

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ: Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ DSA ΚΑΙ ΗΛΑ ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ

Μ. Δαρεμά¹, Α. Βιττωράκη², Κ. Δρούζας¹, Ι. Τσουμπού¹, Ι. Γαβαλάς¹, Α. Σιόρεντα²,
Ι. Μπόκος³, Γ. Ζαββός³, Α. Ινιωτάκη², Ι.Ν. Μπολέτης¹

1. Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό»

2. Ανοσολογικό Τμήμα-Εθνικό Κέντρο Ιστοσυμβατότητας, ΓΝΑ «Γ.Γεννηματάς», Αθήνα

3. Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, ΓΝΑ «Λαϊκό»

Ανοσολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης

- HLA συμβατότητα/ασυμβατότητα δότη-λήπτη
- Παρουσία προσχηματισμένων anti-HLA αντισωμάτων έναντι του δότη
- Ανάπτυξη *de novo* αντισωμάτων με ειδικότητα στον δότη(DSA)
- Επεισόδια απόρριψης

Σκοπός:

Αναδρομική μελέτη της έκβασης της νεφρικής μεταμόσχευσης σε ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν την τριετία 2011-2013 και συσχέτισή της με παράγοντες κινδύνου πριν και μετά την μεταμόσχευση.

Μελετήθηκαν αναδρομικά 226 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού την τριετία 2011-2013

Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

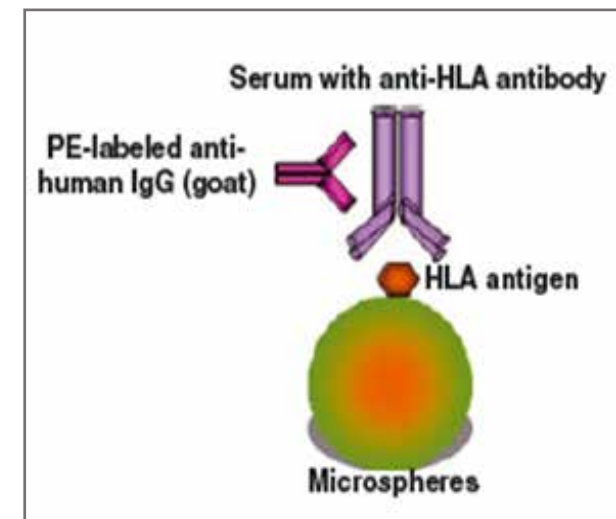
	N=226
Άνδρες	134
Γυναίκες	92
Ηλικία	47,2 έτη (\pm 14 έτη)
Χρόνος στην εξωνεφρική κάθαρση	2106 ημέρες (\pm 1474)
Ζώντες δότες	81 (35,8%)
Αποβιώσαντες δότες	145 (64,2%)
Ηλικία δότη	55 έτη (\pm 14,9)
Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας	1041 λεπτά (\pm 280)

Analysis of OPTN/UNOS registry suggests the number of HLA matches and not mismatches is a stronger independent predictor of kidney transplant survival

	Recipient	Donor 1	Donor 2	Donor 3
A	24	2	-	24
	2	-	2	2
B	18	18	37	37
	37	-	18	18
DR	2	2	7	2
	7	-	2	7
<i>Match levels</i>		3	5	6
<i>Mismatch levels</i>		0	0	0

Μέθοδοι

- Όλοι οι ασθενείς και οι δότες ήταν HLA-A,B,C,DR,DQB1 τυποποιημένοι (ορολογική τυποποίηση, PCR-SSO/SSP)
- HLA-DP ή MICA τυποποίηση έγινε σε περίπτωση ανίχνευσης HLA-DP ή MICA αντισωμάτων στον ορό του ασθενή (PCR-SSO/SSP)
- Περαιτέρω τυποποίηση υψηλής ανάλυσης του δότη έγινε σε περίπτωση ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένου HLA αλληλίου (PCR-SSP)
- Έλεγχος για DSA έγινε χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Luminex-Single antigen beads (One-Lambda, Canoga, Park, CA)
- Θετικά για DSA θεωρήθηκαν τα αντι-HLA αντισώματα με MFI>1000
- Διενεργήθηκαν βιοψίες νεφρικού μοσχεύματος επί κλινικών ενδείξεων
- Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι Kaplan-Meier, ANOVA, Chi-square test (Yates correction) και Fisher's exact test

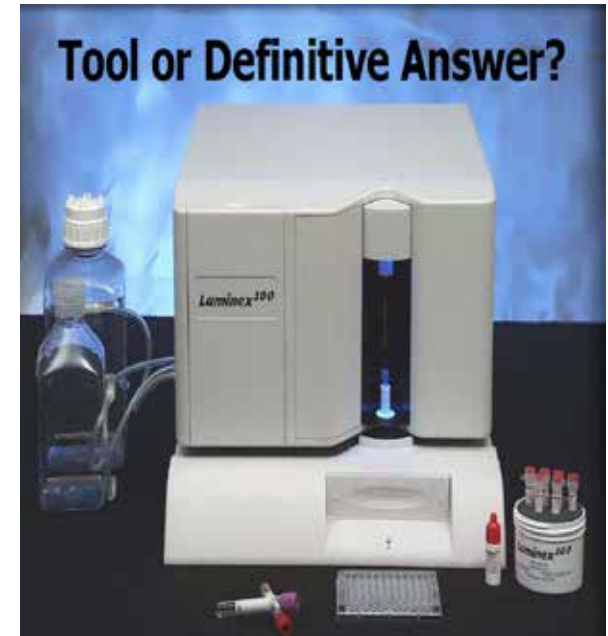


Ανίχνευση HLA αντισωμάτων με την τεχνολογία Luminex (Single antigen beads)

