinct cohorts

Predicting Patient Risk of Graft Failure

Comparison: Human (400PTS, 44 parameters) vs The iBox system (C STAT = 0.83 vs C STAT = 0.65)

How to use the iBox?

Standard clinical practice: Patient with transplanted kidney → Clinician prescribes follow-up tests → Standard tests (Urine/Blood/Biopsy) → Test results are entered in iBox (web, mobile, API) → iBox report (web, mobile, API) → Clinician better understands the patient's risk of graft loss → Patient receives personalized treatments → Transplant survives longer.

iBox usage - surveillance mode

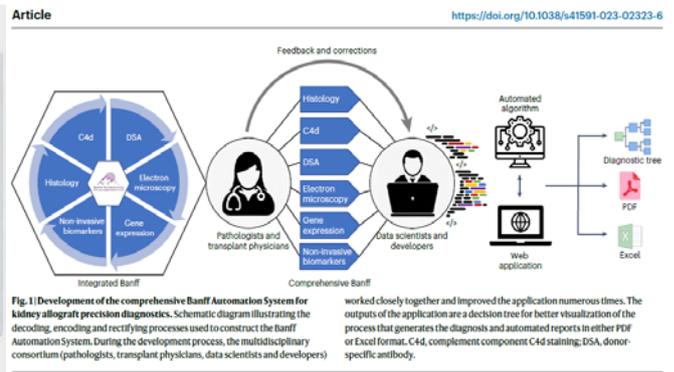
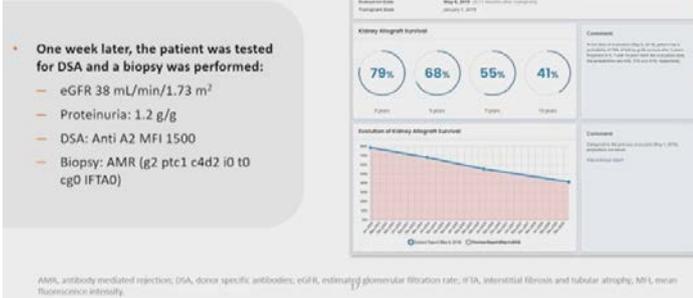
Warning: eGFR: 40 mL/min/1.73 m², Proteinuria: 1 g/g

Surveillance table:

Date	Urea	Cr	eGFR	Protein
May 1, 2019	10.5	1.1	100	0.2
Apr 1, 2019	10.5	1.1	100	0.2
Mar 1, 2019	10.5	1.1	100	0.2
Feb 1, 2019	10.5	1.1	100	0.2

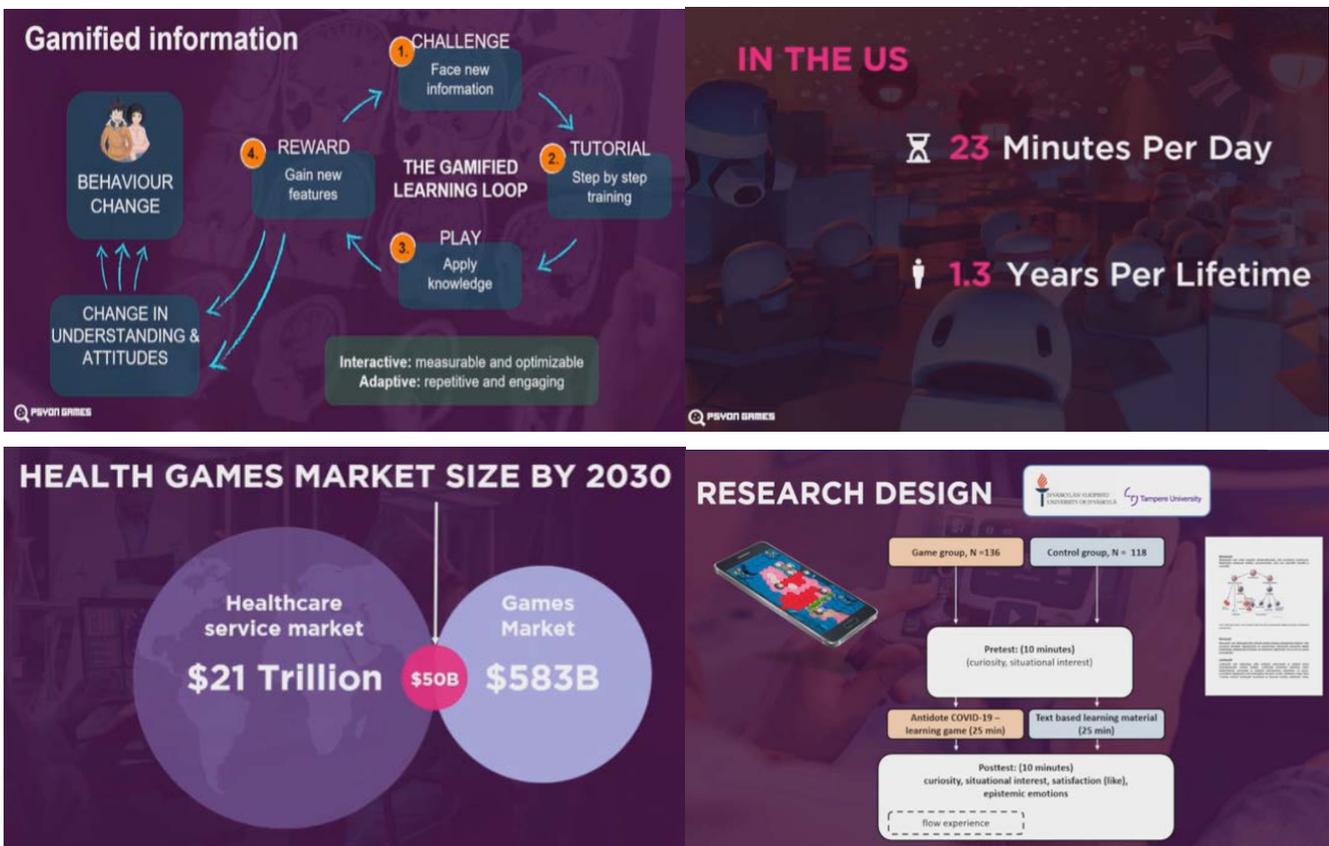
Evolution of kidney allograft function: 86%, 79%, 71%, 61%

iBox usage – risk assessment



(3) Gamification of healthcare - a winning strategy? (*Rundgren Olli - Jyväskylä, Finland*)

芬蘭 Psvon Games 遊戲公司總裁利用他公司的遊戲開發完成他的博士論文「醫療保健遊戲化—制勝策略？」，透過遊戲提高人們的疾病識能、診斷和治療的健康行為。藉由遊戲可改變疾病的結果，基於研究發現遊戲明顯增加了健康意識方法的影響和效率，顯示出遊戲化診斷和治療未來機會的巨大前景及市場。



利用遊戲可以獲利也可以寫論文，進而提升醫療照護品質。

(4) Large-scale clinical research and PROs: digital solutions to make it easy (*Michelle Willicombe - London, United Kingdom*)

英國運用病人報告的結果測量 (PROM)。

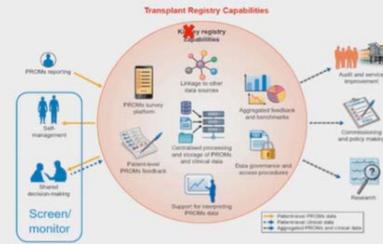
腎移植功能和患者存活率傳統上是評估腎移植客觀效益最常用的參數。

Outcomes that matter to patients



LIFE PARTICIPATION=
Ability to participate in activities that give a sense of fulfilment, enjoyment, control and hope.

What could PROMs linked to registries deliver?

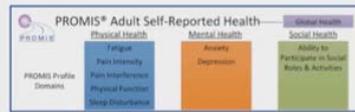


van der Veer. Clin Kidney J. Volume 14, Issue 6, June 2021, Pages 1495-1503. <https://doi.org/10.1093/ckj/stab061>

How to link PROMs with transplant registries?

PROMS: Which?

SONG-TX Group currently validating a 'Life participation measurement' tool*



PROMS: How?

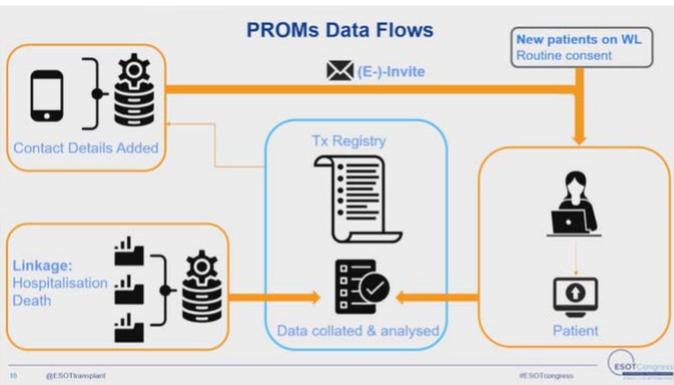
DIGITAL SOLUTIONS.....?

PROMS: When?

Mass evaluation of lateral flow immunoassays to detect SARS-CoV-2 antibodies in immunocompromised people



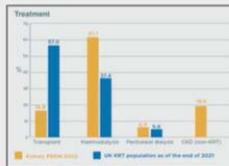
The Lancet Rheumatology 2023 5:e481-e473DOI: (10.1016/S2665-9913(23)00160-1)



Digital solutions to PREMs

Annual survey of 'patient reported experience measure' 38 questions covering 13 themes (via renal centres)

11,063 patients completed 2022 – 63.5% online
100% online for 2023 **DIGITAL Option PRAGMATIC**
'Ethnic minority champions'



2023 survey open now! www.kidneycareuk.org/prem

監測移植功能以及治療藥物濃度和移植併發症是腎臟移植受贈者門診管理的本質。然而，患者的觀點並不總是包含在這個過程中。病人對腎臟移植後健康狀況的看法雖然是主觀的，但越來越被認為是有價值的醫療保健結果，應該予以考慮，以便提供以病人為中心的醫療保健。此類結果稱為患者報告結果（PRO；例如與健康相關的生活品質和症狀負擔），並使用PRO測量(PROM)來獲得。在演講中介紹PROM及在腎臟移植領域的潛在應用和價值，描述腎臟移植後常用的PROM，並討論結構性PROM在腎臟移植照護執行及運用。近來要求未來的臨床研究強制必須收集患者實驗數據，可能會使研究成為學術界望而卻步的任務。數位科技的介入及好的軟體可以幫助解決這方面的問題。

