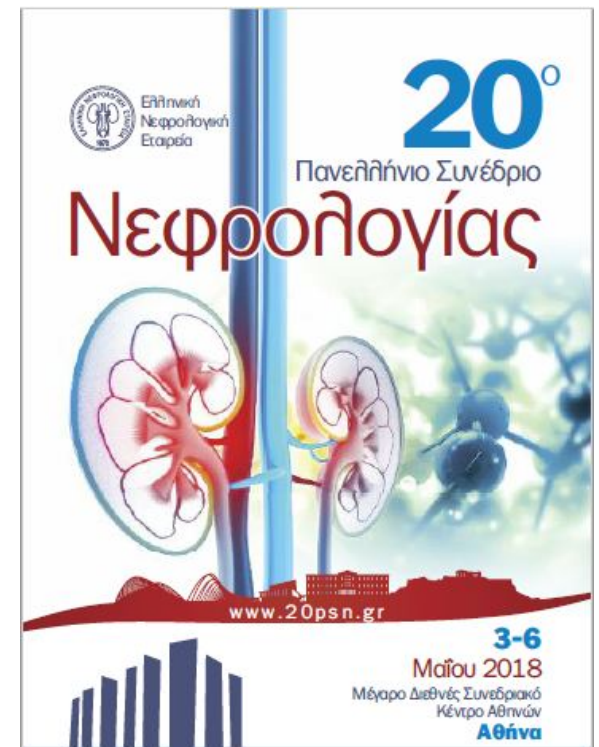


# Παράγοντες κινδύνου για de novo ευαισθητοποίηση και ανάπτυξη DSA σε ασθενείς με μακροχρόνια λειτουργία νεφρικού μοσχεύματος

Ε.Κασιμάτης<sup>1</sup>, Α.Φυλάκτου<sup>2</sup>, Μ.Σχοινά<sup>1</sup>, Θ.Καραμπατάκης<sup>2</sup>,  
Χ.Δημητριάδης<sup>1</sup>, Α.Αναστασίου<sup>2</sup>, Μ.Παπαχρήστου<sup>2</sup>,  
Α.Μπούκλα<sup>2</sup>, Α.Παπαγιάννη<sup>1</sup>

- 1.Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ"Ιπποκράτειο"
- 2.Εθνικό Περιφερειακό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας-  
Τμήμα Ανοσολογίας ΓΝΘ"Ιπποκράτειο"



# ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΔΟΤΗ

## ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΛΗΠΤΗ

- HLA Συμβατότητα
- Ηλικία
- Βλάβες ισχαιμίας-επαναιμάτωσης
- Ανοσοκατασταλτικό σχήμα
  - Συμμόρφωση στην αγωγή
- Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας
- Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος (DGF)
  - Λοιμώξεις

## HLA ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ dnDSA ΣΤΗ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΙΚΟΥ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΟΣ

- Ο βαθμός συμβατότητας ως προς τα HLA, ανάμεσα στον λήπτη και στον δότη νεφρικού μοσχεύματος, ακόμη και στην εποχή των ισχυρών ανοσοκατασταλτικών σχημάτων, μπορεί να σχετίζεται με τη μακροχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων
- Η ανίχνευση νέων (de novo), ανεξάρτητων της προεuaisθητοποίησης, αντι-HLA αντισωμάτων και ειδικότερα αντισωμάτων έναντι HLA του δότη (DSA) μετά τη μεταμόσχευση, σχετίζεται με την εμφάνιση της χρόνιας αντισωματικής απόρριψης και της χρόνιας σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος που αποτελούν τις κύριες αιτίες της όψιμης απώλειας των νεφρικών μοσχευμάτων
- Ο χαμηλός βαθμός HLA συμβατότητας θα μπορούσε, στα πλαίσια αυξημένης ανοσογονικότητας του μοσχεύματος, να προδιαθέσει σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης de novo αντι-HLA και ειδικότερα dnDSA

# ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΕΛΕΓΧΟΣ

- Μελετήθηκαν συνολικά 89 ασθενείς, με μεταμόσχευση νεφρού από έτους ως και 27 χρόνια πριν, σε τακτική παρακολούθηση
- Καταγράφηκε η HLA τυποποίηση δότη-λήπτη και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ως προς τον βαθμό συμβατότητας. Η ομάδα A είχε 0-4/8 (A, B, DR, DQ) κοινά HLA αντιγόνα ενώ η ομάδα B είχε 5-8/8 αντίστοιχα κοινά αντιγόνα
- Ελέγχτηκαν τα αντι-HLA αντισώματα, πριν και μετά τη μεταμόσχευση, ώστε να εντοπιστούν τα de novo. Τα αντισώματα αυτά διακρίθηκαν περαιτέρω σε dnDSA και μη-DSA
- Έγινε επίσης καταγραφή του Χρόνου Ψυχρής Ισχαιμίας (ΧΨΙ), της Καθυστέρησης στη Λειτουργία του Μοσχεύματος (DGF), των επεισοδίων οξείας κυτταρικής απόρριψης, της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, των σοβαρών λοιμώξεων από μεγαλοκυτταροϊό (CMV) και του χρόνου, σε έτη, με λειτουργικό μόσχευμα

# ΑΣΘΕΝΕΙΣ - ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ

ΦΥΛΟ ΛΗΠΤΗ	Α: 47 (53%)	
ΔΙΑΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΛΗΠΤΗ	34 έτη (10 - 66)	
ΔΙΑΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ ΔΟΤΗ	54 έτη (1 - 76)	
ΖΩΣΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	57 (64%)	
ΠΡΟΕΝΤΑΞΙΑΚΗ (PREEMPTIVE) ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	11 (12%)	
ΕΠΑΝΑΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	14 (16%)	
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	<ul style="list-style-type: none"><li>•Σπειραματονεφρίτιδα</li><li>•Χρόνια Διάμεση Νεφροπάθεια</li><li>•Κληρονομούμενες Νεφροπάθειες</li><li>•Αποφρακτική-Ουρολογική</li><li>•Άλλα αίτια</li><li>•Άγνωστη</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•31 (35%)</li><li>• 7 (8%)</li><li>•21 (23%)</li><li>• 9 (10%)</li><li>• 5 (6%)</li><li>•16 (18%)</li></ul>

# ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

ΧΡΟΝΟΣ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	12,9 ± 7,9 έτη
ΧΨΙ > 12 ΩΡΕΣ	26,6%
DGF	14,7%
ΠΡΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	12,9%

ΟΞΕΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	12 (13,5%)
ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΓΙΑ CMV ΛΟΙΜΩΞΗ	9 (10,1%)

## ΑΡΧΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

EVEROLIMUS

8 (9%)

## ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

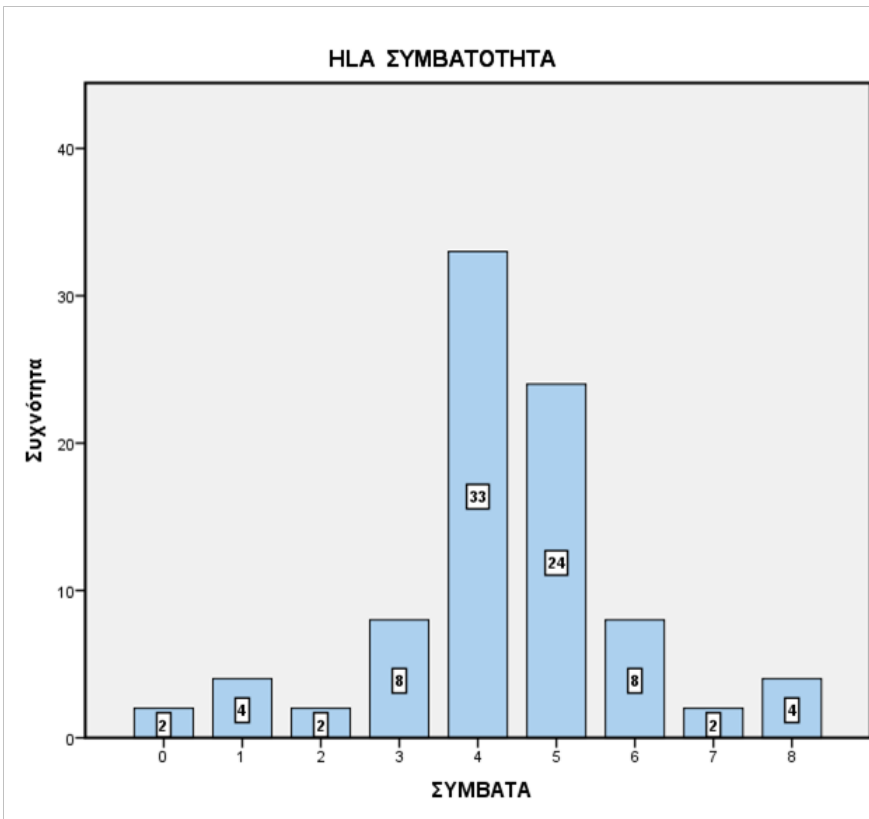
ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ / TACROLIMUS

50 (56%) / 38 (43%)

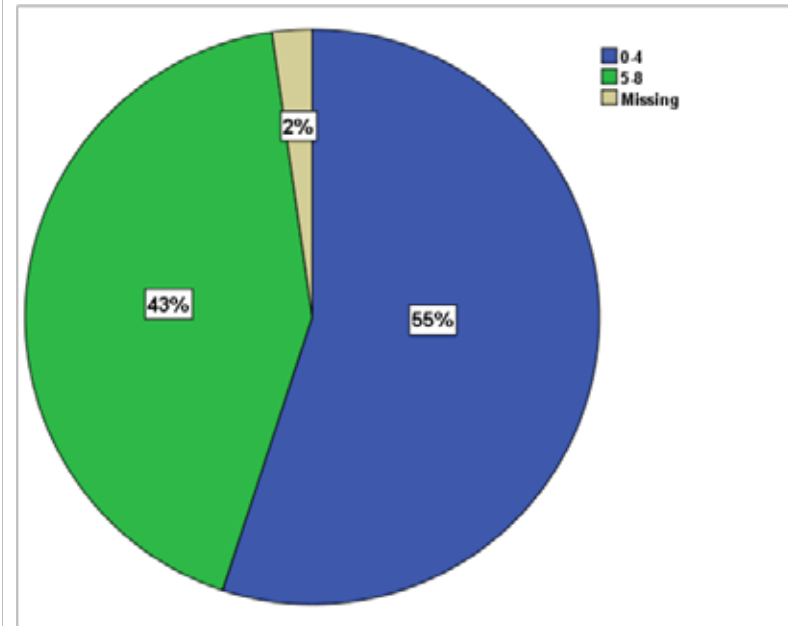
ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ / MMF(A)

12 (13%) / 77 (87%)