Q Εύκολος διαχωρισμός μεταξύ ειδικών HLA τάξης I και II αντισωμάτων

Q Αναγνωρίζουν συνδέοντα και μη συνδέοντα το συμπλήρωμα αντί-HLA αντισώματα

Q Ανιχνεύονται αντισώματα σε χαμηλό τίτλο

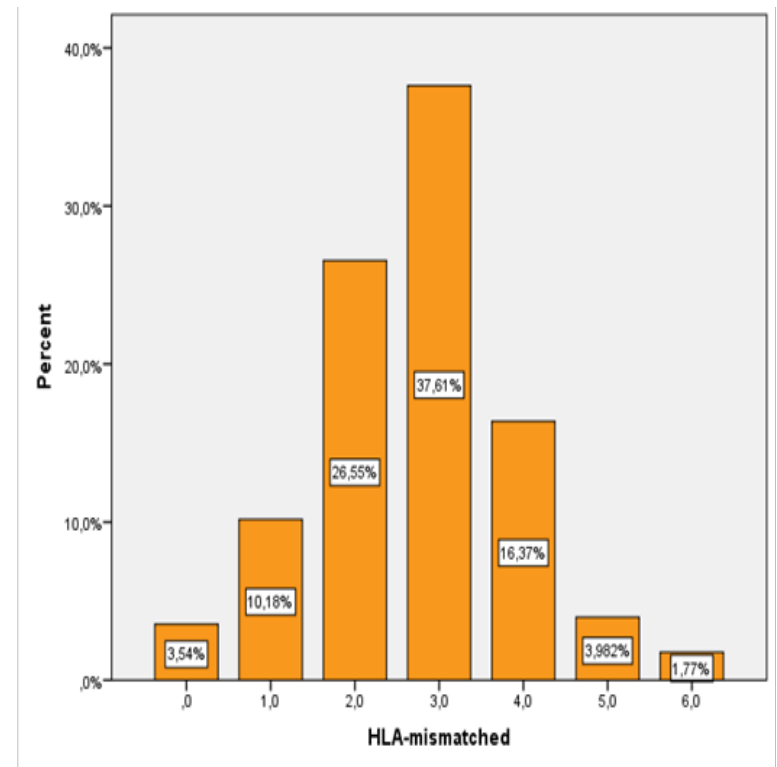
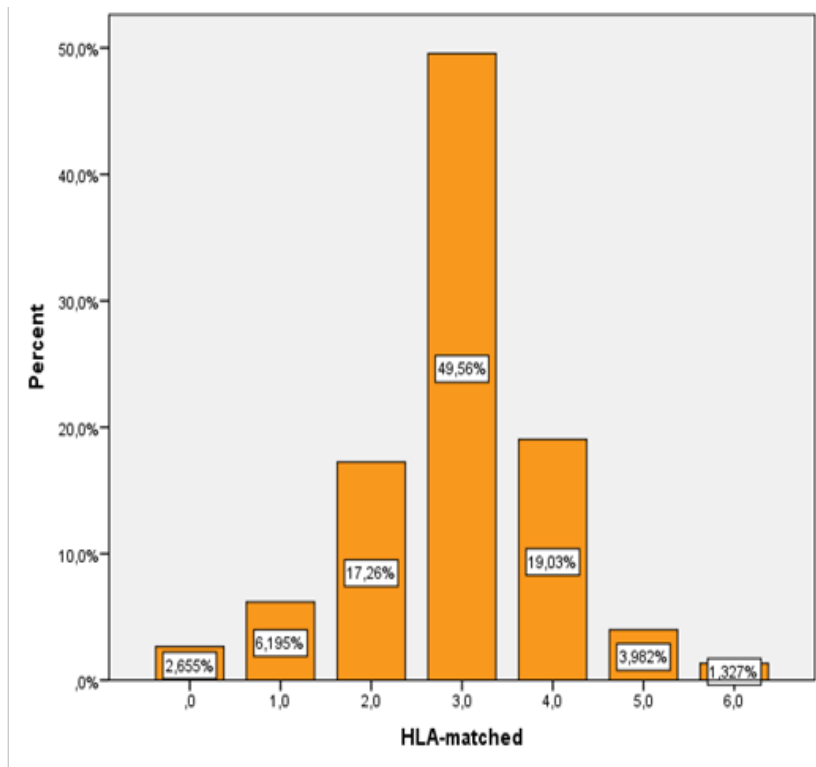