2. PLENARY: Overcoming the organ shortage: Thinking outside the box

本次主體演講從跨團隊整合角度探討在器官捐贈風氣興盛國家對器官仍然短缺的創新策略。深入探討演算法和人工智慧的作用，目的在為急迫等待器官的病人提供公平的分配，以及再生醫學和生物工程的新解決方案，希望能徹底改變移植領域的治療。

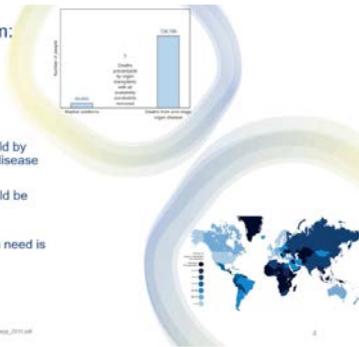
(1) Introduction: setting the scene for the session – current strategies (Stefan Schneeberger – Innsbruck, Austria)

Schneeberger教授介紹本主題主要內容，世界真實腎臟移植需求與障礙以及當前現況

The Magnitude of the Problem:

Global True Demand

- Number of waitlisted is exceeded 14-fold by those who died from end-stage organ disease
- 30% of deaths in the United States could be prevented by organ replacement
- Global (theoretic) organ transplantation need is >15 million per year



Hurdles/Current Status



Quality Control



Ex-situ normothermic machine perfusion of human donor organs

- Multidisciplinary Team
- Unique Infrastructure
- Organ care at ICU/Intermediate care
- Nurse/Anesthesia monitor organs
- Integration into Medical Record System
- Rounding



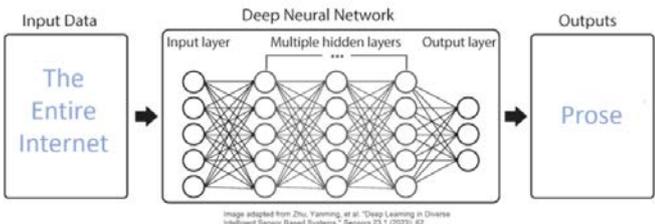
Organ Assessment, NMP



(2) Can AI better address the gap between supply and demand? (Dorry Segev - New York, United States)

我們要面對解決的問題是：需求太多，供應不足。所以我們的解決面有：增加供應、提高利用率、減少需求。

AI, like the world, harbors biases



Increase supply: living donor

Risk estimation for better selection, informed consent

Research

Original investigation

Risk of End-Stage Renal Disease Following Live Kidney Donation

Wassenaar D, Mounier S, Miki M, et al. *JAMA*. 2019;321(12):1185-1192.

Increase supply: living donor

Risk estimation for better selection, informed consent

Quantifying Postdonation Risk of ESRD in Living Kidney Donors

Allan B. Massie,*¹ Abimereki D. Muzaale,*² Xun Luo,*³ Eric K.H. Chow,*⁴ Jayme E. Locke,⁵ Anh Q. Nguyen,*⁶ Macey L. Henderson,*⁷ Jon J. Snyder,⁸ and Dorry L. Segev*^{1,9}

JASN 2017

Table 2. Risk factors for ESRD in living kidney donors

Characteristic	aHR*	P Value
Men (at age 40)	1.88 (95% CI, 1.50 to 2.35)	<0.001
black race (at age 40)	2.96 (95% CI, 2.25 to 3.89)	<0.001
Age per 10 yr: nonblack	1.40 (95% CI, 1.23 to 1.59)	<0.001
Age per 10 yr: black	0.88 (95% CI, 0.72 to 1.09)	0.3
BMI per 5 kg/m ²	1.61 (95% CI, 1.29 to 2.00)	<0.001
First-degree biologically related to recipient	1.70 (95% CI, 1.24 to 2.34)	<0.01

Increase supply: deceased donor

Help OPOs evaluate donors more efficiently, automatically

Organ Donation and Procurement

Short Report: Evaluating the Effects of Automated Donor Referral Technology on Deceased Donor Referrals

Morris L, Lorenz J, Fink J, et al. *Am J Transplant*. 2019;19(12):2185-2192.

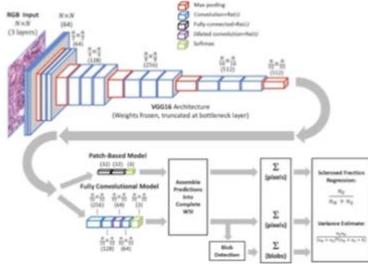
- 45% more vented referrals
- 83% more approaches [i.e. family is approached for authorization]
- 73% more authorizations [to donate]
- 92% more organ donors

Improve utilization: deceased donor

Improving night-time biopsy reads to add predictive value

Deep Learning Global Glomerulosclerosis in Transplant Kidney Frozen Sections

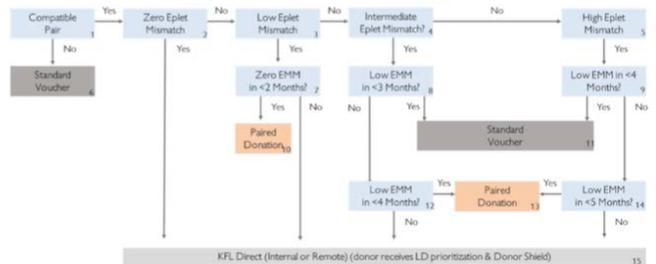
Marsh, et al, 2018



Reduce demand

Immunologic matching

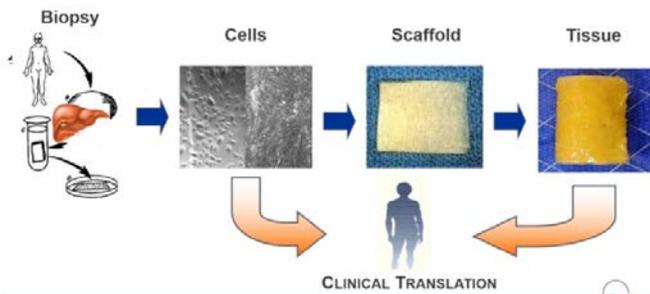
NKR Kidney for Life Paradigm



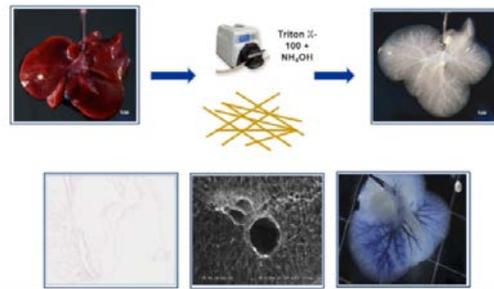
結論是人工智慧並不是什麼新鮮事，你已經習慣人工智慧卻不自知，人工智慧被過度炒作，人工智慧和世界一樣，存在著偏見，用什麼資料訓練，不一定全體適用。但人工智慧可以幫助我們：增加供給、提高利用率、減少需求。

(3) Can bioengineering be a solution? (Pedro Miguel Baptista - Zaragoza, Spain)

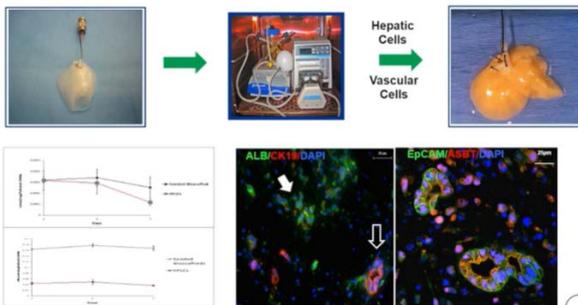
TISSUE AND ORGAN BIOENGINEERING: STRATEGY



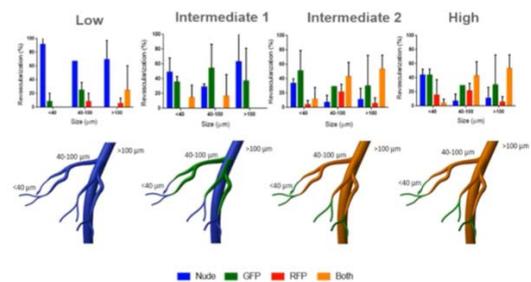
WHOLE-LIVER DECELLULARIZATION



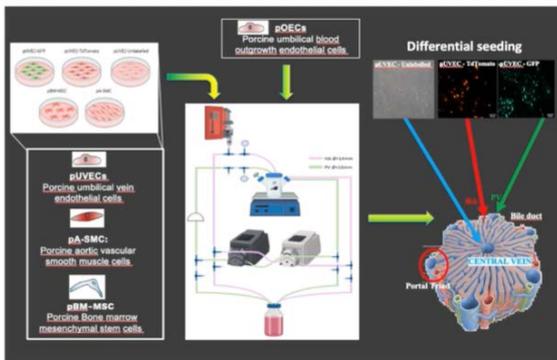
WHOLE-LIVER BIOENGINEERING



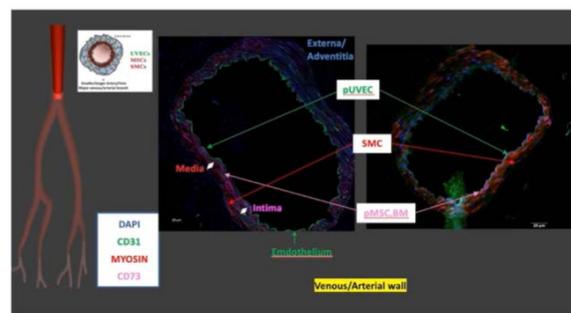
GENERATION OF LARGE, INTERMEDIATE AND SMALL DIAMETER VASCULAR STRUCTURES LINED WITH ENDOTHELIAL CELLS PERFUSED AT DIFFERENT PRESSURES



GENERATION OF FULLY REVASCULARIZED LIVER SCAFFOLDS



GENERATION OF LARGE AND INTERMEDIATE VASCULAR STRUCTURES WITH EC, SMC AND MSC



目前，隨著再生醫學領域的進步，全器官生物工程正成為應對移植器官短缺的有效替代方案。Baptista 教授描述了豬肝臟生物工程的主要技術，它是未來人類肝臟生物工程的重要模型。這些

