



ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

21<sup>ο</sup>

Πανελλήνιο  
Συνέδριο  
Μεταμοσχεύσεων

2-4

Δεκεμβρίου 2021

Μέγαρο Μουσικής Αθηνών



powered by  
ONASSIS  
FOUNDATION

*Συμμόρφωση με την ανοσοκατασταλτική θεραπεία  
και μεσολαβούμενη από αντισώματα απόρριψη*

Γλυκερία Τσούκα  
Νεφρολογικό Τμήμα  
"ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΜΠΙΛΛΗΣ"  
Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

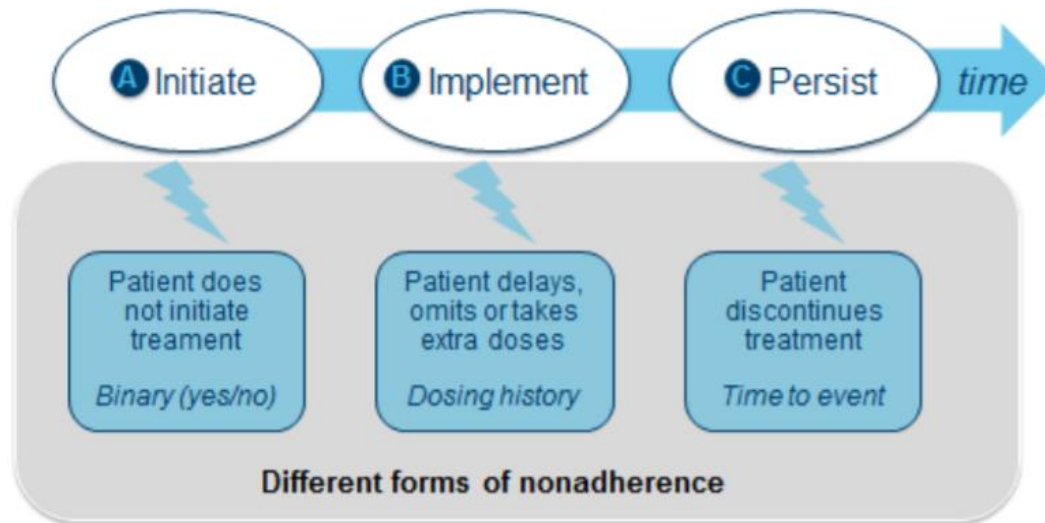
# Συμμόρφωση

- Τα τελευταία 15 χρόνια έχει συντελεστεί θεαματική πρόοδος στην επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων στην πρώιμη μεταμοσχευτική περίοδο λόγω εξελιγμένων ανοσοκατασταλτικών σχημάτων και χειρουργικών τεχνικών.
- Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για τη μακροχρόνια επιβίωση των μοσχευμάτων. Η ένταξη στην καθημερινή πρακτική των ειδικών αλλοαντισωμάτων έναντι του δότη (DSA) έδωσε νέα ερμηνεία στην παλαιότερη ιστολογική διάγνωση της σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος, η οποία συνδέεται με πτωχή πρόγνωση.
- Γιατί αποτυγχάνει η ανοσοκατασταλτική αγωγή να εμποδίσει την παραγωγή de novo DSAs και την εμφάνιση χρόνιας μεσολαβούμενης από αντισώματα απόρριψης (C4d θετική ή αρνητική);
- Μία εξήγηση είναι η ελλιπής συμμόρφωση του ασθενή στην ανοσοκατασταλτική του αγωγή του (compliance, non adherence).

## Ορισμός ελλιπούς συμμόρφωσης στην αγωγή (medication nonadherence – MNA)

- **World Health Organization:** η έκταση στην οποία η συμπεριφορά του ασθενή (λήψη φαρμακευτικής αγωγής, συμμόρφωση στη δίαιτα, υιοθέτηση συγκεκριμένου τρόπου ζωής) είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του γιατρού του.
- **KDIGO Transplant Work Group:** MNA ορίζεται ως απόκλιση από τη συνταγογραφούμενη φαρμακευτική αγωγή, τέτοια ώστε να επηρεάσει αρνητικά το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα της αγωγής.
- Συνήθως μη εσκεμμένη, αν και ο διαχωρισμός συχνά δεν είναι εύκολος, αφού υποσυνείδητες ψυχολογικές διαταραχές μπορεί να ευθύνονται για την “ακούσια” μη συμμόρφωση.

# Nonadherence



## Παράγοντες κινδύνου για ελλιπή συμμόρφωση

### Σχετιζόμενοι με τον ασθενή

Νεαρή ηλικία  
Άρρεν φύλο  
Ψυχολογικές διαταραχές (κατάθλιψη, άρνηση)  
Ανοϊκή διαταραχή  
Αλκοολισμός, εξαρτησιογόνες ουσίες  
Αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης  
Ελλιπής ενημέρωση  
Απείθαρχη συμπεριφορά πριν τη μεταμόσχευση  
Προηγούμενη απώλεια μοσχεύματος

### Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία

- Σύνθετα σχήματα, συχνότητα λήψης, πολυφαρμακία
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Μακρό χρονικό διάστημα από τη μεταμόσχευση

### Κοινωνικοοικονομικοί

- Κόστος αγωγής
- Χαμηλό μορφωτικό επίπεδο
- Ανεργία
- Full time εργασία

### Σχετιζόμενοι με το σύστημα υγείας

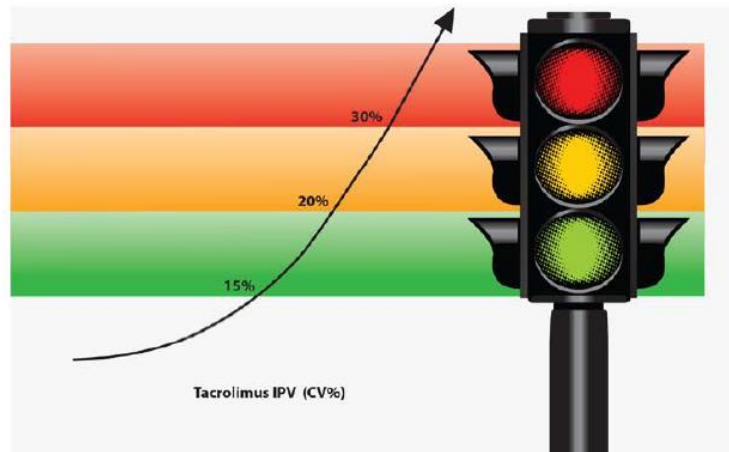
- Φόρτος εργασίας, απρόσωπη αντιμετώπιση
- Έλλειψη συμβουλευτικής υποστήριξης
- Ελλιπής ενημέρωση