Morales-Buenrostro LE. Transplantation. 2008

C.J. Taylor et al. Human Immunology 2009

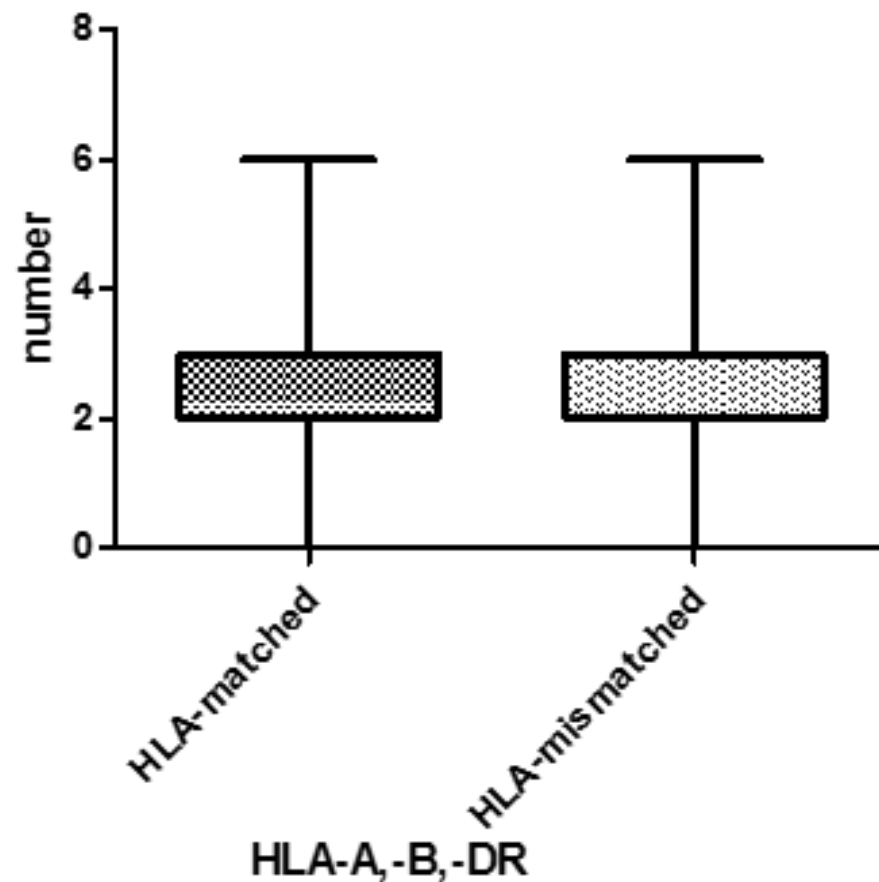
B. Tait, et al. Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation, Transplantation 2013

Πιο συχνά ανευρέθησαν στους ασθενείς 3 HLA-matched (49,6%) και 3 HLA-mismatched (37,6%)



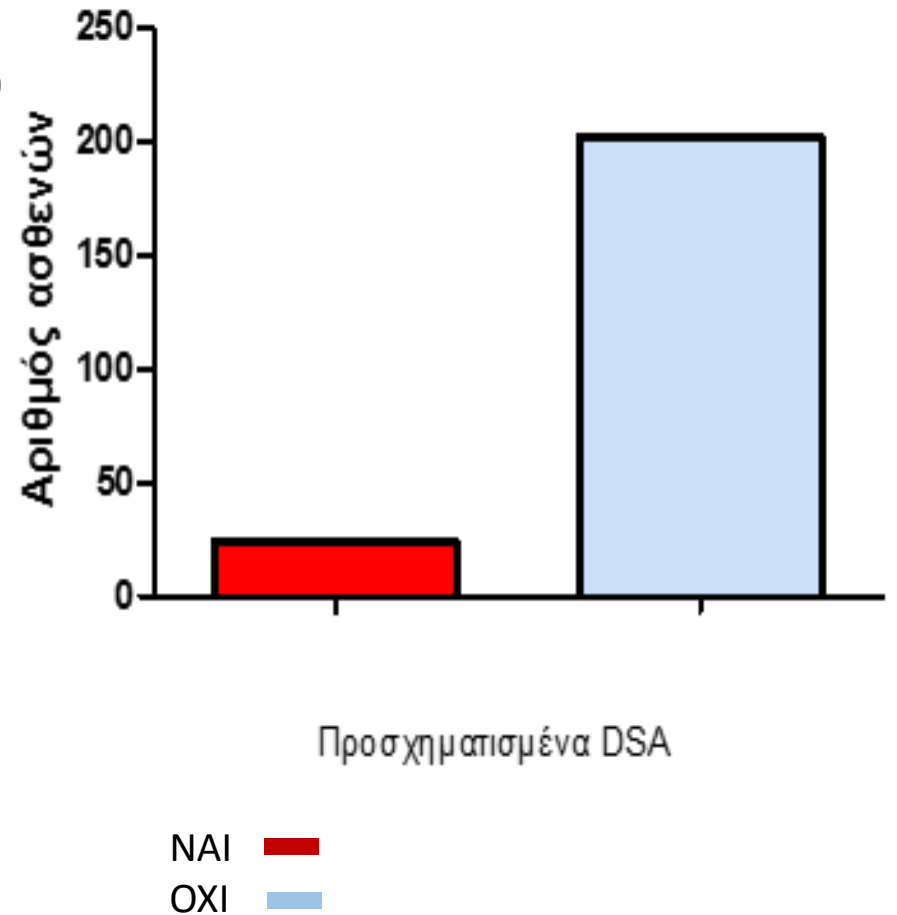
HLA-A,B,DR συμβατότητα ληπτών-δοτών: $2,9 \pm 1,06$