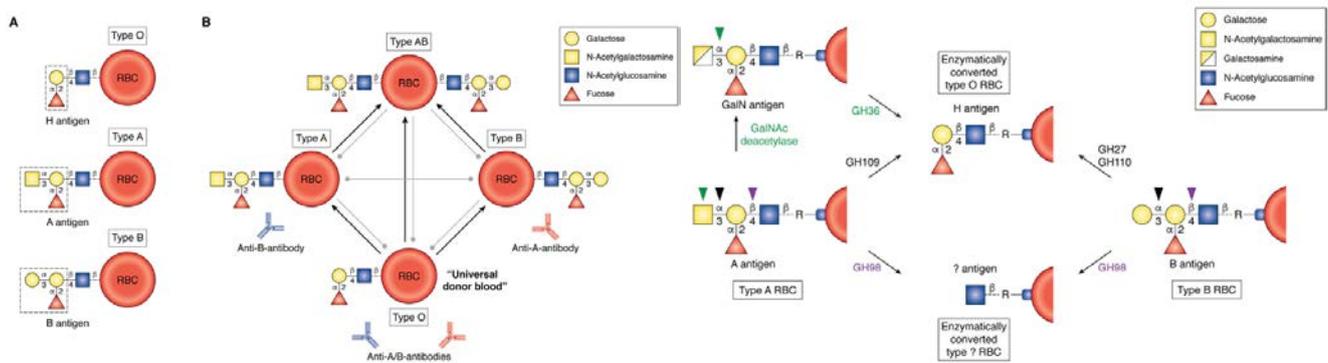
包括豬全肝脫細胞、內皮和間質幹細胞分離、豬 ES 衍生的成肝細胞以及使用生物反應器灌注系統的支架再細胞化。十分有潛力！

(二) 科學研究亮點：

1. Blood group A successfully enzymatically converted to group O in human kidneys

(Macmillan S, et al. *Enzymatic conversion of human blood group a kidneys to universal blood group O.*)

移植的一個主要限制是捐贈者和受贈者之間 ABO 血型相容性的要求。在這項研究中，利用離體常溫機器灌注，成功使用來自脆弱擬桿菌的 α -半乳糖苷酶從人類腎臟中酶促去除 B 型血型抗原。這為克服腎臟移植中 ABO 血型障礙的策略邁出了第一步。在一項突破性研究中，血型為 A 型的人類腎臟經酵素水解促其血轉化為 O 型，在常溫機器灌注(normothermic machine perfusion; NMP) 2 小時和低溫機器灌注(hypothermic machine perfusion; HMP) 6 小時內，血型 A 型血液抗原減少 70-80%。目前，器官分配受到 ABO 血型分型的限制，導致不太常見血型的患者等待時間更長。這項臨床前研究利用厭氧細菌 *Flavonifractor plautii* 中的酵素將人類血型 A 型腎臟轉化為通用 O 型血型。研究使用了六組人類腎臟。其中三組接受了 6 小時的異位 NMP 以模擬生理條件並恢復細胞功能，而其他三組則接受了 24 小時的異位 HMP 以減少併發症、細胞損傷和發炎。每組中的一個腎臟接受了酵素治療。使用免疫螢光顯微鏡對灌注期間收集的皮質切片檢體測量抗原表現。結果顯示，NMP 2 小時 ($83.4 \pm 10.2\%$; $P=0.012$) 和 HMP 6 小時 ($71.2 \pm 21.9\%$; $P=0.066$) 後，經酵素水解治療組其 A 型血型抗原表現明顯下降，而控制組腎臟 A 型血型抗原則不變。兩組的血液動力學灌注參數保持穩定，對照組和治療組腎臟之間沒有顯著差異。

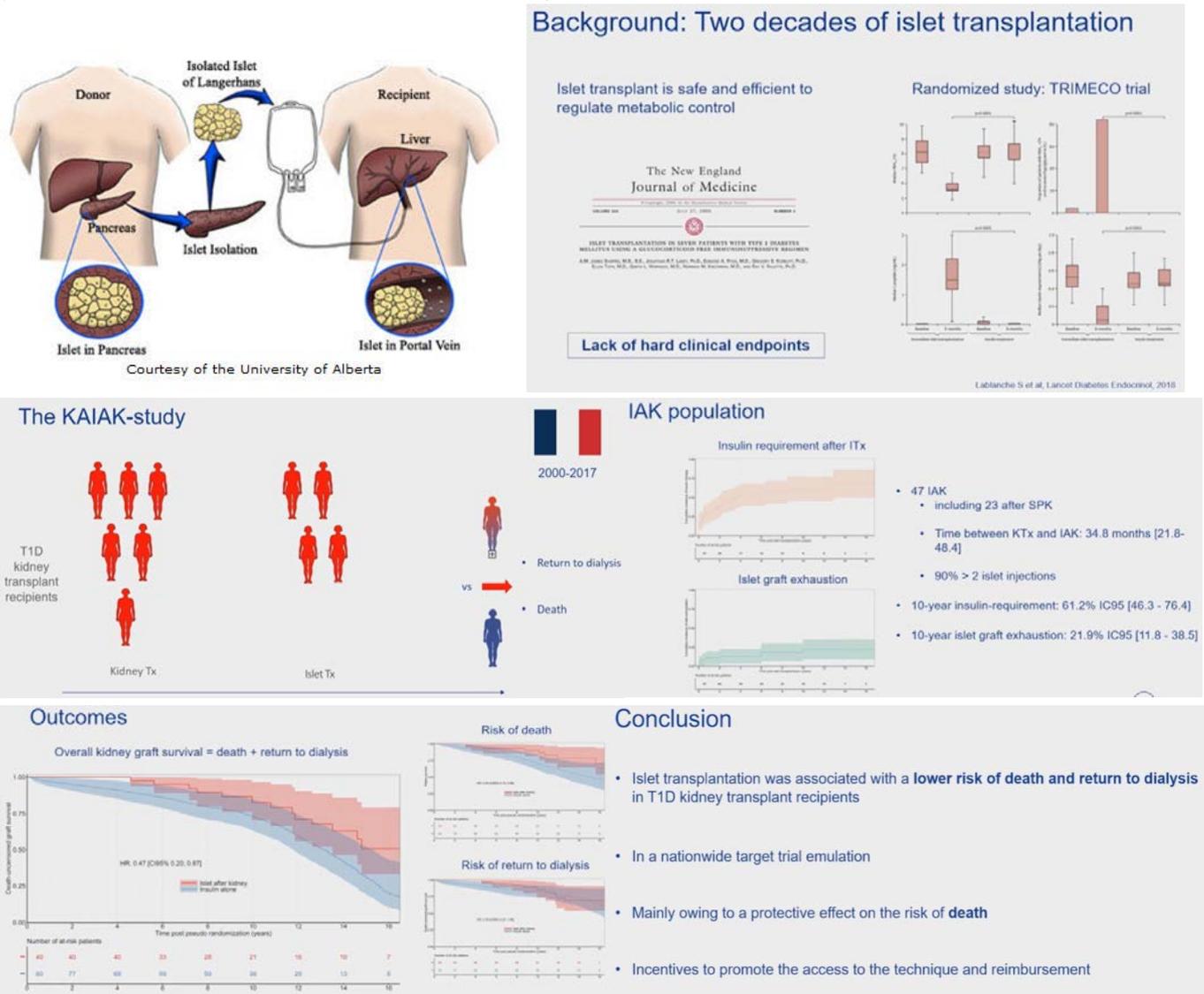


2. Islet transplantation boosts long-term survival in kidney transplant recipients with type 1 diabetes

(Maanaoui M, et al. *Islet transplantation versus insulin alone in type 1 diabetic kidney transplant recipients: a French nationwide study on behalf of the TREPID group*)

第一型糖尿病患者接受腎臟移植及胰島移植顯著降低的第一型糖尿病患者移植失敗的風險並延長其預期壽命。此項新突破性研究比較了接受腎臟移植並接受胰島移植的第一型糖尿病患者與接受腎臟移植然後單獨使用胰島素治療糖尿病的患者長期預後。研究發現，胰島移植比胰島素治療可顯著降低移植失敗和死亡率的風險。研究人員調查了法國在 2000 年至 2017 年間接受腎臟移植的第一型糖尿病患者。在 2,393 名患者中，有 327 名符合胰島移植條件，其中 47 名接受胰島移植。結果顯示，胰島移植組的移植失敗風險比為 0.47，與僅使用胰島素組移植失敗的風險降低了 53%。除此之外，接受胰島移植的患者在十年追蹤的預期壽命較高為 9.61 年，而單獨使用胰島素的患者

為 8.85 年。除了上述兩個胰島移植的關鍵成果外。胰島移植組一年後腎移植存活率為 89.4%。而使用胰島素患者在一年後只有 70.2%的存活率。

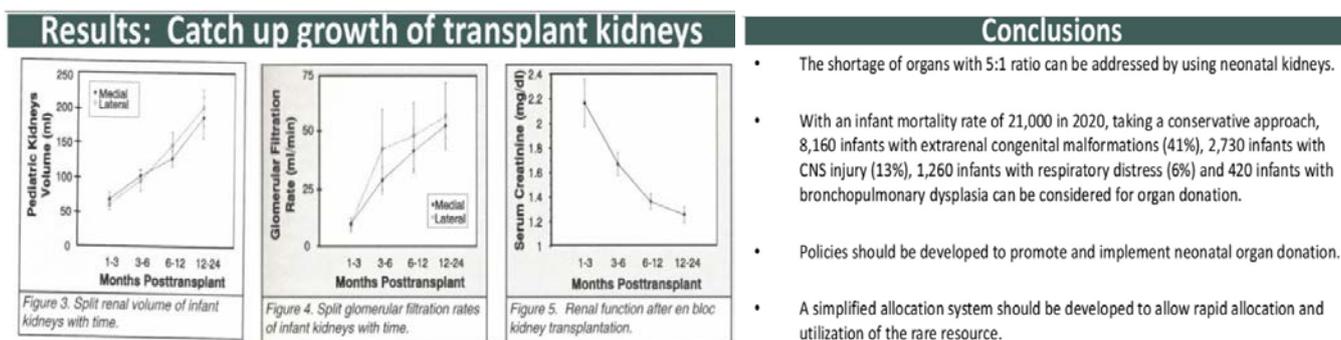


3. Neonatal kidney transplantation offers new hope in the organ shortage crisis (Nghiem D. Neonatal organ donation for kidney shortage; Is this the time?)

