

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

**Μ. Δαρεμά<sup>1</sup>, Α. Βιττωράκη<sup>2</sup>, Κ. Δρούζας<sup>1</sup>, Ι. Τσουμπού<sup>1</sup>, Ι. Γαβαλάς<sup>1</sup>, Α. Σιόρεντα<sup>2</sup>,  
Ι. Μπόκος<sup>3</sup>, Γ. Ζαββός<sup>3</sup>, Α. Ινιωτάκη<sup>2</sup>, Ι.Ν. Μπολέτης<sup>1</sup>**

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

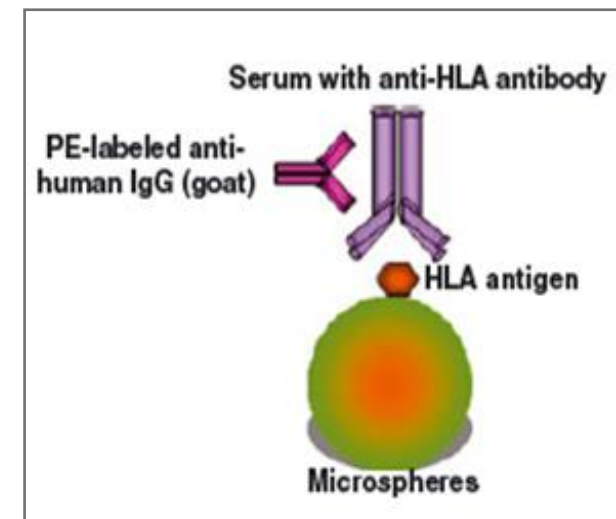
	N=226
Άνδρες	134
Γυναίκες	92
Ηλικία	47,2 έτη ( $\pm$ 14 έτη)
Χρόνος στην εξωνεφρική κάθαρση	2106 ημέρες ( $\pm$ 1474)
Ζώντες δότες	81 (35,8%)
Αποβιώσαντες δότες	145 (64,2%)
Ηλικία δότη	55 έτη ( $\pm$ 14,9)
Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας	1041 λεπτά ( $\pm$ 280)

## 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

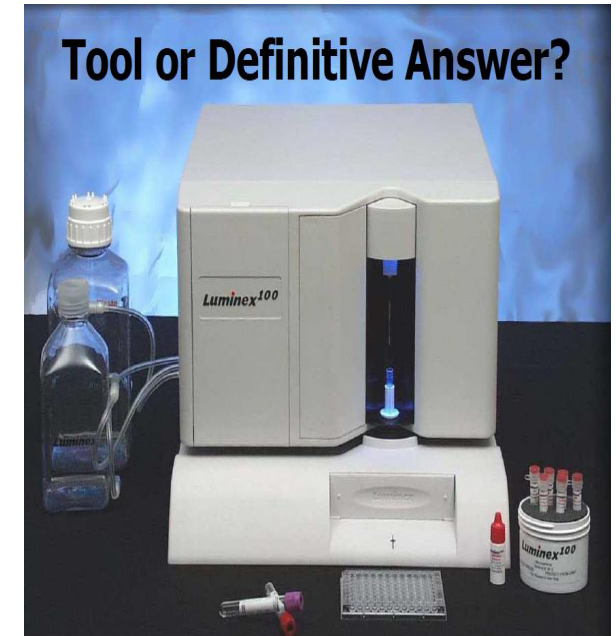
# Μέθοδοι

- 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)

- Εύκολος διαχωρισμός μεταξύ ειδικών HLA τάξης I και II αντισωμάτων
- Αναγνωρίζουν συνδέοντα και μη συνδέοντα το συμπλήρωμα αντί-HLA αντισώματα
- Ανιχνεύονται αντισώματα σε χαμηλό τίτλο