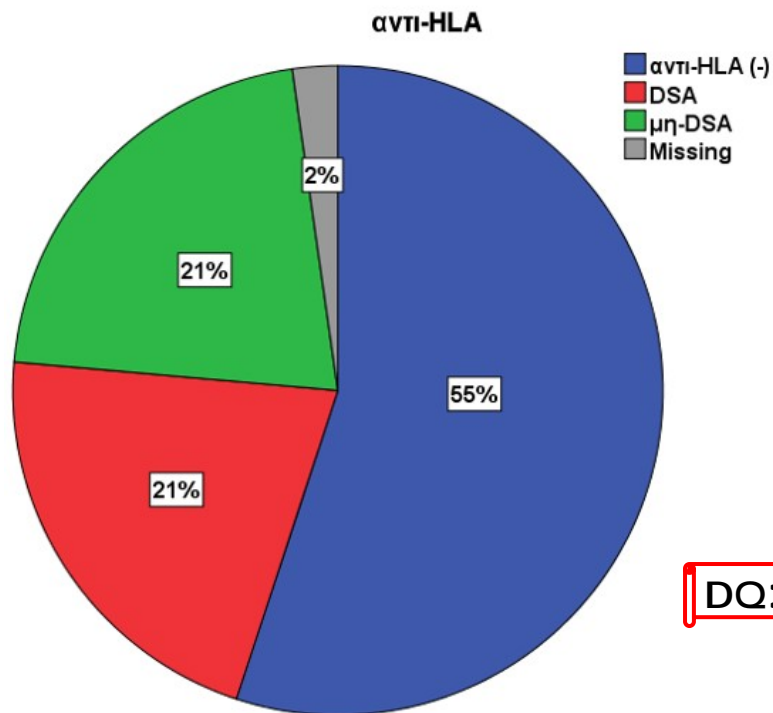
# HLA ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ



A: 0-4	49	56,3%
B: 5-8	38	43,7%



# αντι-HLA - DSA



αντι-HLA (-)	49	56,3%
DSA	19	21.8%
μη-DSA	19	21.8%

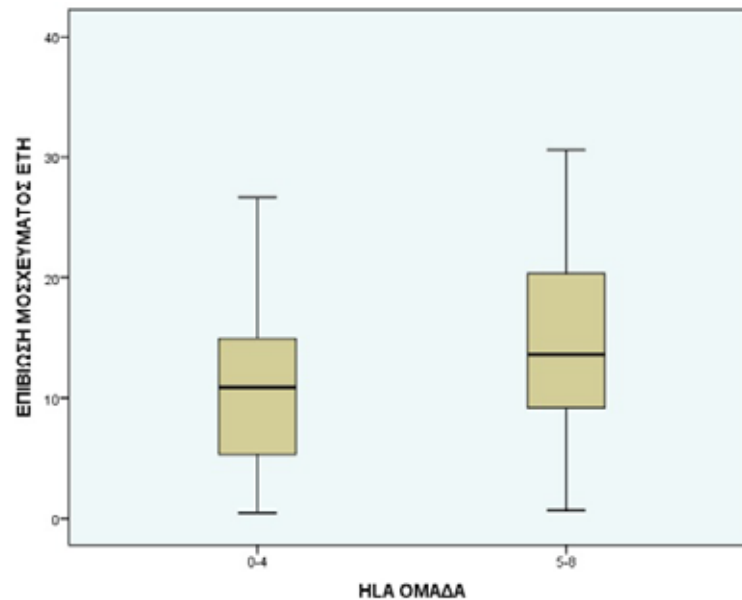
	n	MFI (M.O.)
DSA I	6	3625
DSA II	10	12009
DSA I+II	3	

DQ: 12/13



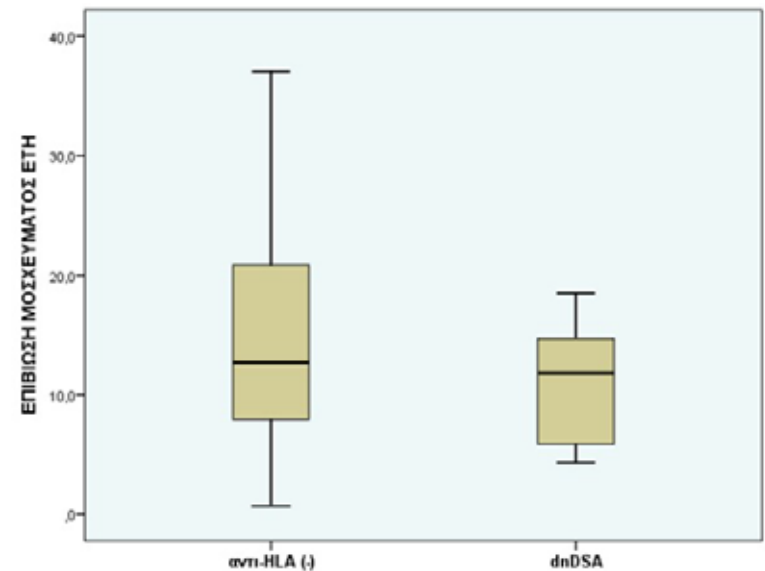
# ΕΤΗ ΜΕ ΜΟΣΧΕΥΜΑ ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