HLA-A,B,DR ασυμβατότητα: $2,7 \pm 1,1$



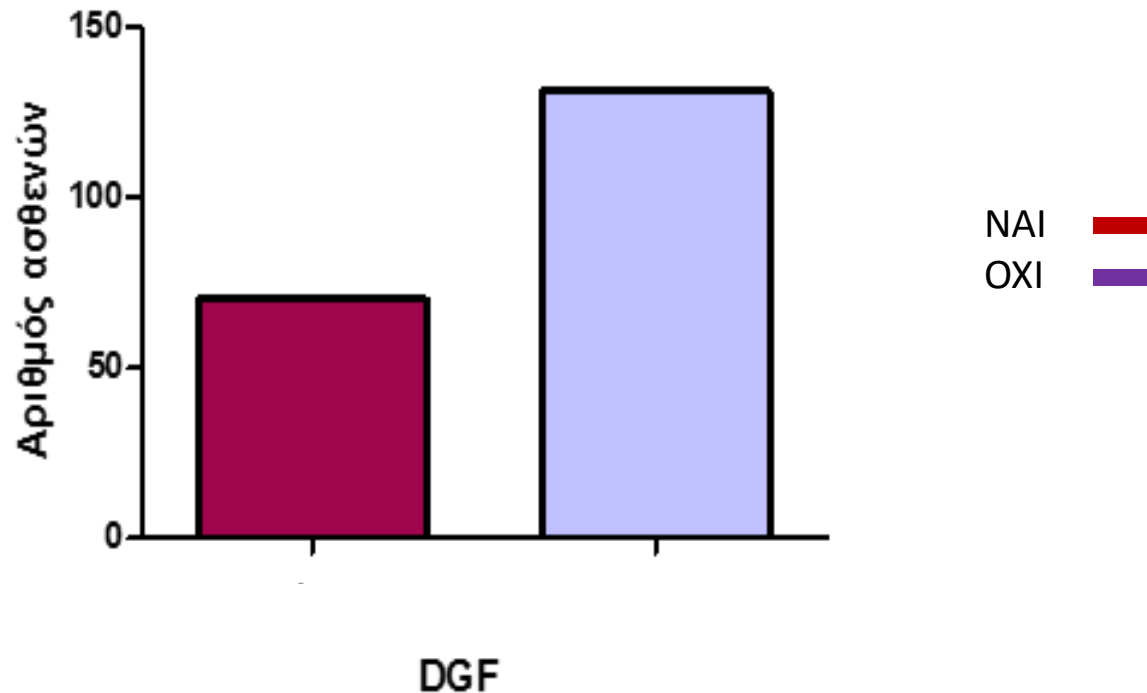
Είκοσι-τέσσερις ασθενείς (10,6%)
μεταμοσχεύθηκαν με
προσχηματισμένα ειδικά στο
μόσχευμα αντί-HLA αντισώματα
(DSA)

Ανοσοκαταστολή
Tacrolimus/MPA/MP
Induction: Basiliximab
+/-Rituximab, PLEX



Αποτελέσματα

Καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος (DGF) παρουσίασε το 34.5% των ασθενών



Αποτελέσματα

Τριάντα ασθενείς ανέπτυξαν *de novo* DSA (13.2%)