Nghiem教授研究發表，新生兒腎臟移植可為緊迫的移植器官缺乏危機提供「改變遊戲規則」的解決方案。為評估新生兒器官捐贈的可行性，研究人員分析了美國新生兒死亡率、這些腎臟移植後的長期發育以及圍繞手術的倫理和社會考慮。研究顯示，2020 年死亡的 21,000 名嬰兒中，超過 12,000 名可能被視為可行的器官捐贈者。器官短缺是器官移植領域的最大挑戰之一。截至 2022 年 1 月，美國有 10 萬名等待腎臟移植患者，而前一年僅移植 24,669 個腎臟。令人擔憂的是，捐贈者庫短缺導致 5,000 名等待名單上的患者死亡。這場危機並非美國獨有。在整個歐洲，器官供應無法滿足日益增長的需求，每年平均有 15-30% 的等候患者死亡。

2018 年，腎臟是歐盟最常移植的器官，佔所有移植的 60%以上。過去研究經證實將兒科捐贈者的腎臟移植到成人的可行性。新生兒腎臟表現出追趕性生長和出色的長期性能(>25 年)，超過了活體捐贈者。目前的移植技術也被證明對新生兒腎臟是安全有效的。該研究作者 Nghiem 教授：「我們相信新生兒腎臟移植為器官短缺危機提供了『改變遊戲規則』的解決方案。這項研究僅限於美國，如果能在其他國家複製，我們將有大量未開發的可用器官可用於移植。」兒科器官捐贈帶來了明顯

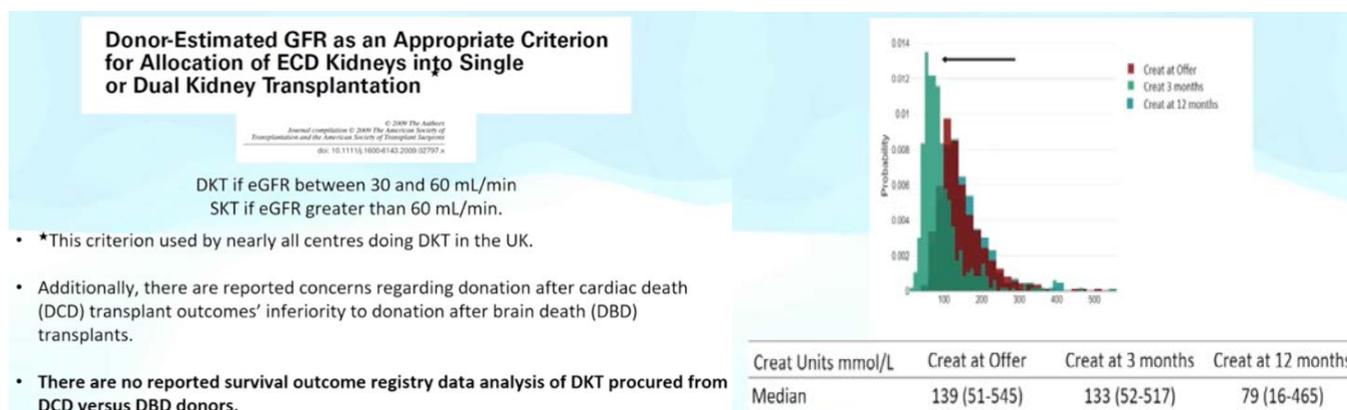
的道德和社會挑戰，對於家庭和護理人員來說，做出捐贈的決定可能是一個非常艱難的過程，尤其是新生兒的器官。「移植界也擔心該程序的難度及其實驗性質。透過開拓中心之間的經驗交流，我們希望解決這些問題，促進人們對這種被遺忘的器官捐贈者來源的接受，並最終挽救生命通過器官移植讓更多的人活下來。」ESOT 當選主席兼 2023 年 ESOT 大會聯合主席 Gabriel Oniscu 教授補充：「雖然認識到這個問題的高度情緒化本質以及持續的倫理和法律考慮，但該研究的結果強調了承認新生兒作為潛在器官捐贈者的重要性。為了實現這一目標，每個歐洲國家都必須制定專門的兒科捐贈協議，其中包括新生兒器官捐贈程序。這種積極主動的方法旨在提高新生兒重症監護病房專業人員對新生兒捐贈可能性的認識，促進與父母的討論，這有助於挽救許多生命。」

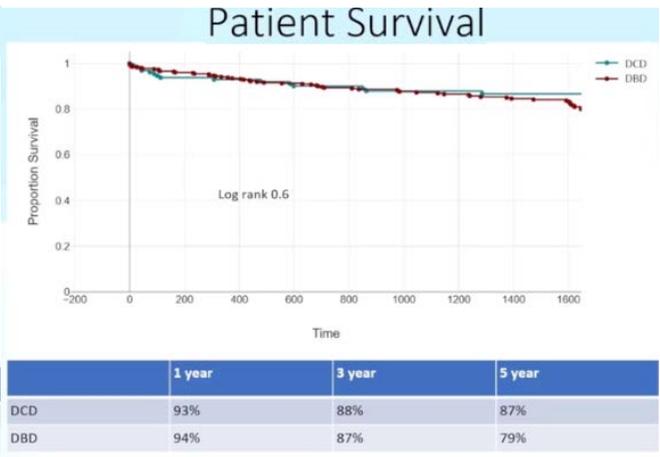
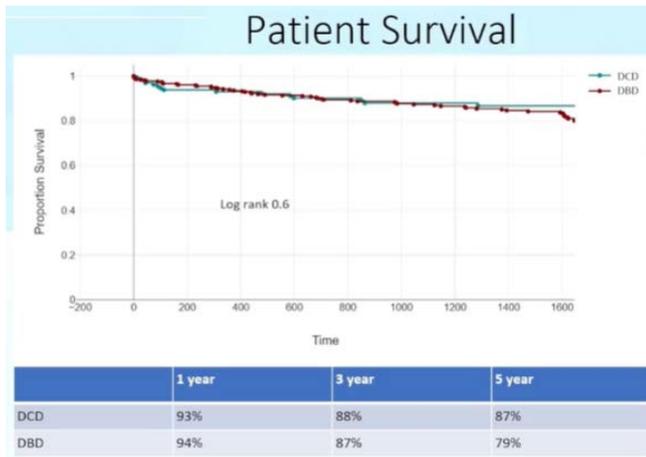


4. No differences in survival outcomes from transplanted kidneys donated before vs after death in the UK

(Khawaja A, et al. Is there a difference in survival outcomes of dual kidney transplants of DCD v/s DBD allografts in absence of national pathology service?)

Khawaja 教授發表一項比較死前和死後捐贈者腎臟移植的研究發現，存活預後沒有顯著差異。雙腎移植(DKT)通常在器官較小或品質較差時進行，標準化評分方法指引決定使用一個或兩個腎臟移植。與死前捐贈(DBD)相比，人們對死後腎臟捐贈(DCD)的預後有疑慮。為了解決這個問題，一項探索性研究使用 DCD 和 DBD 捐贈者的移植腎分析雙腎移植後的存活預後。在英國衛生部血液及移植機關(NHSBT, National Health Service Blood and Transplant)報告的 51,961 例腎臟移植中，有 525 例是 DKT。在控制偏差後，研究顯示 DCD 和 DBD 捐贈者移植的存活結果沒有顯著差異。與先前的擔憂相反，本研究發現 DBD 移植的移植腎功能延遲率低於 DCD 移植腎 (勝算比[OR]: 0.4)。

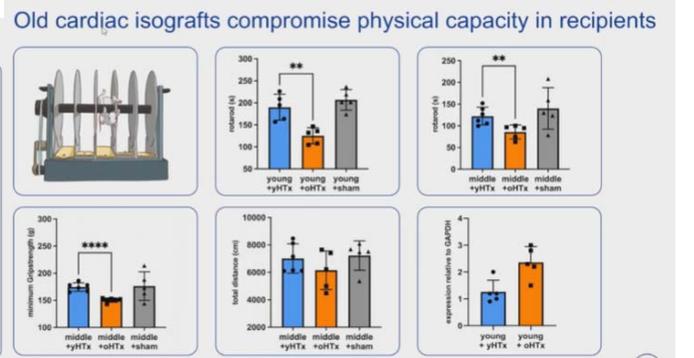
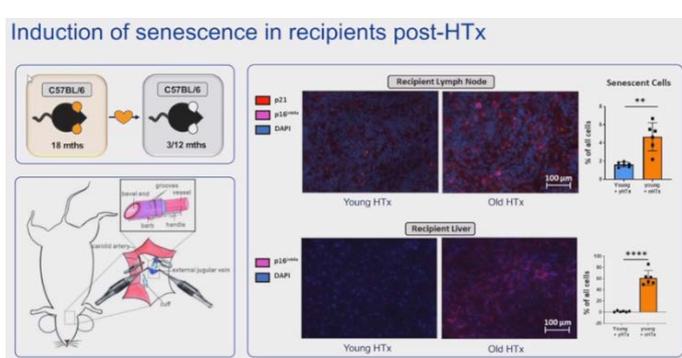
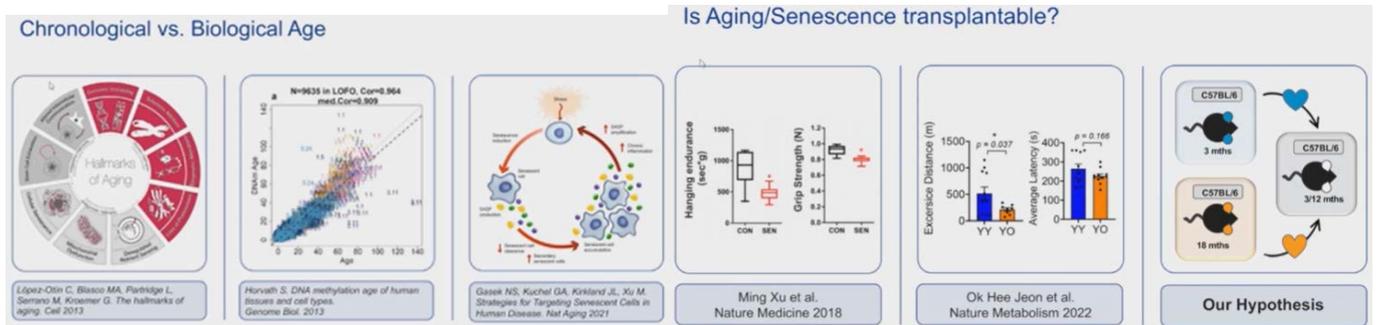




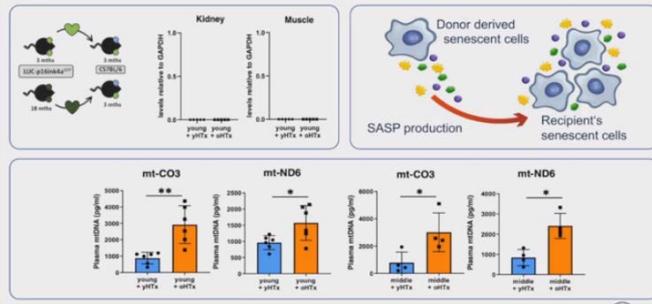
5. New drug class prevents key ageing mechanism in organ transplants

(Roesel M, et al. 'Spreading' aging with the transplantation of old organs: An experimental reality.)