## HLA ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ



	ΕΤΗ M ± SD	t	p
Ομάδα Α (1-4)	10,9 ± 6,7	-2,4	0,019
Ομάδα Β (5-8)	14,8 ± 8,5		

## dnDSA



	ΕΤΗ M ± SD	t	p
dnDSA	14,4 ± 8,6	2	0,048
αντι-HLA (-)	11 ± 5		

# αντι-HLA - ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

	αντι-HLA (-)	αντι-HLA (+)	DSA	p	
				(+) / (-)	DSA / (-)
ΑΡΡΕΝ ΦΥΛΟ	28 (60%)	19 (40%)	9	0,37	0,46
<b>ΗΛΙΚΙΑ ΛΗΠΤΗ</b>	35,1 ± 12,9	32,6 ± 11,9	28,7 ± 8,7	0,34	<b>0,021</b>
ΑΠΟΒΙΩΣΑΣ ΔΟΤΗΣ	14 (44%)	18 (56%)	6	0,11	0,98
ΠΡΕΕΜΠΤΙΒΕ Μ/Χ	8 (77%)	3 (23%)	1	0,22	0,40
ΕΠΑΝΑΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ	5 (36%)	9 (64%)	2	0,11	0,80
<b>ΧΑΜΗΛΗ ΗΛΑ ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ</b>	19 (61%)	30 (39%)	14	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
<b>ΠΡΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ</b>	1 (11%)	8 (89%)	3	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,020</b>
<b>ΧΨΙ &gt; 12 ΩΡΕΣ</b>	5 (29%)	12 (71%)	4	<b>0,022</b>	0,37
<b>DGF</b>	2 (20%)	8 (80%)	3	<b>0,028</b>	0,34
ΟΞΕΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΙΨΗ	6 (50%)	6 (50%)	3	0,71	0,39
<b>CMV ΛΟΙΜΩΞΗ</b>	3 (33%)	6 (67%)	6	0,14	<b>0,007</b>
<b>ΧΡΗΣΗ mTORi</b>	3 (38%)	5 (62%)	5	0,46	<b>0,035</b>
AZA vs MMF(A)	6 (50%)	6 (50%)	5	0,71	0,18
CyA vs Tacrolimus	28 (58)	22 (55%)	11	0,75	0,82

# dnDSA - ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ανεξάρτητη Μεταβλητή	Odds ratio	CI (95%)	p
ΠΡΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ	3,33	0,54-20,4	0,19
ΧΑΜΗΛΗ HLA ΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ	0,13	0,014-1,22	0,074
ΧΡΗΣΗ mTORi	4,66	0,60-35,9	0,14
CMV ΛΟΙΜΩΞΗ	8,97	1,06-75,9	<b>0,044</b>

CI: Διαστήματα Εμπιστοσύνης

# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Σε σημαντικό ποσοστό ~ 20% των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, σε τακτική παρακολούθηση, ανιχνεύτηκαν dnDSA. Η πλειοψηφία αυτών ήταν έναντι HLA τάξης II
- Η χαμηλή HLA συμβατότητα συσχετίστηκε με τα dnDSA στα πλαίσια μιας γενικότερης HLA ευαισθητοποίησης. Ωστόσο ειδικότερη συσχέτιση με τα dnDSA φαίνεται να έχουν παράμετροι που αφορούν την επαρκή καταστολή της ανοσιακής απάντησης του λήπτη.