Ανοσοκαταστολή

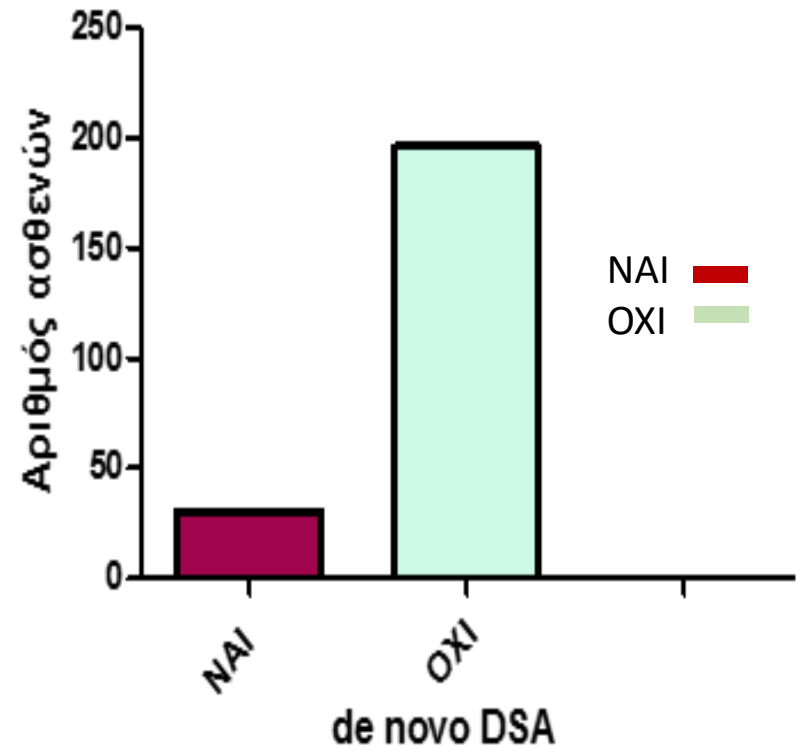
27/30: Tac/MPA/MP

2/30: Cys/MPA/MP

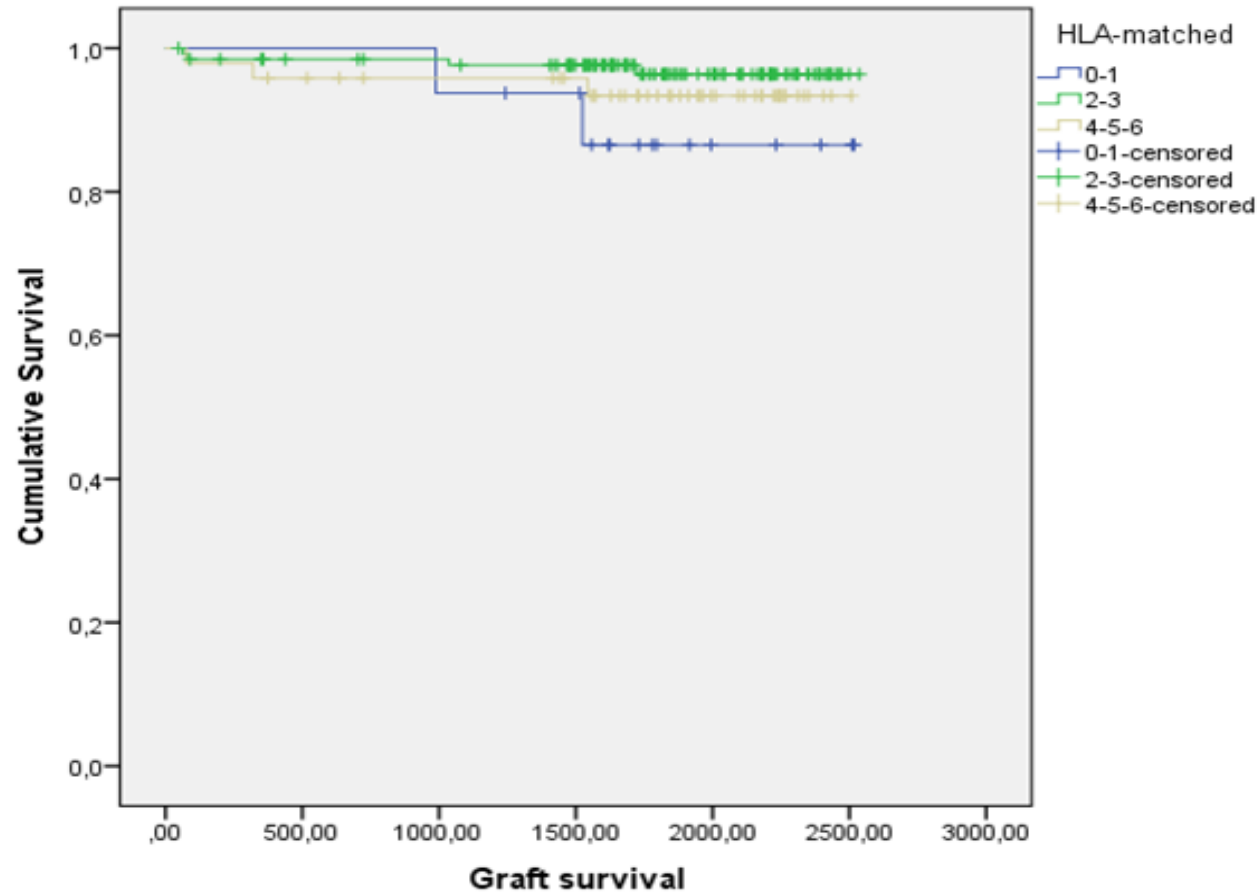
1/30: Tac/mTOR/MP

Induction: 28/30: Basiliximab

2/30 : ATG

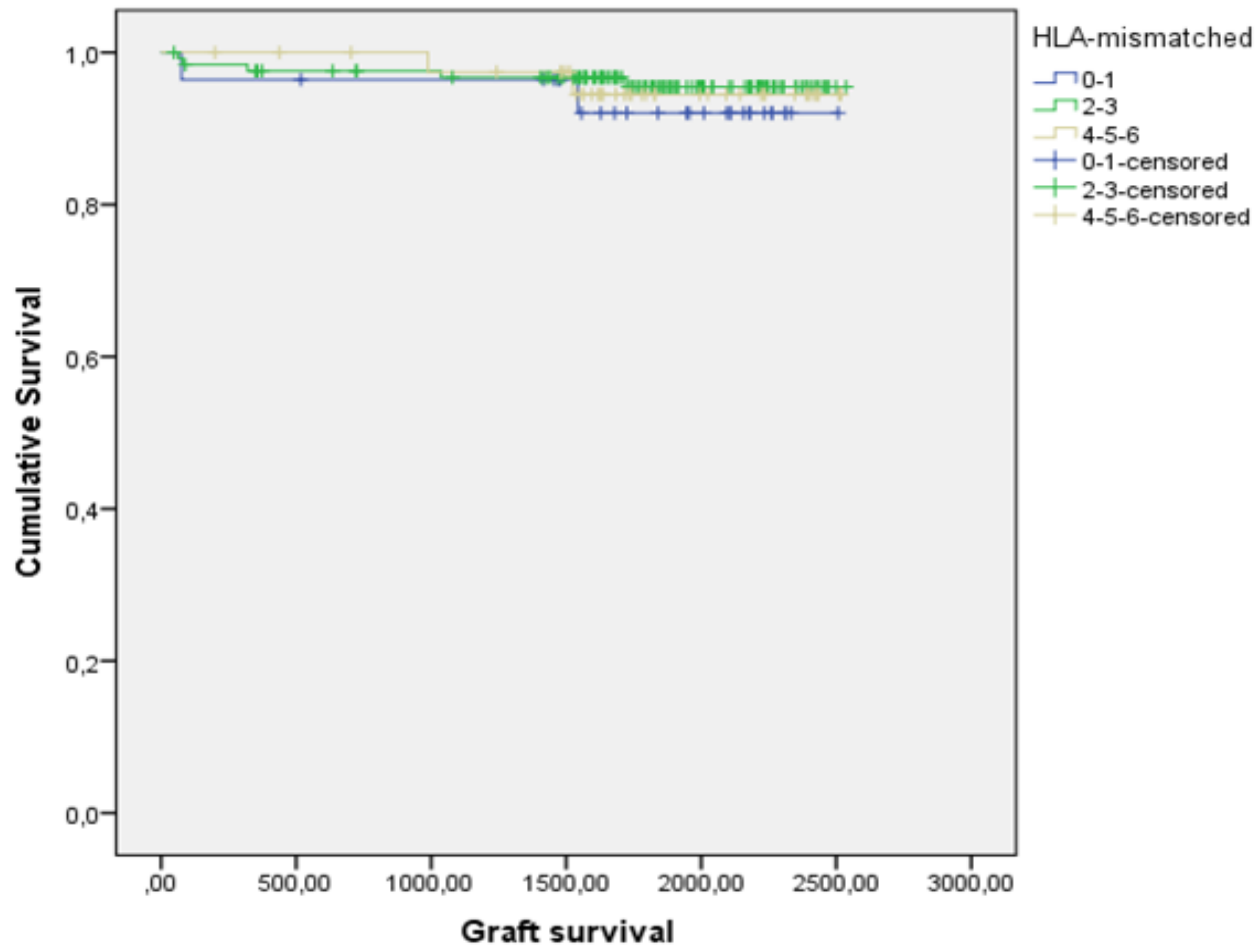