## Διαγνωστική προσέγγιση της MNA στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

- Συζήτηση με τον ασθενή σε κάθε επίσκεψή του στο εξωτερικό ιατρείο ως αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικοεργαστηριακής του συνεκτίμησης.
- Συμπλήρωση ερωτηματολογίων (Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale -BAASIS).
- Εκτίμηση της συχνότητας της συνταγογράφησης και της προσέλευσης στα προγραμματισμένα ραντεβού.
- Διακυμάνσεις στα επίπεδα των CNIs – υπολογισμός της % μεταβλητότητάς τους (IPV) με την εξίσωση:  $CV = (\sigma \times \mu) / 100$ , όπου  $\sigma$  SD (τυπική απόκλιση),  $\mu$  μέση τιμή επιπέδων CNI.

## Διαγνωστική προσέγγιση της MNA στους λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

- Ηλεκτρονικό monitoring (MEMS), φιαλίδια με ενσωματωμένο microchip στο καπάκι, συσκευές Helping Hand (που λειτουργούν και ως alarms υπενθύμισης) δεν χρησιμοποιούνται ευρέως.
- Ingestible Sensor System στο enteric-coated mycophenolate sodium: σένσορας στην κάψουλα που ενεργοποιείται στο γαστρικό υγρό.



- IPV >30%, συζήτηση με τον ασθενή και ερωτηματολόγιο μπορούν να ανιχνεύσουν την ελλιπή συμμόρφωση.

Συσχέτιση της ελλιπούς συμμόρφωσης με  
τη μεσολαβούμενη από αντισώματα  
απόρριψη



## Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence

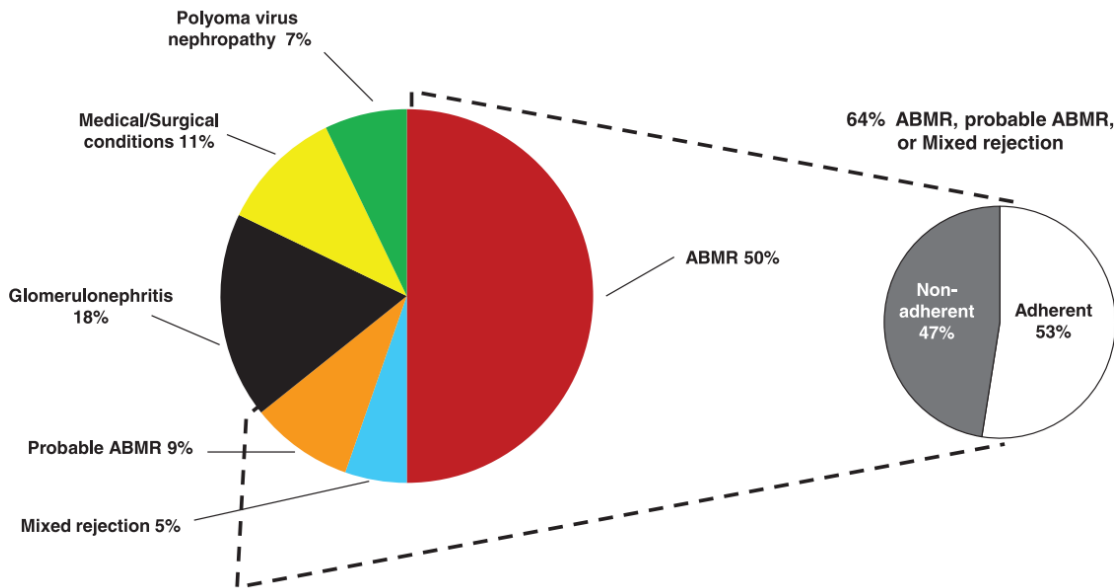
- Προοπτική πολυκεντρική μελέτη
- 315 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, 412 for cause βιοψίες
- Χρόνος της βιοψίας: 6 d - 32 γ μετά τη MTX
- Postbiopsy follow-up 31,4 m
- Η μη συμμόρφωση διαπιστώθηκε **πριν από τη βιοψία** από την ανασκόπηση των καταγεγραμμένων στον ιατρικό φάκελο επιπέδων των φαρμάκων ή βάσει ισχυρής κλινικής υποψίας του θεράποντα.

Μη συμμόρφωση διαπιστώθηκε στους 26/315 ασθενείς.  
Σχεδόν όλοι > 1 γ μετά τη MTX.

Απώλεια του μοσχεύματος σε ζώντα λήπτη σε 60/315 ασθενείς.  
Κύρια αιτία η ABMR/mixed rejection (63%).

# Attributed causes of graft failure in the biopsy-for-cause population

	Grafts that did not fail in the study period (255)		Failed grafts (60)		P values
	n	%	n	%	
Patients with DSA at time or after the biopsy	66	26	38	63	
<b>Pts with recorded non-adherence</b>	7	<b>3</b>	19	<b>32</b>	<b>0,0001</b>