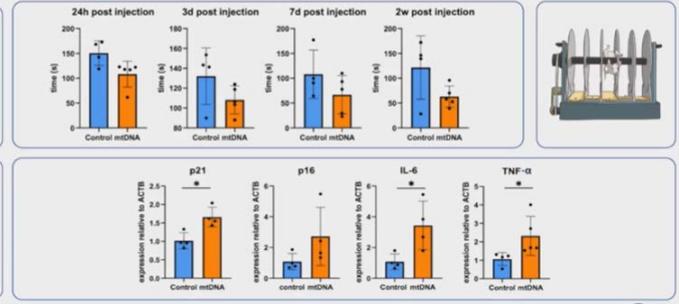
一項新的研究表明，Senolytics 是一類新型藥物，有可能預防老化的轉移（老化的關鍵機制）以及老年捐贈者器官受者的相關身體和認知障礙。透過將老年的捐贈者器官移植到年輕的接受者體內，研究人員研究了移植在誘導老化中的作用。研究小組將年輕小鼠（3 個月）和老年小鼠（18-21 歲）的不同年齡的心臟移植到年輕的受者體內。老年心臟的受者除了全身 mt-DNA 水平增加外，引流淋巴結、肝臟和肌肉中老化細胞的頻率也增加。移植舊器官也會導致接受動物的身體和認知障礙。然而，當老年捐贈者在器官獲取前接受 Senolytics（達西替尼和槲皮素）治療時，透過減少衰老細胞和 mt-DNA 的積累，顯著減少衰老的轉移。經過 Senolytics 治療的老器官接受者表現出身體健康的改善，與年輕器官接受者的觀察結果相當。



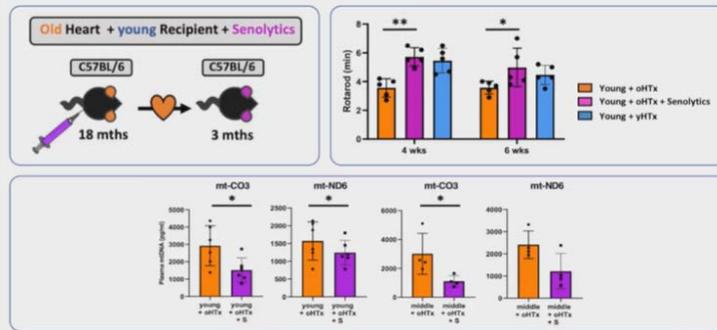
Augmented release of SASP-factors including mt-DNA



Augmented mt-DNA levels as a potential driver



Senolytics improve the physical capacity of recipients



Summary

Senescence is augmented in recipients after the transplantation of old grafts, at least in short term

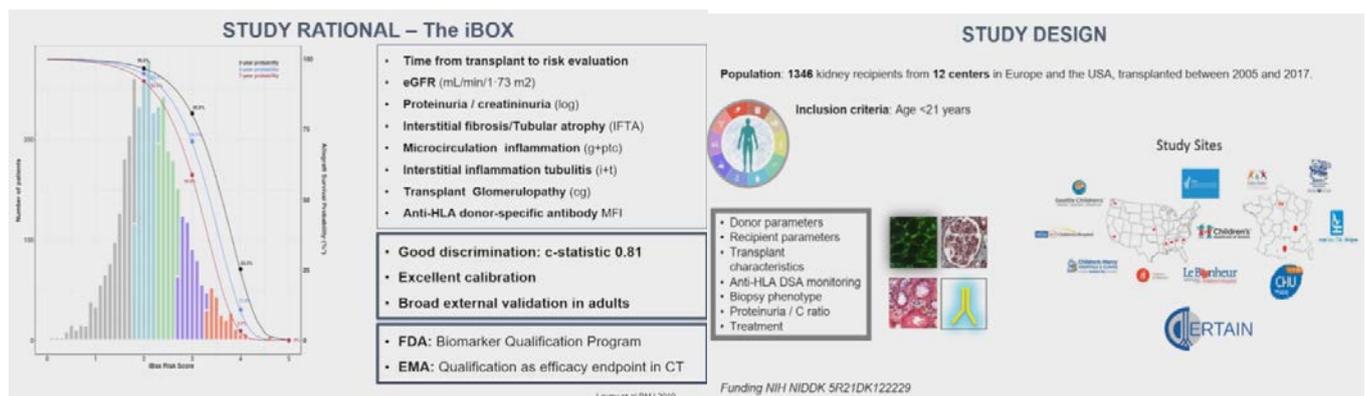
Mechanistically, increased mt-DNA and SASP levels seem critical

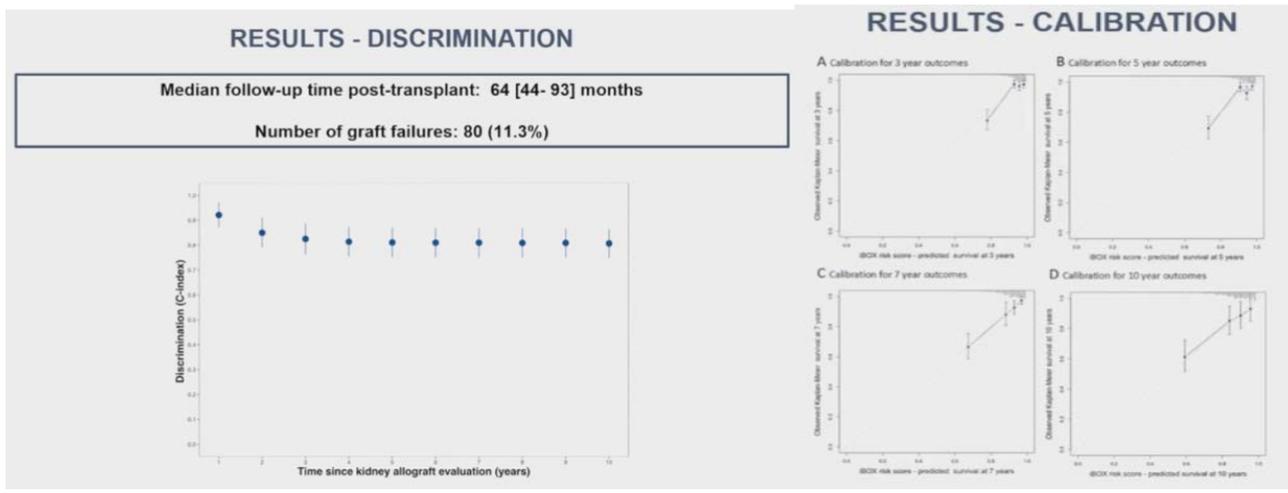
Senolytics appear effective in preventing the transfer of senescence

Potentially of clinical relevance as most organs currently utilized are from older donors

6. iBox system enabled accurate prediction of long-term failure after kidney transplantation in children (Hogan J, et al. Validation of a prediction system for risk of allograft loss (iBox) in pediatric kidney transplant recipients.)

一項跨國研究證明了 iBox 評分系統在預測兒童長期腎移植衰竭的有效性，產生與成人相似的結果。此風險預測工具在兒科患者監測和臨床試驗中作為潛在終點提供了有價值的應用。為了滿足預測兒童長期腎移植衰竭的臨床需求，該研究利用來自歐洲和美國的一大批 2004 年至 2017 年間接受腎臟移植的兒童腎臟移植 (KTx) 患者驗證了風險預測系統。評估涵蓋各種移植物評估，包括尿液分析（估計腎小球濾過率[eGFR] 和尿蛋白肌酸酐比[UPCR]）、移植物纖維化發展（循環抗人類白血球抗原捐贈者特異性抗體[抗 HLA DSA] 的存在），以及採用班夫國際分類的腎臟移植組織學。利用 iBox 系統，研究準確預測了評估後十年內的移植失敗，達到了 0.81 的一致性指數 (95% CI : 0.75 - 0.87)，表明其能夠描述觀察到的事件，並為兒科腎移植提供了寶貴的工具管理和臨床試驗優化。





7. High symptom burden in kidney transplant recipients linked to poor clinical outcomes (Riemersma N, et al. Symptom burden in kidney transplant recipients: a cross-sectional study.)

荷蘭 Riemersma 教授報告 TransplantLines 生物資料庫和其長期觀察研究分析顯示腎臟移植受贈者 (KTR) 的多重症狀負擔與不良臨床預後之關聯性。該研究強調有效策略和治療來減輕症狀的重要性。由於疾病相關症狀或移植後藥物治療，腎臟移植通常與患者報告的不良預後相關，特別是在健康相關的生活品質 (HRQoL) 方面。在這項 2015 年至 2022 年間進行的大型前瞻性橫斷面研究中，研究人員評估多種症狀及其對腎臟移植受贈者健康的影響。這項包含 936 位腎臟移植受贈者的研究發現，較高的症狀負擔評分與較低的精神和身體 HRQoL、藥物不依從性、憂鬱症和社會參與度降低有關。最常見的症狀是疲倦、瘀青和缺乏活力，月經問題 (女性)、陽痿 (男性) 和關節疼痛是最令人痛苦的症狀。

Methods

- Data on symptoms from kidney transplant recipients
 - Stable graft for at least 12 months
- Clinical outcomes:
 - HRQoL -> 36-item Short Form (SF-36)
 - Medication non-adherence -> The Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale (BAASIS)
 - Depression -> Patient Health Questionnaire (PHQ-9)
 - Anxiety -> the short 6-item State-Trait Anxiety Inventory (STAI-6)
 - Societal participation -> USER-Participation (USER-P)

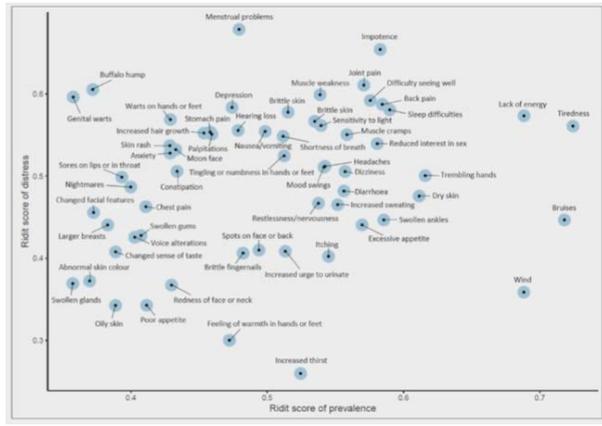
TransplantLines
Biobank and Cohort Study

Methods

- Symptoms -> revised Modified Transplant Symptom Occurrence and Distress Scale (MTSOSD-59R)
 - Symptom prevalence and symptom distress of 60 symptoms

Gedurende de laatste 4 weken heb ik last gehad van ...					Deze bijwerking was voor mij ...						
Nooit	Af en toe	Regelmatig	Bijna altijd	Altijd	Helemaal niet	Vreselijk storend	0	1	2	3	4
0	1	2	3	4	Jeuk		0	1	2	3	4
0	1	2	3	4	Pijn op de borst		0	1	2	3	4
0	1	2	3	4	Winderigheid		0	1	2	3	4