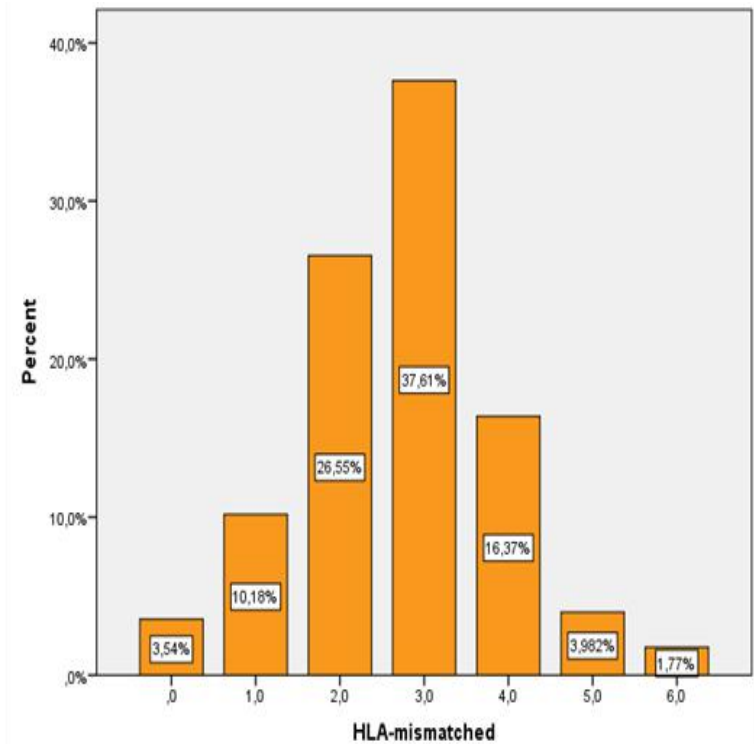
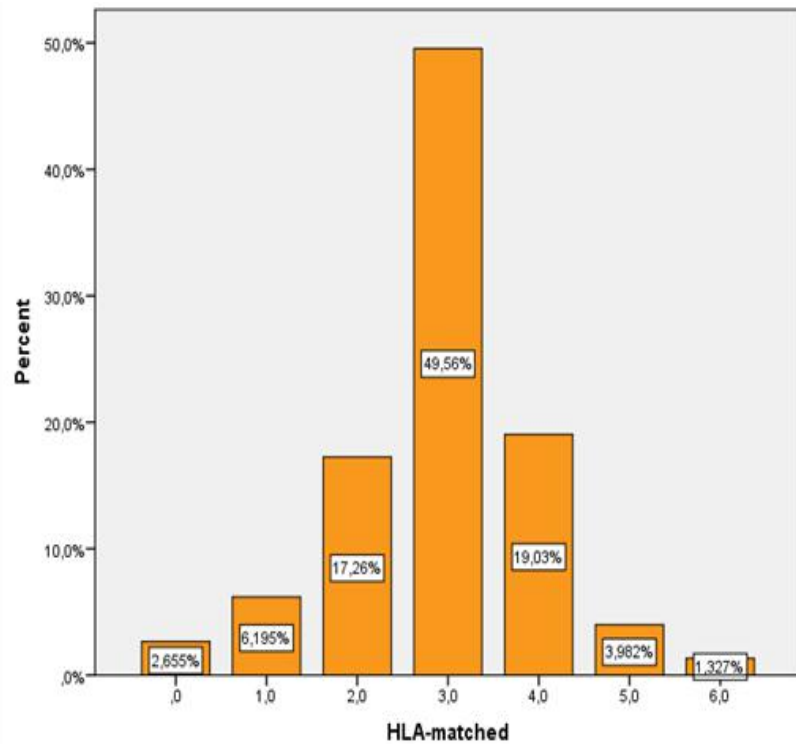