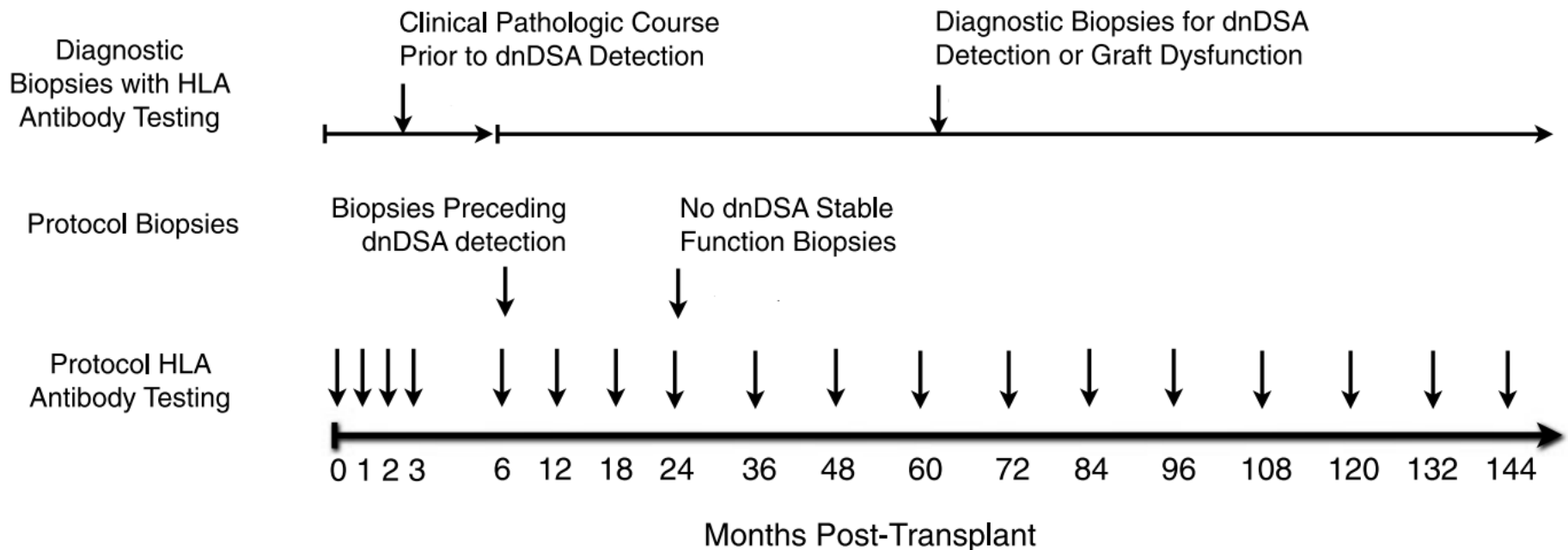


■ Ελλιπής συμμόρφωση πριν τη βιοψία είχε καταγραφεί στους μισούς περίπου ασθενείς που έχασαν το μόσχευμα λόγω ABMR/μικτής απόρριψης.

■ Όλοι είχαν DSA(+).

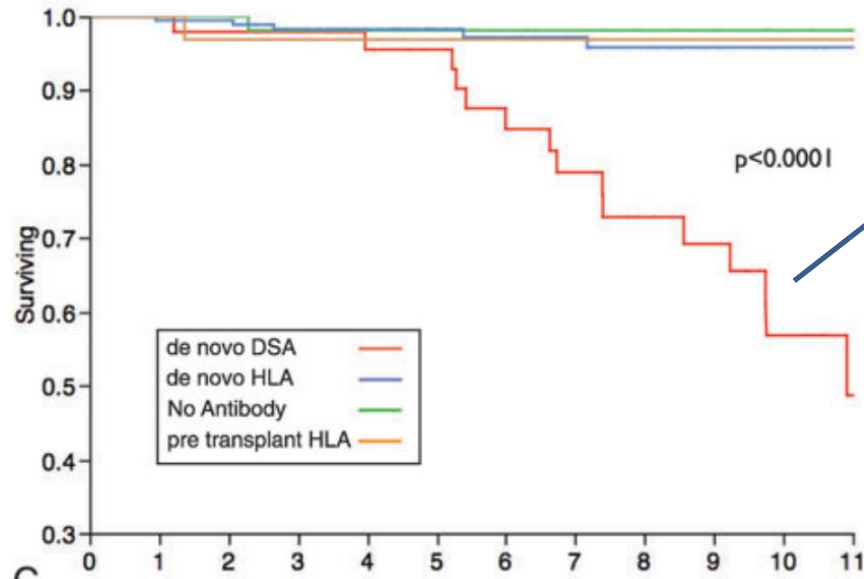
# Evolution and Clinical Pathologic Correlations of *De Novo* Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant

- ❑ Μονοκεντρική μελέτη από τον Καναδά, 315 λήπτες νεφρού (270 ενήλικες, 45 παιδιατρικοί)
- ❑ Κανείς προευαισθητοποιημένος.
- ❑ Σκοπός η ανίχνευση παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη dnDSA, η συσχέτισή τους με κλινικά και ιστολογικά ευρήματα και η σημασία τους στην επιβίωση των μοσχευμάτων.
- ❑ Μη συμμόρφωση: παραδοχή, χαμηλά επίπεδα ή επαναλαμβανόμενη απουσία στα προγραμματισμένα ραντεβού.



## Συμπεράσματα I: dnDSA

- dnDSA εμφανίστηκαν σε 15% των ληπτών, με διάμεσο χρόνο πρώτης ανίχνευσης τα  $4.6 \pm 3.0$  έτη μετά τη MTX.
- Κανένας δεν εμφάνισε dnDSA στο πρώτο 6μηνο.



Η 10ετής επιβίωση των μοσχευμάτων ήταν κατά 40% μειωμένη στους dnDSA (+) ασθενείς σε σχέση με τους dnDSA(-).

## Συμπεράσματα II: μη συμμόρφωση- συσχετίσεις

	No dnDSA (n = 268)	Total dnDSA (n = 47)	dnDSA adherent subgroup (n = 24)	dnDSA nonadherent subgroup (n = 23)
Non-adherence	8%	49%***	0%	100%
dnDSA onset (months)	–	56 ± 36	51 ± 37	60 ± 34

- Η μη συμμόρφωση ήταν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης dnDSA (OR 8.75,  $p < 0.001$ ) στην ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, μαζί με το HLA-DRb1 mismatch και τα επεισόδια απόρριψης το πρώτο 6μηνο μετά τη MTX.
- Η μη συμμόρφωση ήταν συχνότερη στον παιδιατρικό πληθυσμό (24% vs. 13%,  $p = 0.035$ ).
- Η μη συμμόρφωση ήταν προγνωστικός παράγοντας απώλειας του μοσχεύματος (OR 4.34,  $p = 0.016$ ).