- Part 1: Ricit analyses
 - For ordered categorical data
 - Relative to an identified distribution
- Part 2: Burden score
 - Burden score = prevalence * (distress + 1) of all symptoms



Results (part 2)

Table 6 | Linear regression analyses of square root symptom burden with physical and mental health-related quality of life as dependent variable in 740 kidney transplant recipients

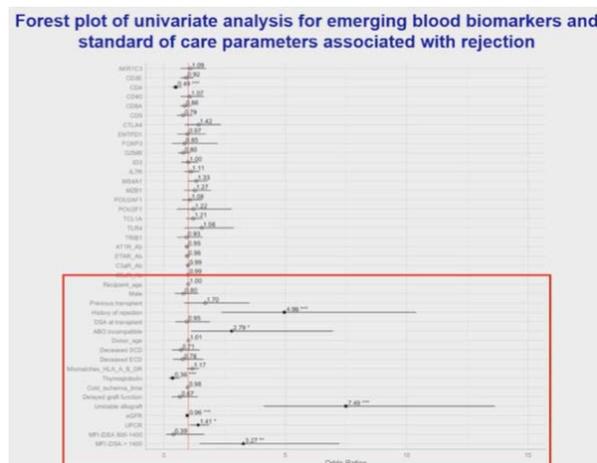
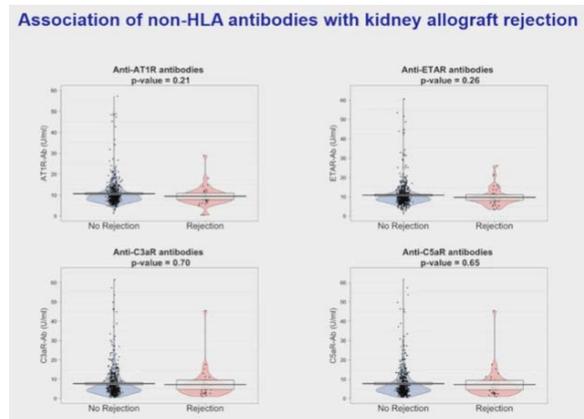
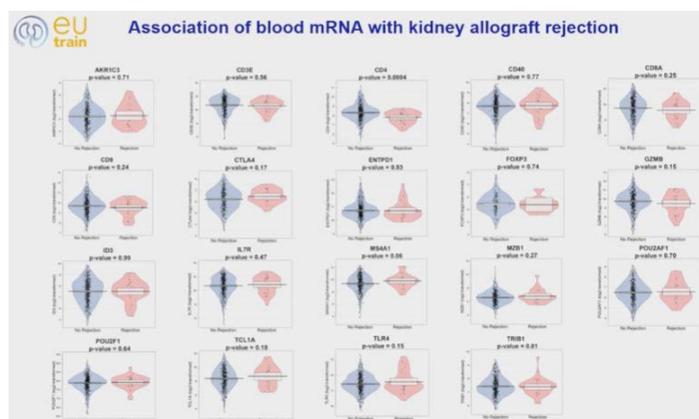
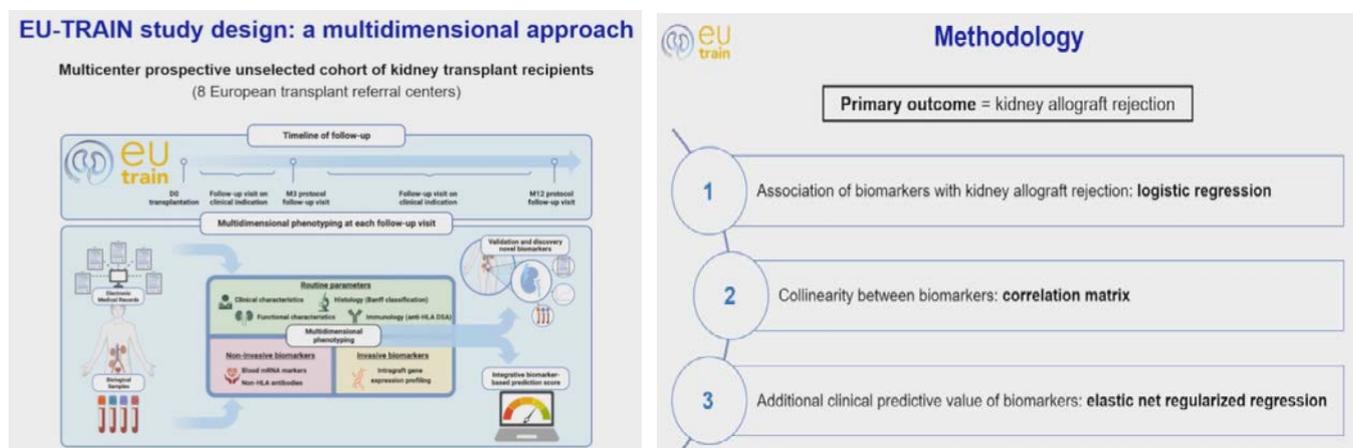
Model	Physical HRQoL		Mental HRQoL	
	B (95% CI)	P-value	B (95% CI)	P-value
Crude	-3.01 (-3.34 to -2.68)	<0.001	-2.33 (-2.59 to -2.06)	<0.001
Model 1	-3.06 (-3.39 to -2.73)	<0.001	-2.34 (-2.61 to -2.06)	<0.001
Model 2	-2.96 (-3.29 to -2.62)	<0.001	-2.32 (-2.61 to -2.04)	<0.001
Model 3	-2.95 (-3.28 to -2.61)	<0.001	-2.33 (-2.62 to -2.04)	<0.001
Model 4	-2.93 (-3.26 to -2.59)	<0.001	-2.32 (-2.61 to -2.02)	<0.001

Abbreviations: HRQoL: health-related quality of life, 95% CI: 95% confidence interval. **Model 1:** adjusted for age and sex; **model 2:** model 1 + log_e time since transplantation, polypharmacy, diabetes, and anaemia; **model 3:** model 2 + haemoglobin, eGFR, albumin and log_e NT-pro-BNP; **model 4:** model 3 + tacrolimus use, cyclosporine use, prednisone or prednisolone use and proton pump inhibitor use.

8. Pre-specified blood biomarkers did not assist detection of kidney graft rejection in the large EU-TRAIN trial

(Goutaudier V, et al. *Detection of kidney allograft rejection using blood biomarkers: Results of the European multicenter prospective EU-train trial (NCT03652402).*)

在大型、前瞻性、多中心歐洲腎移植患者移植風險分層和創新聯盟(EU-TRAIN) 試驗中，24 種被設定的可能血液生物標記中，卻沒有一種在檢驗腎移植排斥反應方面表現出顯著的臨床價值。研究人員從 2018 年 11 月到 2020 年 6 月，歐洲中心連續監測 412 名腎臟移植病患的臨床、生物學、免疫學和組織學參數。研究 24 種生物標記(包括 20 種血液 mRNA 的標記和四種抗體)，與常規醫療照護相結合用於檢測移植腎排斥反應的預測效用。對 816 個檢體中這些生物標記的綜合評估顯示，移植後第一年的總體排斥率為 6.4%，只有一個標記 (CD4 mRNA) 最初顯示與排斥反應顯著相關。然而，在調整標準監測變數後，並沒有發現 24 種生物標記與抗體性排斥、T 細胞排斥或混合型移植腎排斥有關。



Conclusion

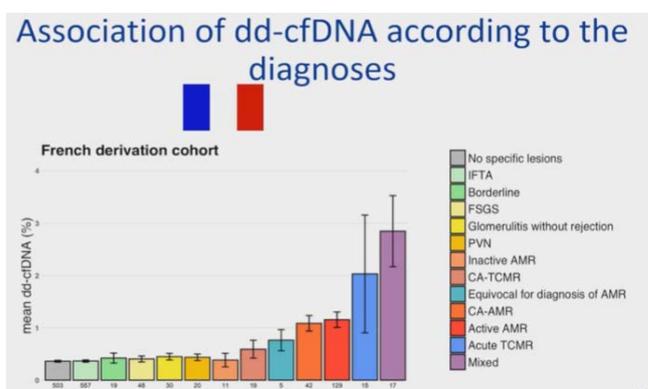
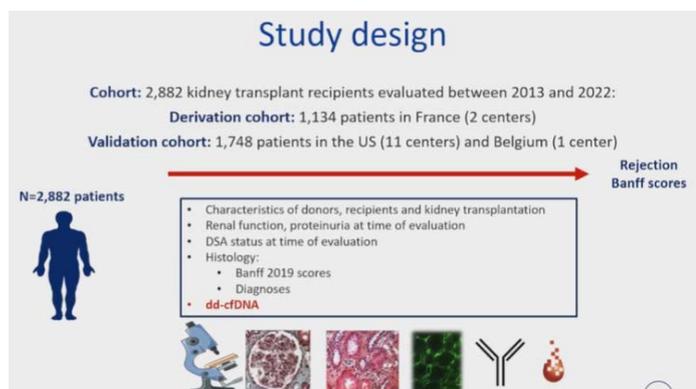
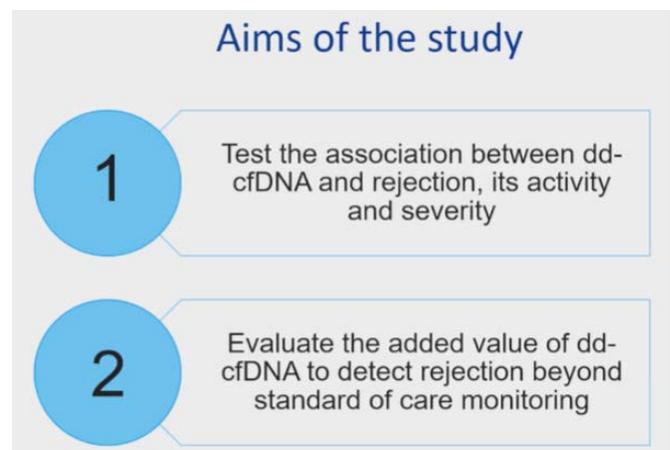
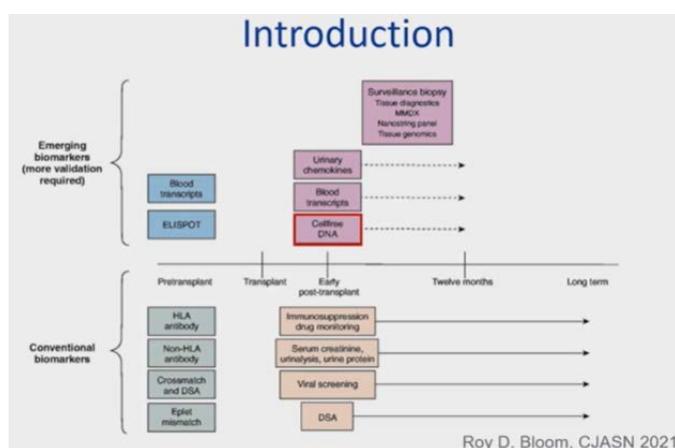
- In this large, prospective, and unselected European cohort of kidney transplant recipients with a systematic assessment of biomarkers in the first year post-transplantation, **we did not find significant associations** between the 23 blood biomarkers and kidney allograft rejection.
- The 23 EU-TRAIN blood biomarkers **did not show an additional value beyond standard of care** in detecting kidney allograft rejection.
- EU-TRAIN study design paves the way for **future studies assessing the clinical relevance of emerging biomarkers**.