*Morales-Buenrostro LE. Transplantation. 2008*

*C.J. Taylor et al. Human Immunology 2009*

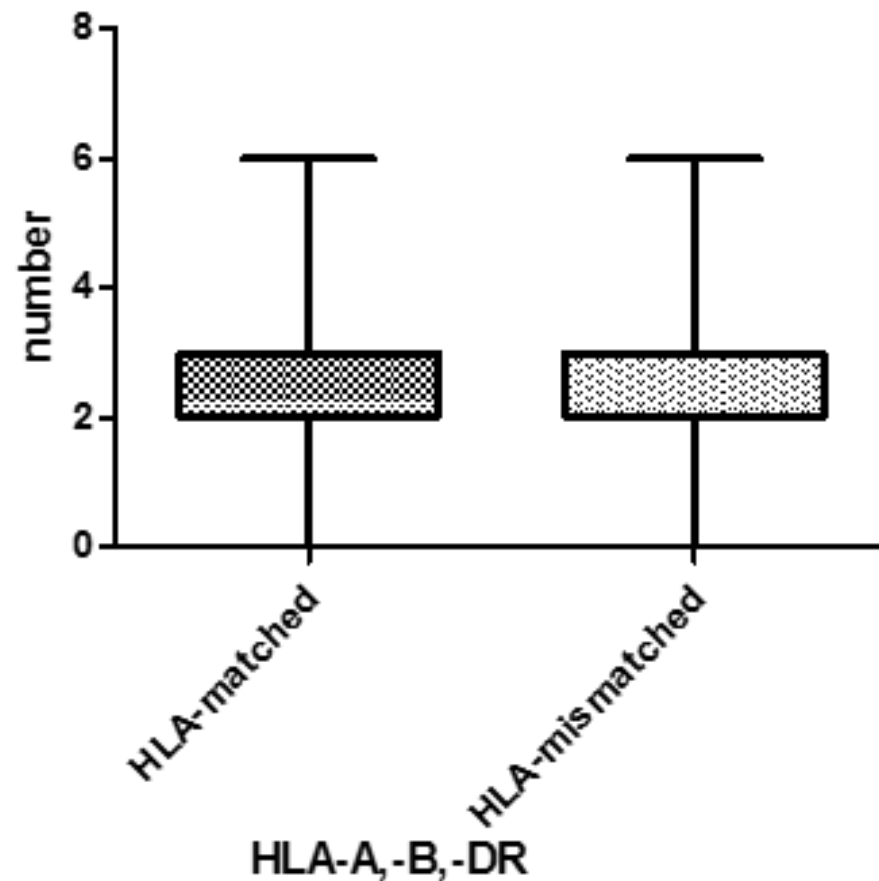
*B. Tait, et al. Consensus Guidelines on the Testing and Clinical Management Issues Associated With HLA and Non-HLA Antibodies in Transplantation, Transplantation 2013*