## Κλινικά και ιστολογικά ευρήματα στους 6 μήνες (*πριν* την ανίχνευση dnDSA)

	No dnDSA (n = 268)	Total dnDSA (n = 47)	dnDSA adherent subgroup (n = 24)	dnDSA nonadherent subgroup (n = 23)
<b>Non-adherence</b>	8%	49%***	0%	100%
DGF requiring dialysis	12%	11%	8%	13%
Clinical rejection, 0–6 months	13%	28%*	29%*	26%
Subclinical rejection, 0–6 months	15%	26%	30%	22%
6-Month protocol biopsy, n	151	37	18	19
g	0.02 ± 0.2	0.03 ± 0.2	0.05 ± 0.2	0.0 ± 0.0
i	0.37 ± 0.6	0.62 ± 0.8*	0.33 ± 0.6	0.90 ± 0.9**
t	0.41 ± 0.7	0.62 ± 0.9	0.28 ± 0.7	0.95 ± 1.0**
v	0.01 ± 0.1	0.03 ± 0.2	0.06 ± 0.3	0.0 ± 0.0
<b>ptc</b>	0.11 ± 0.4 (n = 46)	0.60 ± 0.9 (n = 30)**	0.14 ± 0.5 (n = 14)	1.0 ± 1.0 (n = 16)**
C4d+	0% (n = 16)	10% (n = 31)	7% (n = 14)	12% (n = 17)
cg	0.02 ± 0.2	0.03 ± 0.2	0.05 ± 0.2	0.0 ± 0.0
ci	0.53 ± 0.6	0.57 ± 0.7	0.56 ± 0.7	0.58 ± 0.7
ct				0.63 ± 0.6
cv				0.29 ± 0.5

Οι nonadherent ασθενείς που αργότερα εμφάνισαν dnDSA είχαν πολύ συχνότερη διάμεση φλεγμονή, σωληναρίτιδα, περισωληναριακή τριχοειδίτιδα και **υποκλινική borderline ή Banff IA/IB οξεία κυτταρική απόρριψη**, πριν την εμφάνιση των dnDSA.

## Κλινικά και ιστολογικά ευρήματα **μετά** την ανίχνευση dnDSA

	Acute dysfunction dnDSA	Indolent dysfunction dnDSA	Stable function dnDSA	Dysfunction no dnDSA	Stable function no dnDSA
n	14	15	18	55	213
Clinical rejection, 0–6 months	36%*	27%*	22%	24%*	10%
Nonadherence	<b>100%***</b>	53%***	<b>6%</b>	16%*	6%
Month dnDSA positive	60 ± 35	61 ± 31	49 ± 31	–	–
Month protein, ≥0.5 g/d	63 ± 38				
Month Cr ≥ 25% baseline	63 ± 34				
Biopsy, n	12	13	14	35	27
Month of biopsy	63 ± 34	71 ± 26	53 ± 46	27 ± 21	24 ± 2
Creatinine at biopsy	490 ± 420***	156 ± 59***	118 ± 44	189 ± 180**	106 ± 31
g	0.92 ± 0.8***	0.92 ± 0.8***	0.14 ± 0.4	0.20 ± 0.5	0.04 ± 0.2
i	2.0 ± 1.1***	1.07 ± 0.8**	0.50 ± 0.8	0.74 ± 1.0	0.37 ± 0.6
t	2.0 ± 1.0***	0.1			
v	0.08 ± 0.3				
ptc	2.20 ± 0.7***	1.9			
C4d+	80%***				
cg	0.25 ± 0.5**	0.9			
ci	1.17 ± 0.6*	1.0			
ct	1.25 ± 0.6	1.65 ± 0.7	0.93 ± 0.9	1.48 ± 0.8	0.93 ± 0.8
cv	0.75 ± 0.8	0.78 ± 0.6	0.57 ± 0.7	0.67 ± 0.7	0.41 ± 0.6
Months of follow-up post-dnDSA detection	29 (1–69)	45 (1–88)	19 (0–128)	–	–
Graft failure	<b>57%***</b>	40%***	<b>0%</b>	15%***	0%

Όλοι οι λήπτες με οξεία δυσλειτουργία του μοσχεύματος στον χρόνο πρώτης ανίχνευσης dnDSA είχαν ελλιπή συμμόρφωση στην αγωγή.

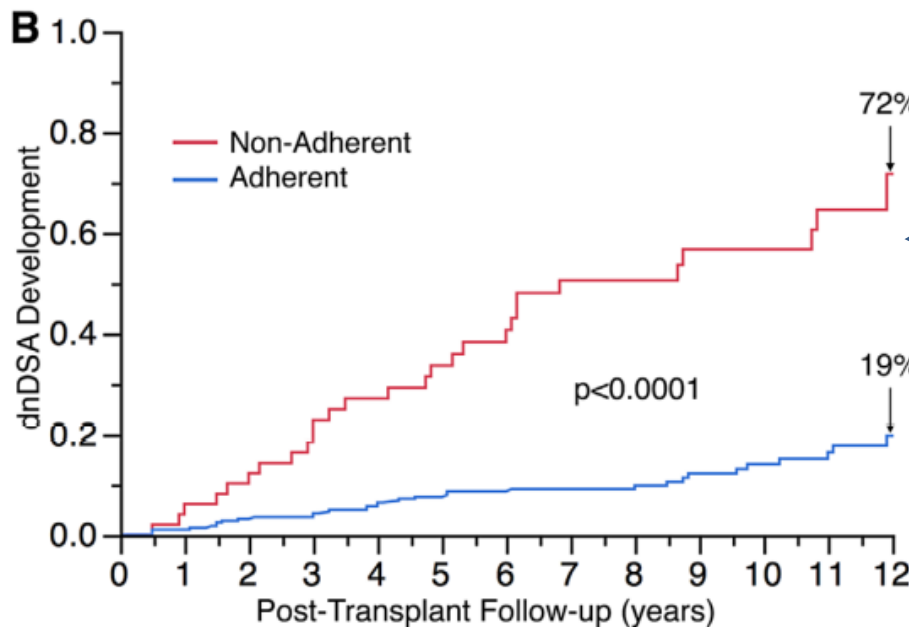
Σε όλους ετέθη η διάγνωση της μεσολαβούμενης από αντισώματα οξεία ή χρόνιας απόρριψης. Στους 8/12 συνυπήρχε και κυτταρική απόρριψη. Η ιστολογική εικόνα ήταν βαρύτερη σε σχέση με τους ασθενείς με dnDSA και επαρκή συμμόρφωση.