9. Donor-derived cell-free DNA assisted prediction of kidney graft rejection after transplantation

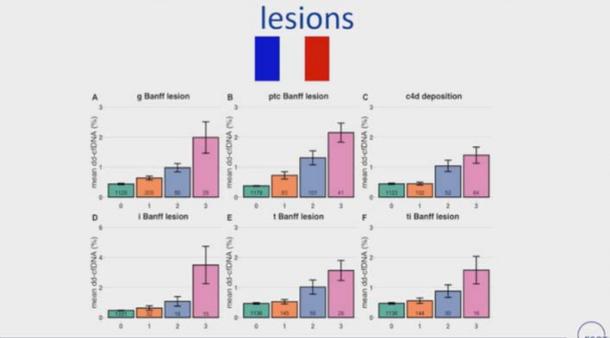
(Ursule-Dufait C, et al. Multidimensional risk assessment of kidney allograft rejection using donor-derived cell-free DNA.)

一項多中心研究顯示，與標準回診監測結合使用時，使用捐贈者衍生的流離細胞 DNA 檢測 (donor-derived cell-free DNA assays; dd-cfDNA) 在預測腎臟移植排斥方面具有重要臨床價值。移植後照護需要經過驗證的非侵入性生物標記，來改善移植物監測，而不需要侵入性移植腎臟切片。dd-cfDNA 在先前的研究中證明了其潛力，但尚未在大量非特定表現型患者中得到廣泛驗證應用。本研究是 2013 年至 2018 年間，研究招募了 1134 名腎臟移植受者，1415 個移植腎臟切片標本的研究。血漿的 dd-cfDNA 濃度同時與移植腎組織學、抗捐贈者 HLA 的特異性抗體 (DSA) 和功能參數一起評估。該研究使用 Banff 2019 分類系統，確定 171 例抗體介導的 (AMR) 排斥反應、34 例 T 細胞介導的 (TCMR) 排斥反應和 17 例混合排斥反應。使用單變量和多變量邏輯回歸來評估與排斥相關的參數，並使用與腎排斥獨立相關的變量來開發風險模型。總共驗證包括 1929 個對照病例 (499 例來自比利時，1430 例來自北美) 評估。與其他診斷相比，在 AMR、TCMR 或混合排斥反應病例中觀察到較高的 dd-cfDNA 濃度，其濃度隨著 Banff 急性病變而逐漸增加，但對於慢性病變則不顯著。與排斥相關的獨立因素包括抗 HLA DSA、dd-cfDNA、eGFR、蛋白尿和過去排斥病史。在比利時病例 ($P=0.0006$) 和北美病例 ($P<0.0001$ 驗證研究中，這種關聯對於 dd-cfDNA 仍然有效。

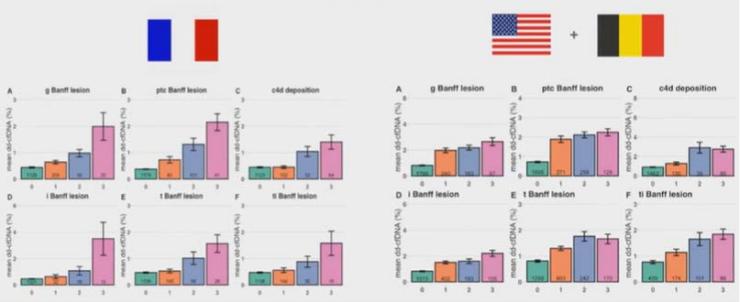
預測模型表明，當包含 dd-cfDNA 時，區分性能得到改善，曲線下面積 (AUC) 更高。dd-cfDNA 的這種附加預測價值在比利時 (AUC: 0.815) 和北美 (AUC: 0.826) 研究中得到一致驗證。



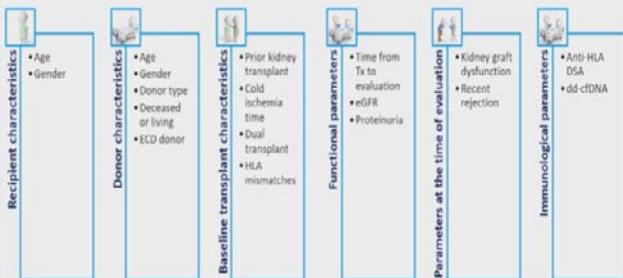
dd-cfDNA according to the severity of Banff lesions



dd-cfDNA according to the severity of Banff lesions



Factors associated with rejection – logistic regression



Factors associated with rejection – logistic regression



Independent association of dd-cfDNA with rejection in different clinical scenarios

	Number of biopsies	Number of events	Adjusted OR*	95% CI	p	OR 95% OR bootstrap BCA
In biopsies with ABMR	1381	193	2.432	2.001 – 2.980	<0.0001	1.923 – 3.119
In biopsies with TCMR	1239	51	2.375	1.755 – 3.247	<0.0001	1.661 – 3.315
Biopsies for clinical indication	541	147	2.275	1.790 – 2.936	<0.0001	1.693 – 3.022
Protocol biopsies in stable patients	874	80	2.200	1.663 – 2.947	<0.0001	1.598 – 2.995
In first year post transplant	700	96	2.052	1.606 – 2.655	<0.0001	1.492 – 2.758
After one-year post-transplant	695	130	2.521	1.944 – 3.316	<0.0001	1.852 – 3.269
In African-American recipients	572	204	2.816	2.196 – 3.611	<0.0001	2.155 – 3.590
In non-African-American recipients	1003	368	2.854	2.388 – 3.412	<0.0001	2.298 – 3.421

*adjusted for previous episode of rejection, eGFR, graft instability, DSA, proteinuria

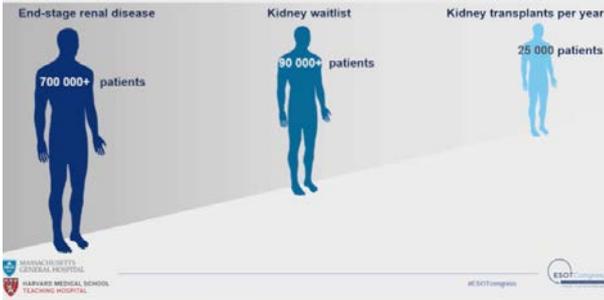
Conclusions

- ✓ Higher levels of dd-cfDNA were observed for AMR and TCMR or both compared to other diagnoses
- ✓ We found incremental dd-cfDNA levels with increasing Banff lesions scores for AMR and TCMR, without association with allograft inactive lesions
- ✓ dd-cfDNA is independently associated with rejection and has an additional value beyond conventional features to predict rejection
- ✓ The independent association and added value of dd-cfDNA to detect rejection beyond standard of care were externally validated

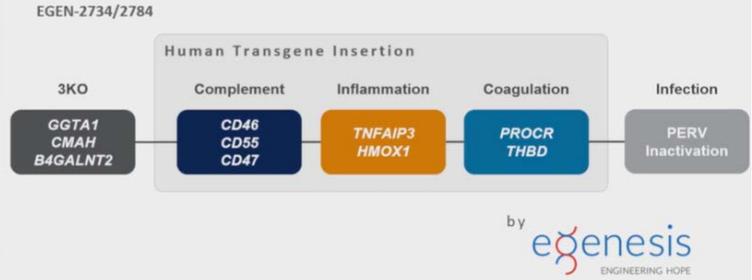
10. Xenotransplantation extends survival in recipients with advanced kidney disease (Karadagi A, et al. Long-term (2 years) survival of porcine to nonhuman primate life-sustaining kidney xenotransplantation.)

美國的一項長期研究顯示，異種移植(XTx)可以將患有晚期腎病的受贈者的存活延長長達2年。該研究利用基因編輯技術改造尤卡坦半島小型豬(Yucatan minipigs)創建三重剔除(TKO)腎臟捐贈移植腎，無論是否摻入人類基因。這些基因改造移植物被移植到食蟹猴體內，並採用免疫抑制措施來維持移植功能。結果顯示，與僅TKO移植腎相比，表達人類基因轉殖的移植腎可顯著延長其存活期(存活期中位數：分別為283天和5天)。值得注意的是，捐贈特異性抗體(DSA)或抗豬抗體的開發並沒有影響整體存活率。整體而言，移植排斥最常見的原因是抗體介入的或血栓性微血管疾病造成，只有前者與移植後DSA濃度有相關。異種移植從三重剔除(TKO)摻入表達人類基因轉殖的移植腎有較好的預後，又對異種移植前進一步！

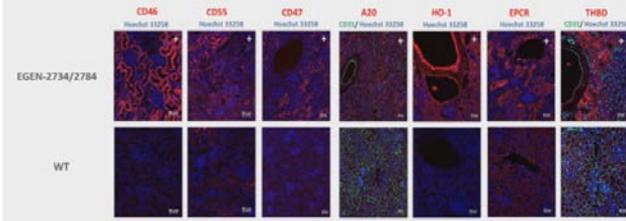
Background – organ shortage



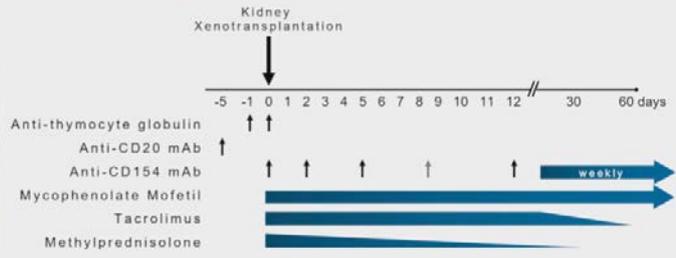
Xenoantigen KO and addition of human transgenes