Συσχέτιση με HLA συμβατότητα



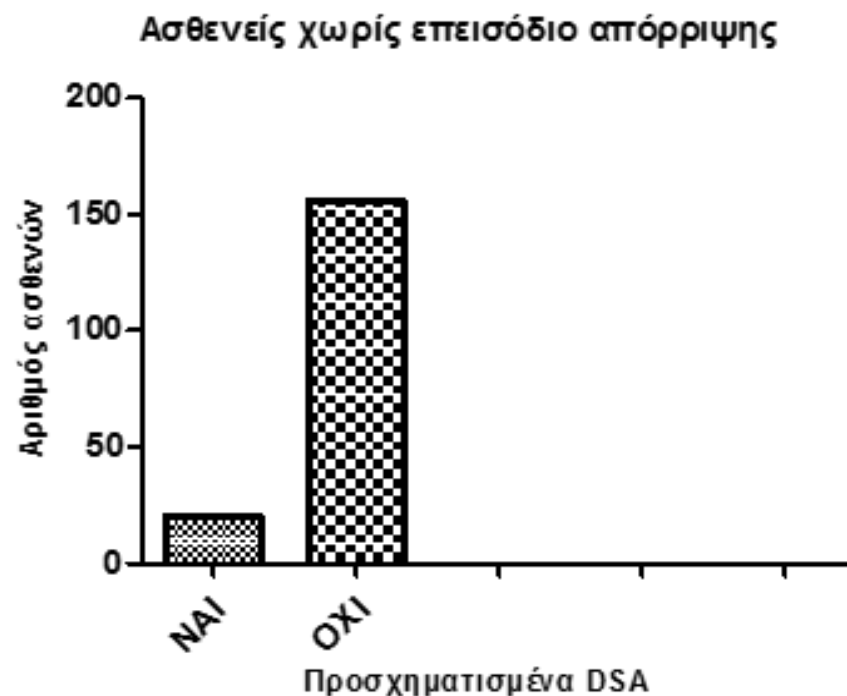
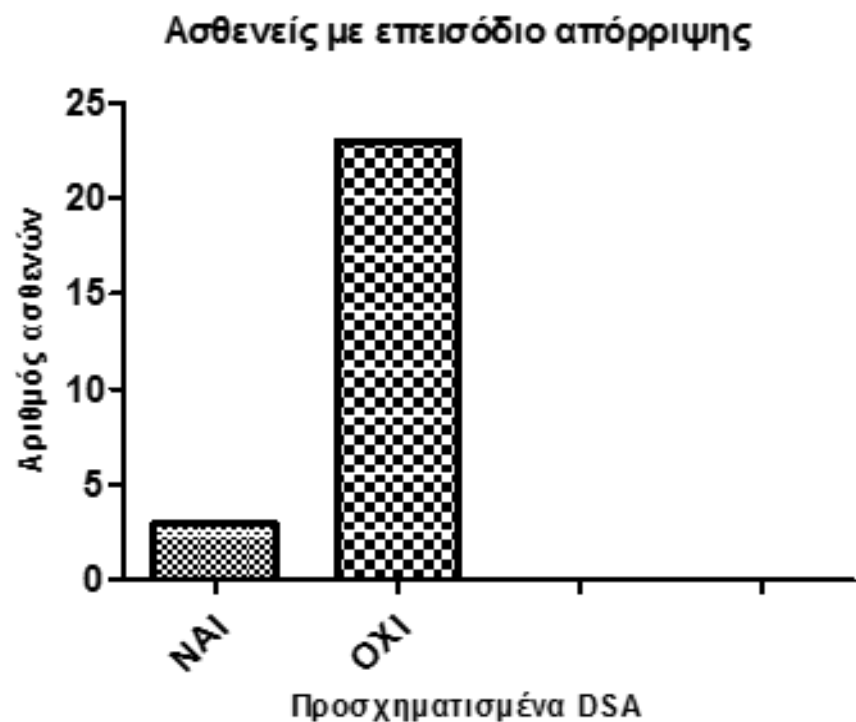
Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος ανάλογα με τον αριθμό HLA-matched (log-ranktest, $p=0,214$).