Η επιβίωση του μοσχεύματος ήταν πολύ μειωμένη. Στην ομάδα με τη σταθερή νεφρική λειτουργία και τη συμμόρφωση δεν υπήρξε καμία απώλεια μοσχεύματος στο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης, **παρά τα dnDSA.**

Significance level compared to the Stable Function No dnDSA group \*p < 0.05 \*\*p < 0.01 \*\*\*p < 0.001

# Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With *De Novo* Donor-Specific Antibody

- Επέκταση της προηγούμενης, με μεγαλύτερο δείγμα, plus 3,5 έτη follow-up.
- Οι dnDSA (+) ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με τον κλινικό φαινότυπο σύγχρονα της πρώτης ανίχνευσης (κλινική/υποκλινική δυσλειτουργία).



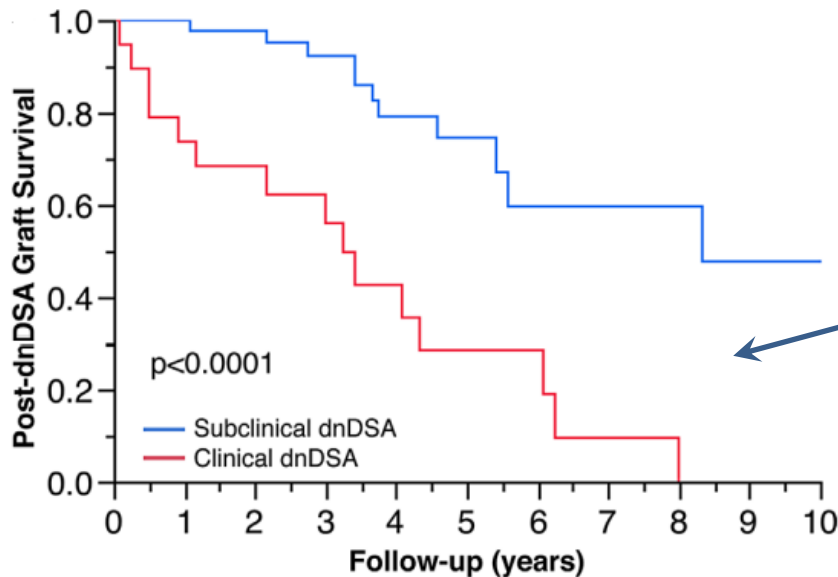
Και εδώ η εμφάνιση dnDSA είναι πιο συχνή στους απείθαρχους, ακόμη και καθυστερημένα μετά τη MTX



# Αποτελέσματα

	All (n = 508)	No dnDSA No Dysfunction (n = 388)	No dnDSA Dysfunction (n = 56)	Subclinical dnDSA (n = 45)	Clinical dnDSA (n = 19)	p-value
Nonadherence	15%	5%	18%	24%	90%	<0.0001

- Το 90% των ληπτών που εμφάνισαν dnDSA με δυσλειτουργία του μοσχεύματος δεν συμμορφωνόταν με την αγωγή.



Η επιβίωση του μοσχεύματος στην υποομάδα των clinical dnDSA (+) ασθενών ήταν πολύ μειωμένη. Κανείς από αυτούς δεν διατήρησε το μόσχευμα στην 8ετία μετά την πρώτη ανίχνευση dnDSA.

## Προγνωστικοί παράγοντες απώλειας του μοσχεύματος

**Table 4:** Predictors of allograft failure from the time of *dn*DSA development

A. Clinical predictors (n = 64)	Univariate clinical predictors		Multivariate clinical predictors	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
Recipient age (per year)	0.98 (0.95–0.99)	0.0465	–	
Donor age (per year)	1.00 (0.97–1.02)	0.7745	–	
Deceased versus living donor	1.81 (0.8–4.4)	0.1500	–	
HLA-A/B/DR/DQ mismatch (per mismatch)	0.87 (0.6–1.2)	0.3833	–	
Cold ischemic time (per hour)	1.06 (0.99–1.3)	0.0674	–	
Delayed graft function (yes vs. no)	3.78 (1.2–10.0)	0.0250	6.21 (1.9–18.7)	0.0047
TCMR episodes $\leq$ 12 months (per episode)	1.74 (1.0–2.9)	0.0505	–	
<b>Nonadherence (yes vs. no)</b>	<b>5.51 (2.3–15.1)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>5.57 (2.3–15.5)</b>	<b>&lt;0.0001</b>
<i>dn</i> DSA phenotype (clinical vs. subclinical)	4.96 (2.2–11.5)	<0.0001	–	
MFI <sub>sum</sub> (per 1000 MFI)	1.01 (1.0–1.03)	0.0993	1.02 (1.0–1.04)	0.0286

# Προγνωστικοί ιστολογικοί παράγοντες χρονιότητας και μειωμένης επιβίωσης του μοσχεύματος

**Table 3:** Multivariate predictors of Banff chronic scores *dn*DSA (n = 371 biopsies) and recipients without *dn*DSA (n = 720 biopsies)

Banff score	Predictors				
	Cellular rejection $\leq 12$ months	<i>dn</i> DSA development	Time posttransplant	Nonadherence	
n (% with score)	OR per rejection (95%CI)	OR of yes vs. no (95%CI)	OR per year (95%CI)	OR of yes vs. no (95%CI)	
cg $\geq 1$	89 (8%)	1.16 (0.8–1.6)	4.42 (2.5–8.1)***	1.32 (1.2–1.4)***	1.64 (0.9–2.9)
cg $\geq 2$	30 (3%)	0.70 (0.3–1.3)	10.36 (3.6–37.8)***	1.37 (1.3–1.5)***	1.24 (0.5–2.9)
cg = 3	13 (1%)	0.82 (0.3–2.1)	18.50 (3.2–350.9)***	1.44 (1.3–1.7)***	0.90 (0.2–3.3)
ci $\geq 1$	558 (51%)	1.55 (1.3–1.9)**	1.00 (0.7–1.4)	1.40 (1.2–1.5)***	1.40 (1.3–1.5)***
ci $\geq 2$	177 (16%)	1.73 (1.4–2.1)**	1.28 (0.8–1.9)	1.27 (1.2–1.3)***	2.04 (1.3–3.1)***
ci = 3	39 (4%)	1.30 (0.9–1.9)**	0.63 (0.3–1.4)	1.30 (1.2–1.4)***	3.36 (1.5–7.6)**
ct $\geq 1$	671 (62%)	1.30 (1.1–1.6)**	0.70 (0.5–1.0)	1.83 (1.6–2.1)***	1.52 (1.0–2.2)*
ct $\geq 2$	168 (15%)	1.58 (1.3–2.0)**	1.10 (0.7–1.7)	1.32 (1.2–1.4)***	2.28 (1.4–3.6)***
ct = 3	53 (5%)	1.31 (0.9–1.8)**	0.99 (0.5–2.0)	1.29 (1.2–1.4)***	4.19 (2.1–8.6)***
cv $\geq 1$	392 (38%)	1.26 (1.1–1.5)**	0.86 (0.6–1.2)	1.24 (1.2–1.3)***	1.50 (1.1–2.2)*
cv $\geq 2$	88 (8%)	1.40 (1.1–1.8)**	1.15 (0.7–2.0)	1.16 (1.1–1.2)***	1.16 (0.6–2.1)
cv = 3	13 (1%)	1.19 (0.5–2.2)	1.07 (0.3–4.5)	1.21 (1.0–1.4)*	3.81 (0.9–15.9)