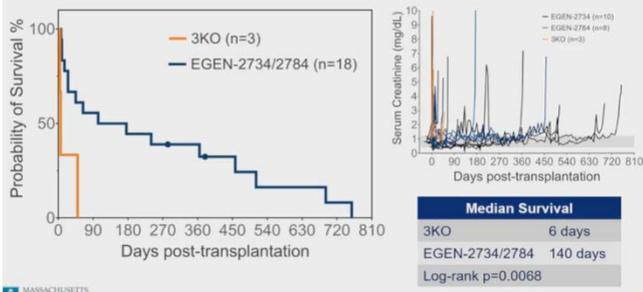
Expression of human transgenes



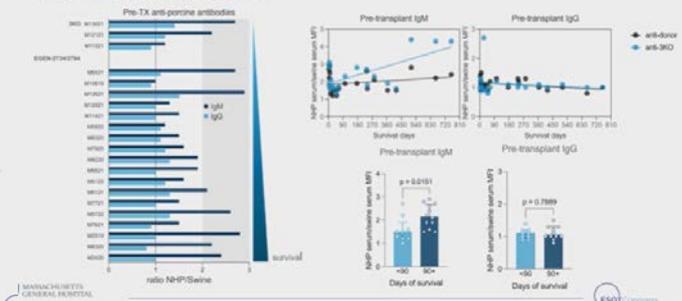
Immunosuppression protocol



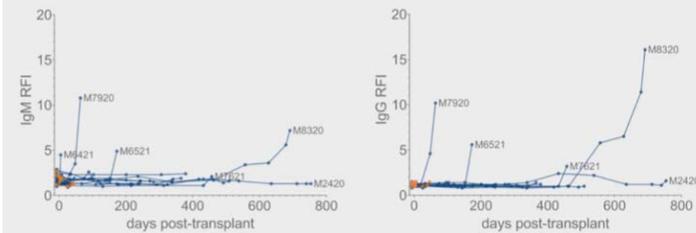
Human transgenes improve xenograft survival



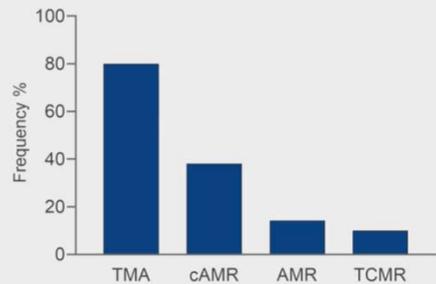
Preformed antibody



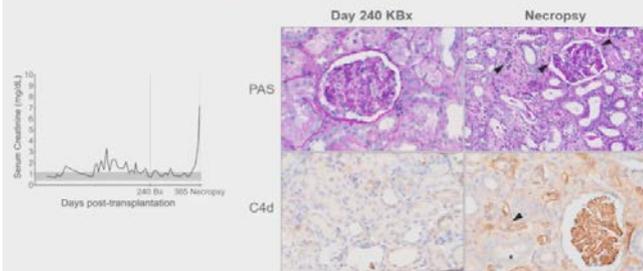
De novo xeno DSA



Xenograft pathology findings



Xenograft pathology findings



Conclusions

- Human transgenes significantly prolong xenograft survival compared to 3KO only grafts
- Pre-transplant anti-porcine antibody binding does not correlate with clinical outcome for IgG antibodies although IgM antibodies were higher in 90+ days surviving animals
- Thrombotic microangiopathy observed in the majority of graft failures with or without AMR
- Anti-porcine antibodies, including minor xenoantigens in nonhuman primate and humans need further investigation

三、心得

很高興能到希臘雅典參與 2023 年歐洲器官移植學會，學習到：

- (一) 歐洲對移植病人生活品質的重視，各種量化的生活品質評估，更和移植病人的存活相連結研究。與我們只注重在病人實驗檢查的數據，似乎更尊重人存活的價值。
- (二) 各種器官再生醫療和幹細胞治療的研究，替未來改善終末器官疾病患者的解決方式。Baptista 教授描述了豬肝臟生物工程的主要技術，它是未來人類肝臟生物工程的重要模型。這些包括豬全肝脫細胞、內皮和間質幹細胞分離、豬 ES 衍生的成肝細胞以及使用生物反應器灌注系統的支架再細胞化。腎臟應該也可以用此模式，輔以自體幹細胞的模式來重造一個自體的腎臟器官。
- (三) 捐贈者衍生的流離細胞 DNA 檢測 (donor-derived cell-free DNA assays; dd-cfDNA) 在預測腎臟移植排斥方面具有重要臨床價值，目前台灣似乎還沒有這樣的報告。有到該廠商的展場，尋求可能的引進方式。該公司為「Eurofins Transplant Genomics, 2021 年 9 月推出了 OmniGraf® 是第一個，也是世界上唯一的一個，可最早且最準確地觀察腎臟移植排斥反應的非侵入性檢測試劑。OmniGraf® 檢測結合了 Eurofins Transplant Genomics 的 TruGraf® 檢測與 Eurofins Viracor 的 TRAC® 捐贈者衍生的流離細胞 DNA 檢測 (donor-derived cell-free DNA assays)。有了這兩種生物指標，OmniGraf® 能可靠地檢測 T 細胞和抗體介導的排斥反應。」
- (四) 大數據及人工智慧也是本次會議的一個亮點，因為會常很多與想聽的題目衝堂，在歐洲發展許多預測的工具，如：德國的 Medical Assistant for Chronic Care Services (MACCS) Platform、英國的 Patient-Reported Outcomes 均是可再台灣作驗證的方式。會中有許多預測受贈者或捐贈者知預後的報告也很吸引人。
- (五) 在移植腎臟切片影像學的 AI 判讀研究，研究報告少，未能有機會接觸學習，有點可惜！
- (六) 為克服活體腎臟移植 ABO 血型不相容之移植，利用離體常溫機器灌注，使用來自脆弱擬桿菌的 α -半乳糖苷酶從人類腎臟中成功用此酶去除 B 型血型抗原。這項策略邁出 ABO 血型不相容第一步。或許可以減少目前受贈者要接受血漿置換或雙重血漿過濾術的凝血異常之出血併發症，及使用很強殺 B 細胞要物的感染併發症。

經過三年的封控，能參與 2023 年歐洲器官移植學會共同與於全球移植專業人員能面對面接觸，也有許多的醫學教育課程能溫故知新，更有許多創造的想法，未來都可能有創新的器官移植治療新思維，為移植患者創造更光明的未來。

四、建議

- (一) 歐洲移植醫學會因在希臘雅典無直飛，台灣前去開會的只有我和中山醫學大學吳勝文主任。亞洲各國也十分稀少，但越南有位河內醫師報告與歐洲法國協助發展活體移植及共同研究，促使活體勸募人數上升及建立 model。我們與胡志明市之 UMC 和 Chợ Rẫy Hospital 已有三梯次的訓練人員，在他們返回越南後 UMC 醫師已經獨立開始執行活體移植評估及照顧自己的移植病人，也常利用 Line 諮詢建議，希望累積一定數量後，可以有跨國的合作成果呈現。未來也可以共同執行跨國的腎臟移植研究。
- (二) 目前本院引進使用 The Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP) Common Data

Model (CDM)系統，本科利用其整理移植大數據資料研究，進行第一項研究為腎移植之 C 型肝炎相關研究，文章正在書寫中，預計年底會有成果報告。這是一個很好用的系統。年輕醫師可以多善用這一套系統快速建立研究 cohort 資料及得出資料群數量，並分析呈現相關數據，可迅速有論文成果。

- (三) 捐贈者衍生的流離細胞 DNA 檢測 (donor-derived cell-free DNA assays; dd-cfDNA)在預測腎臟移植排斥方面具有重要臨床價值，目前台灣似乎還沒有這樣的報告腎臟移植被普遍認為是末期腎臟病患的最佳治療選擇。然而，移植排斥反應仍然是患者長期移植腎存活的主要挑戰之一。特別是臨床上亞急性排斥反應或“無聲”排斥反應在 25%，第一年內接受新腎臟的患者中普遍存在著。而目前排除亞臨床急性排斥反應的標準照護方法，主要是進行活體組織切片監測。dd-cfDNA 在預測腎臟移植排斥方面，可以未來發展本院精準診斷的方向。有留聯絡資訊給 Eurofins Discovery 請他們協助是否有台灣代理商!如果沒有在尋求可行的台灣廠商詢問採購進口事宜!
- (四) 在ABO血型不相臨床前研究利用厭氧細菌 *Flavonifractor plautii*中的酵素將人類血型A型腎臟轉化為通用O型血型。在為克服活體腎臟移植ABO血型不相容之移植，利用離體常溫機器灌注，使用來自脆弱擬桿菌的 α -半乳糖苷酶從人類腎臟中成功用此酶去除B型血型抗原。這項策略邁出ABO血型不相容第一步。或許可以減少目前受贈者要接受血漿置換或雙重血漿過濾術的凝血異常之出血併發症，及使用很強殺B細胞要物的感染併發症。現在仍在體外研究階段，可以追蹤 Macmillan教授他們的研究進度，未來如果有成功的臨床成果可以派年輕醫師前去學習!
- (五) 在臨床AI 研究上，目前美國紐約大學 Langone Health 移植外科主任 *Dorry Segev*有許多的發表。他多才多藝，除鋼琴造詣很深，也工讀過 computer science，之後又成為出色的移植外科醫師和研究學者!未來如果有對 AI 研究有興趣的 young VS 應該可以規劃前往學習!在開發病理影像 AI 研究部分，我們一直與病理部陳志榮主任溝通合作，10/13 黃士婷醫師與我拜會陳主任商談京都大學的做法，如何能向放射科 PASC 系統能連結向病人及取得運用說明!已訂定未來再與研究部 biobank 探討管理是否能簡化流程及病理影像資料庫開放權限使用減少病理臨床人力額外之負擔!讓 biobank 資料庫能夠比較快速能出庫被使用!
- (六) 在幹細胞基礎研究上，京都大學長船健二教授 10/20-26 前來客座一週，他很希望能協助我們，需要一個長期規劃，本科需確認發展目標及正確的途徑。本科施佳瑜已就讀中興大學組織醫學及再生醫療學程，他是有能力肯花時間和精力的年青醫師可長期培養，作為未來腎臟科基礎醫學發展的種子。
- (七) 在基礎研究上，是本科較弱的一環，過去游棟閔醫師前去東京女子醫科大學臨床進修，在移植免疫學上希望有學習意願年輕醫師前去基礎移植免疫實驗室的進修。未來才能達到院長「立足台灣，引領世界」目標邁進。

五、 附錄

- (一) https://www.esotcongress.org/wp-content/uploads/2023/08/ESOT_Congress_2023_ScientificProgramme.pdf

- (二) The iBox technology: Leading the way to prevent and treat organ failure with AI. <https://www.predict4health.com/ibox>
- (三) Medical Assistant for Chronic Care Services (MACCS) Platform <https://academic-accelerator.com/encyclopedia/zh/data-exchange>