Συσχέτιση με HLA ασυμβατότητα



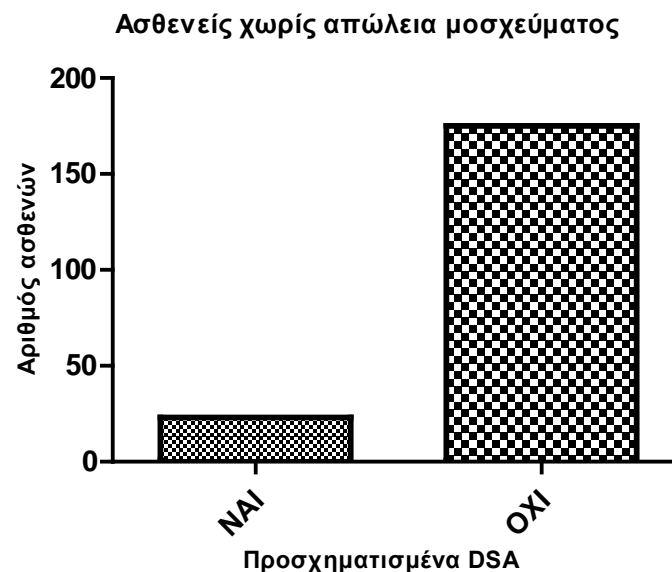
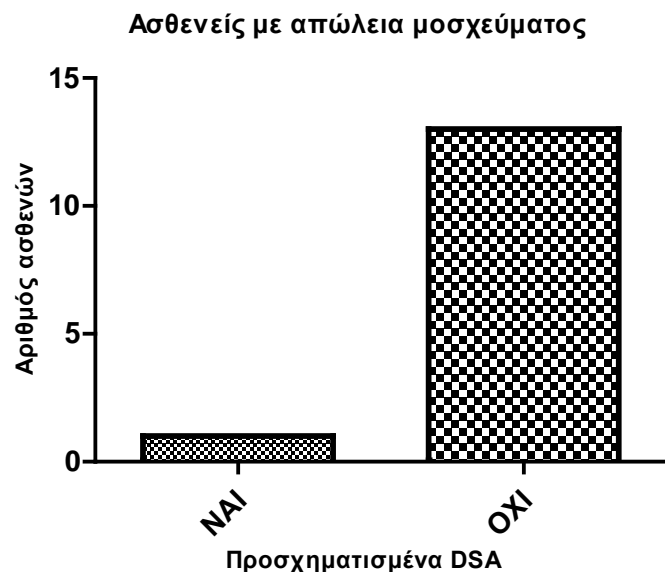
Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος ανάλογα με τον αριθμό HLA-mismatched (log-ranktest, $p=0,778$).

Προσχηματισμένα DSA-απόρριψη



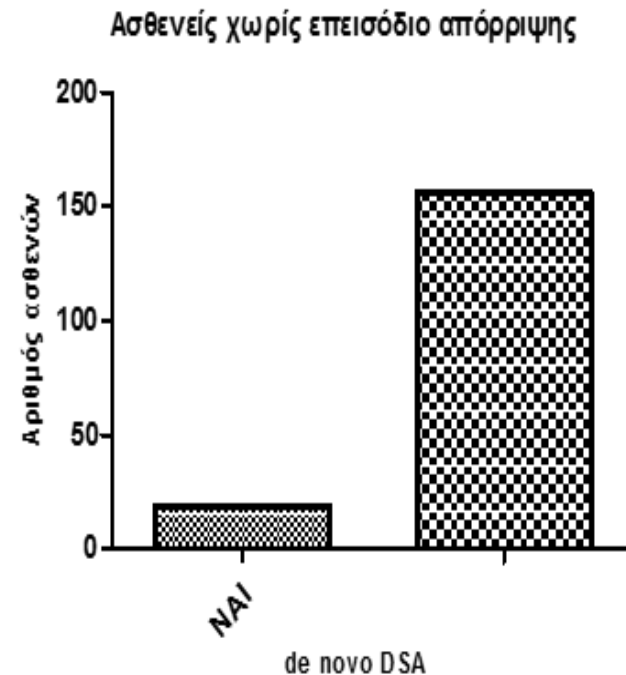
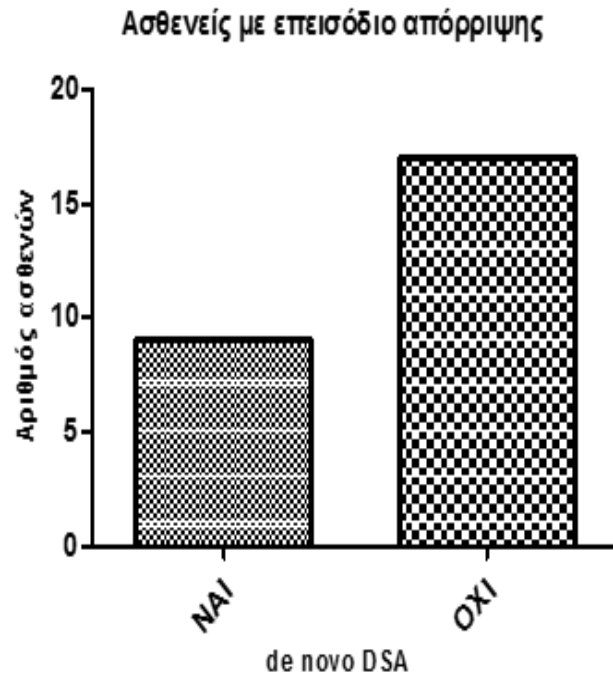
Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση των επεισοδίων ΟΑ με τα προσχηματισμένα DSA ($p=0.979$)