Each row represents a distinct multivariate model for that Banff score.

CI, confidence interval; *dn*DSA, *de novo* donor-specific antibody; OR, odds ratio; cg, chronic glomerulopathy; ci, interstitial fibrosis; ct, tubular atrophy; cv, chronic vasculopathy.

\*p-value < 0.05; \*\*p-value < 0.01; \*\*\*p-value < 0.001.

Post-*dn*DSA Clinical Histologic Progression

- Τα *dn*DSA ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας χρόνιας σπειραματοπάθειας, αλλά όχι διάμεσης ίνωσης και σωληναριακής ατροφίας (IFTA).
- Η πλημμελής συμμόρφωση και τα επεισόδια κυτταρικής απόρριψης στο πρώτο έτος μετά τη MTX σχετίστηκαν σημαντικά με την IFTA.
- Τόσο η IFTA όσο και η χρόνια σπειραματοπάθεια σχετίστηκαν με δυσμενή πρόγνωση.

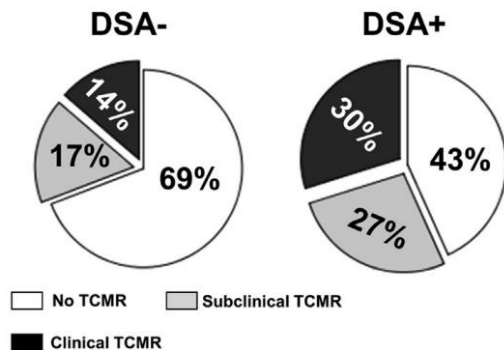
## Post-transplant donor specific antibody is associated with poor kidney transplant outcomes only when combined with both T-cell-mediated rejection and non-adherence

- 363 pts, 2 βιοψίες πρωτοκόλλου 0-6 μήνες και 6-12 μήνες + βιοψίες επί ενδείξεων, μονοκεντρική, Pittsburgh, USA.
- Αρνητικά DSA κατά τη MTX, στο 39% historical DSA.
- Το 23% των ληπτών εμφάνισε DSA μετά τη MTX, με μέσο χρονικό διάστημα πρώτης ανίχνευσης τους 3,4 μήνες.
- Ως δείκτης συμμόρφωσης στην ανοσοκαταστολή ορίστηκε η CNI inpatient variability (CNI-IPV). Ως υψηλή μεταβλητότητα ορίστηκε CNI-IPV > 35%.

$$\{[(X_{\text{mean}} - X_1) + (X_{\text{mean}} - X_2) + \dots + (X_{\text{mean}} - X_n)] / n\} / X_{\text{mean}} * 100$$

## Συσχέτιση της CNI-IPV με την ανάπτυξη DSA και την απόρριψη

Characteristics	All patients	DSA –	DSA +	P value
CNI-IPV	28.5 ± 12	27.6 ± 10.8	31.6 ± 14.8	<b>0.02</b>



- Οι DSA(+) λήπτες είχαν υψηλότερη επίπτωση TCMR (κλινικής και υποκλινικής) σε σχέση με τους DSA(-).
- 7/67 εμφάνισαν ABMR, όλοι μαζί με TCMR.

**Table 3 | Univariate and multivariate analysis for DSA with rejection within 1 year after transplant**

Characteristics (clinical variables)	DSA+rejection	Others	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
			Univariate analysis		Multivariate analysis	
Number	38	256				
CNI-IPV	36.9 ± 16.7	27.2 ± 10.6				
CNI-IPV >35%	45.9	20.7	3.3 (1.6–6.6)	<b>0.001</b>	2.5 (1.1–6.5)	<b>0.04</b>

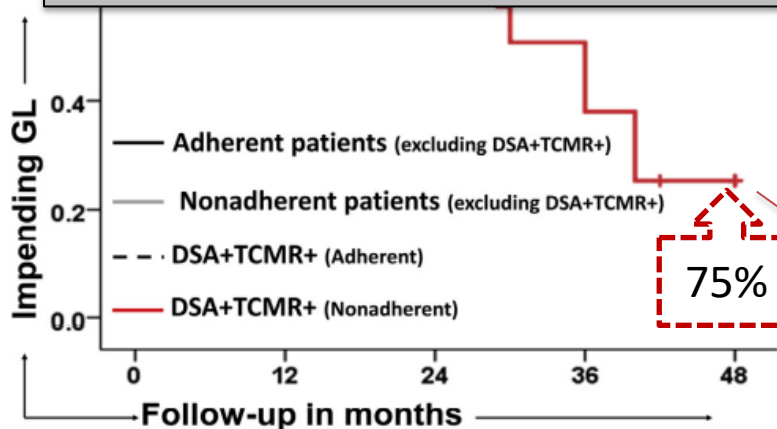
## Επίδραση της μη συμμόρφωσης στην επιβίωση του μοσχεύματος

- Οι ασθενείς χωρίστηκαν υποομάδες με κριτήρια τα **DSA, TCMR, συμμόρφωση**: adherent/DSA(-)/TCMR(-), adherent/DSA(+)/TCMR(-), adherent/DSA(-)/TCMR(+), nonadherent/DSA(+)/TCMR(-), nonadherent/DSA(-)/TCMR(+), nonadherent/DSA(+)/TCMR(+).



Οι adherent DSA(+)/TCMR(+) είχαν παρόμοια

- Η μειωμένη συμμόρφωση ευθύνεται για τη δραματικά δυσμενή έκβαση στους DSA(+)/TCMR(+) με μηχανισμό που δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος.



Οι nonadherent DSA(-)/TCMR(+) ή DSA(+)/TCMR(-) είχαν τριπλάσια πιθανότητα απώλειας/δυσλειτουργίας του μοσχεύματος στην 4ετία σε σχέση με τους adherent.

Οι nonadherent DSA(+)/TCMR(+) είχαν τη μεγαλύτερη πιθανότητα απώλειας/δυσλειτουργίας του μοσχεύματος στην 4ετία (75%).

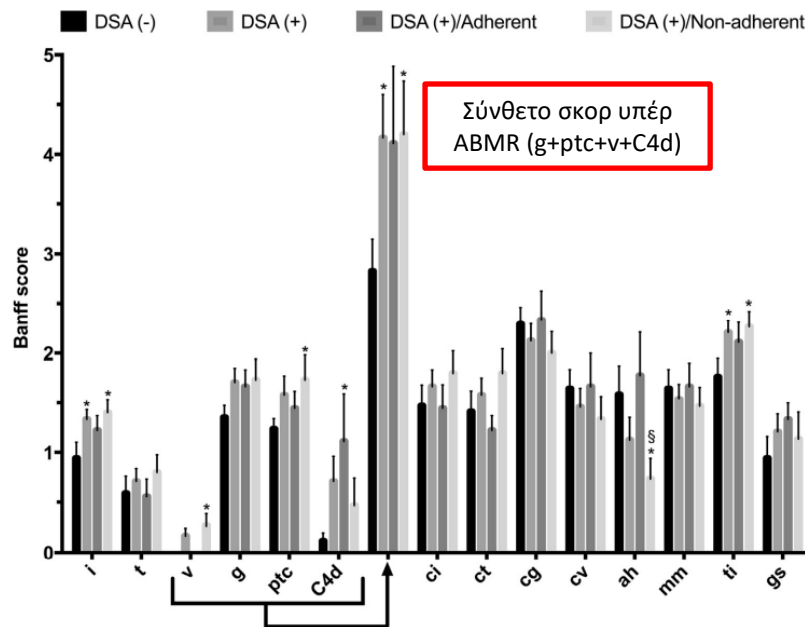
## Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival



- 2018, Πορτογαλία, αναδρομική, ενός κέντρου
- Ανασκόπηση 41 βιοψιών νεφρικών μοσχευμάτων με τη διάγνωση της χρόνιας ενεργού μεσολαβούμενης από αντισώματα απόρριψης, μεταξύ 2008 και 2015 (βιοψίες βάσει ενδείξεων).
- 24/41 DSA (+).
- Διάμεσος χρόνος ως τη βιοψία τα 6,8 έτη.
  
- Ελλιπής συμμόρφωση τη διαεία προ βιοψίας:
  - Καταγεγραμμένη στο φάκελο παραδοχή από τον ασθενή
  - Απώλεια προγραμματισμένων ραντεβού
  - Για την ένταξη του κάθε ασθενή στις ομάδες της μελέτης υπολογίστηκε η μεταβλητότητα της απόλυτης τιμής των επιπέδων CNI (CV).

## Correlations between donor-specific antibodies and non-adherence with chronic active antibody-mediated rejection phenotypes and their impact on kidney graft survival

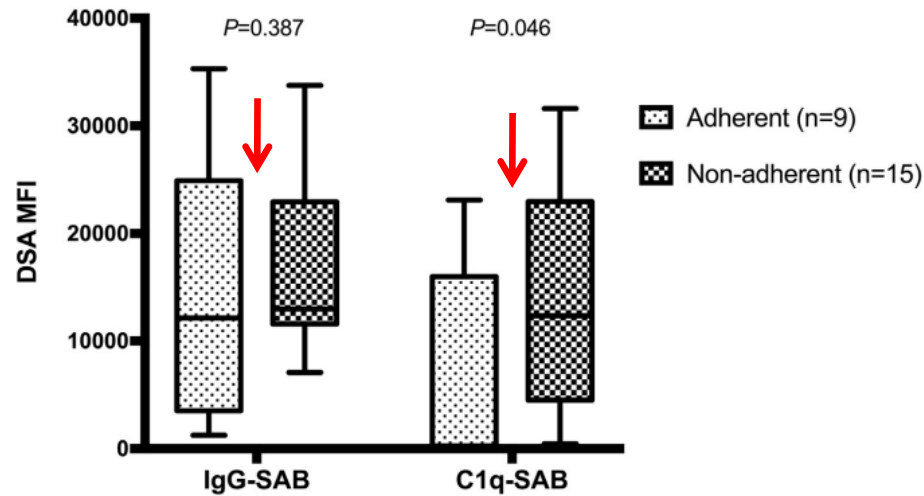
- ◆ Η επίπτωση της ελλιπούς συμμόρφωσης στους ασθενείς με CAABMR ήταν 41%.
- ◆ Οι DSA (+) είχαν μεγαλύτερα ποσοστά μη συμμόρφωσης (63%) σε σχέση με τους DSA (-) (12%).



- Οι DSA (+) είχαν βαρύτερα ιστολογικά σκορ. Αυτό φαίνεται να οφειλόταν ιδιαίτερος στους DSA(+)/non-adherent.