Προσχηματισμένα DSA-απώλεια μοσχεύματος



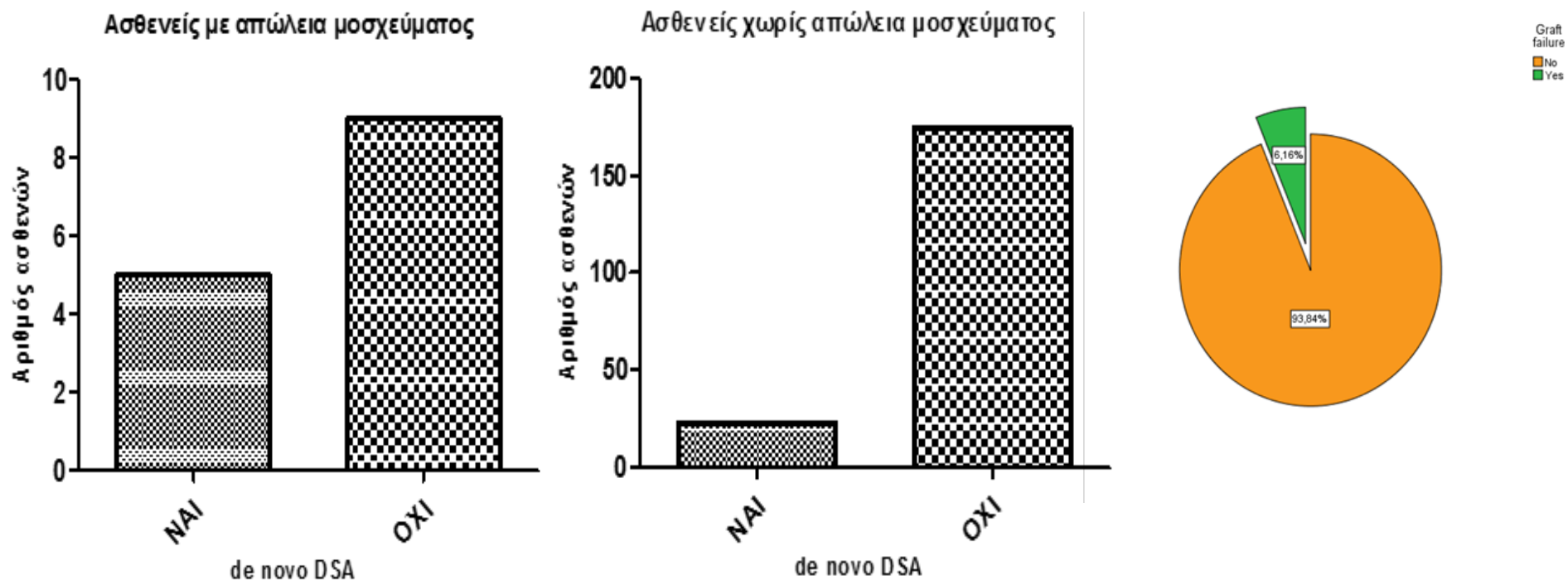
- Η απώλεια του μοσχεύματος δεν συσχετίστηκε με προσχηματισμένα DSA ($p=0.609$)

De novo DSA -απόρριψη



Τα επεισόδια ΟΑ συσχετίσθηκαν με την παρουσία *de novo* DSA (p=0.001, Chi-Square test)

De novo DSA - απώλεια μοσχεύματος



14 ασθενείς έχασαν το μόσχευμα

Η απώλεια του μοσχεύματος συσχετίστηκε με την εμφάνιση *de novo* DSA ($p=0.01$, Chi-Square test)

Αποτελέσματα

- ✓ Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 4.87 ± 1.56 έτη
- ✓ Σε 26 ασθενείς (11.5%) διεγνώσθη επεισόδιο οξείας απόρριψης, τεκμηριωμένης ιστολογικά
- ✓ Οι 20/26 ασθενείς (76.9%) εμφάνισαν απόρριψη στο πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση
- ✓ Οι 20/26 εμφάνισαν κυτταρική απόρριψη, 4/26 χυμική απόρριψη, 2/26 μεικτή απόρριψη

Αποτελέσματα

- ✓ Τα επεισόδια ΟΑ συσχετίσθηκαν με την παρουσία de novo DSA ($p=0.001$)
- ✓ Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με προσχηματισμένα DSA
- ✓ Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 14 ασθενείς έχασαν το μόσχευμα
- ✓ Η απώλεια του μοσχεύματος συσχετίσθηκε με την παρουσία de novo DSA ($p=0.01$)
- ✓ Η μέση τιμή eGFR κατά το τελευταίο follow up ήταν $52.21(\pm 22.7)$ ml/min/1.73m² (MDRD formula)

Συμπεράσματα

- Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί ασφαλή διαδικασία ακόμη και στους ασθενείς με προσχηματισμένα DSA
- Η εμφάνιση de novo DSA σχετίζεται με επεισόδιο ΟΑ και με την απώλεια του μοσχεύματος
- Τα HLA matches και τα HLA mismatches δεν φαίνεται να επηρεάζουν την έκβαση της μεταμόσχευσης την πρώτη 5ετία

Ευχαριστώ πολύ!