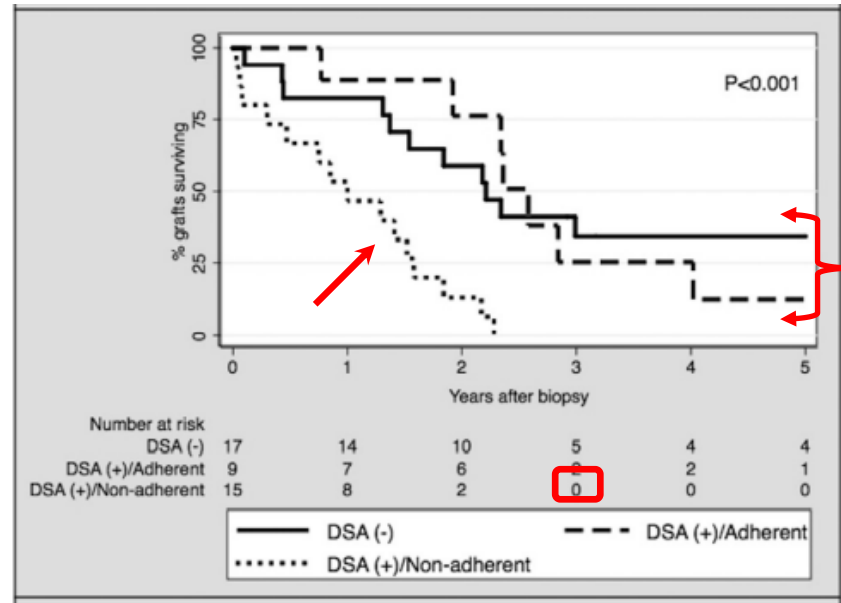


## Σύγκριση των χαρακτηριστικών των IgG- and C1q-DSA με κριτήριο τη συμμόρφωση



- Χωρίς διαφορά για τα IgG-SAB συνολικά.
- Η μη συμμόρφωση σχετίστηκε με μεγαλύτερη επίπτωση C1q-binding DSAs,
- καθώς και με μεγαλύτερα MFI για τα C1q-binding DSAs.

## Kaplan-Meier graft survival curves according to DSA and adherence status and to DSA status



- Οι DSA (+)/non adherent είχαν πολύ μικρότερη επιβίωση του μοσχεύματος σε σχέση τόσο με τους DSA (+)/adherent όσο και με τους DSA(-).
- Στην τριετία κανένα μόσχευμα DSA (+)/non adherent δεν επιβίωσε.
- Η επιβίωση του μοσχεύματος στους DSA(+)/adherent δεν διέφερε σημαντικά από τους DSA(-).

## Clinical predictors of graft failure by Cox proportional hazards regression

	Univariate			Multivariable model 1*			Multivariable model 2*			Multivariable model 3*		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
DSA (+)/Adherent	1.086	2.174-13.123	0.866				0.721	1.484-9.011	0.005			
DSA (+)/Non-adherent	<b>5.341</b>		<b>&lt; 0.001</b>				<b>3.657</b>					
No DSA	Ref.	<b>0.754-5.284</b>	Ref.							Ref.	0.415-3.763	0.691
DSA (+)/C1q (-)	1.996	1.042-4.981	0.164							1.250	1.688-13.827	0.003
DSA (+)/C1q (+)	<b>2.278</b>		<b>0.039</b>							<b>4.831</b>		

- Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι DSA(+)/non adherent και οι DSA(+)/C1q(+) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες απώλειας του μοσχεύματος.

*Συμπεράσματα*

## Συσχέτιση της μη συμμόρφωσης με την εμφάνιση dnDSA

- Η ελλειπής συμμόρφωση σχετίζεται με την ανάπτυξη dnDSA.
- Η ελλειπής συμμόρφωση ασκεί δυσμενείς επιδράσεις στο μόσχευμα πριν από την εμφάνιση dnDSA και την “επίσημη” ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας.
- dnDSA: έναρξη ή δείκτης απορριπτικής διαδικασίας και ανεπαρκούς ανοσοκαταστολής?
- Σε status μειωμένης ανοσοκαταστολής, για την ανάπτυξη dnDSA δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο ευθύνεται μόνον η μειωμένη καταστολή της χυμικής ανοσίας ή εάν η πλημμελής συμμόρφωση προκαλεί επίσης **υποκλινικά επεισόδια οξείας κυτταρικής απόρριψης** με περιωληναριακή τριχοειδίτιδα και μικροαγγειακή φλεγμονή, τέτοια που να καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης- $\gamma$ , υπερέκφραση HLA αντιγόνων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τελικά διέγερση της B-λεμφοκυτταρικής αλλοαναγνώρισης και των μακρόβιων πλασματοκυττάρων που παράγουν τα DSA.

## Συσχέτιση της μη συμμόρφωσης με την ανάπτυξη ABMR και τη μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος

- Από τη στιγμή που θα εμφανιστούν τα dnDSA, η ελλιπής συμμόρφωση επιτρέπει στα αλλοαντισώματα να αλληλεπιδράσουν με το μικροαγγειακό δίκτυο, να κινητοποιήσουν τον καταρράκτη της μικροαγγειακής φλεγμονής και να προκαλέσουν οξεία ABMR. Έτσι, σχετίζεται τόσο με την ανάπτυξη όσο και με βαρύτερα ιστολογικά σκορ ABMR.
- Έτσι, η μη συμμόρφωση στην ανοσοκαταστολή φαίνεται να σχετίζεται με βαρύτερο κλινικό φαινότυπο της ABMR και είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας ταχείας απώλειας του μοσχεύματος.
- Αυτό ίσως αποδίδεται στη συνύπαρξη TCMR και ABMR σε απείθαρχους dnDSA(+) λήπτες. Η TCMR παίζει ρόλο όχι μόνον ως δείκτης ανεπαρκούς ανοσοκαταστολής, αλλά και ως παθογενετικός μηχανισμός απώλειας νεφρικής λειτουργίας.

# Θεραπευτική προσέγγιση

- ▶ Η ανίχνευση της ελλιπούς συμμόρφωσης και η κατάλληλη θεραπευτική παρέμβαση είναι απαραίτητες για την επιβίωση των μοσχευμάτων, αφού χωρίς αυτές, άλλες στρατηγικές είναι μάταιες.
- ▶ Η θεραπευτική προσέγγιση απαιτεί επίμονη εξατομικευμένη ολιστική προσέγγιση του ασθενή και διεπιστημονική ομάδα υποστήριξης.
- ▶ Παρεμβάσεις:
  - Ενημέρωση (πριν και μετά τη MTX), εκπαίδευση, συμβουλευτική και ψυχολογική υποστήριξη
  - Απλοποίηση των δοσολογικών σχημάτων
  - **Belatacept σε IgG EBV (+) λήπτες**
  - Αλλαγή όταν υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες
  - Συχνότερο screening για dnDSA των μη συμμορφωμένων ληπτών??
  - Electronic reminders / alert systems (e.g., short text messages, emails, smartphone app, telecalling), electronic pill dispenser, remote monitoring system