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



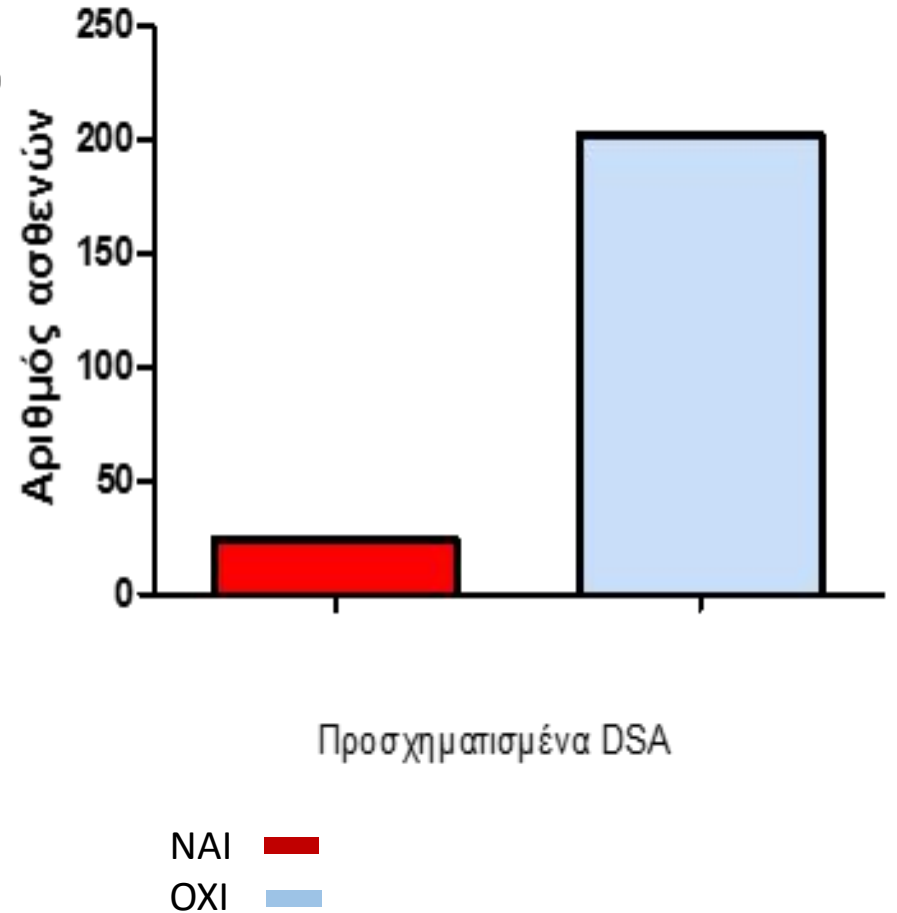


HLA-A,B,DR συμβατότητα ληπτών-δοτών:  $2,9 \pm 1,06$   
HLA-A,B,DR ασυμβατότητα:  $2,7 \pm 1,1$



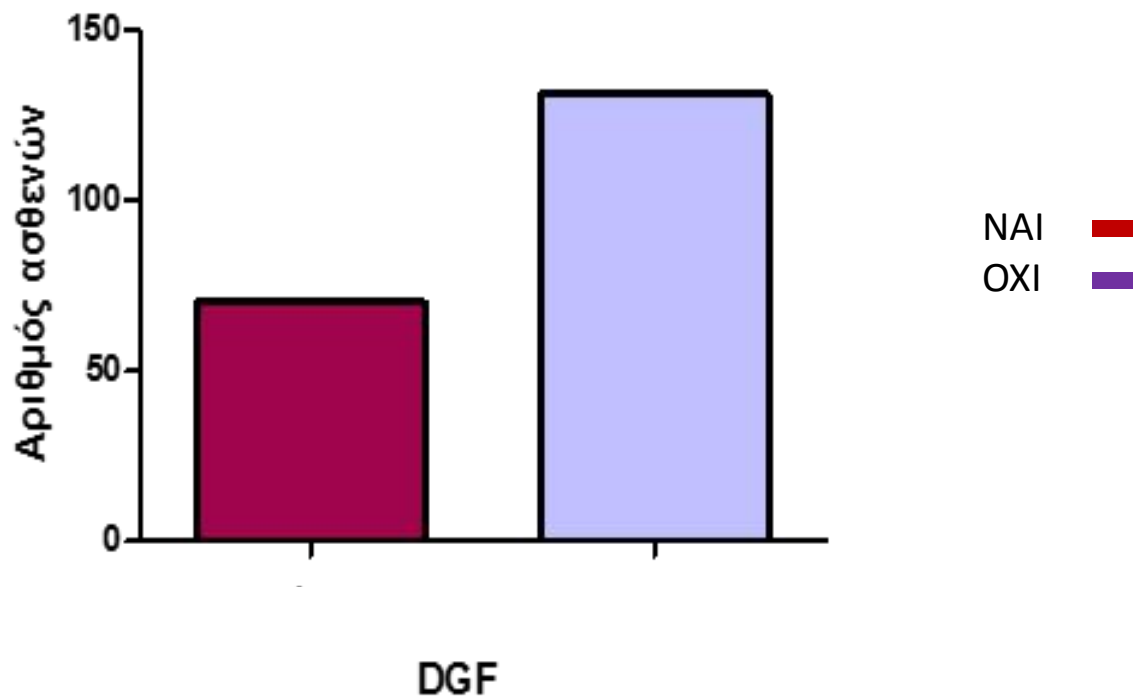
Είκοσι-τέσσερις ασθενείς (10,6%)  
μεταμοσχεύθηκαν με  
προσχηματισμένα ειδικά στο  
μόσχευμα αντί-HLA αντισώματα  
(DSA)

**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

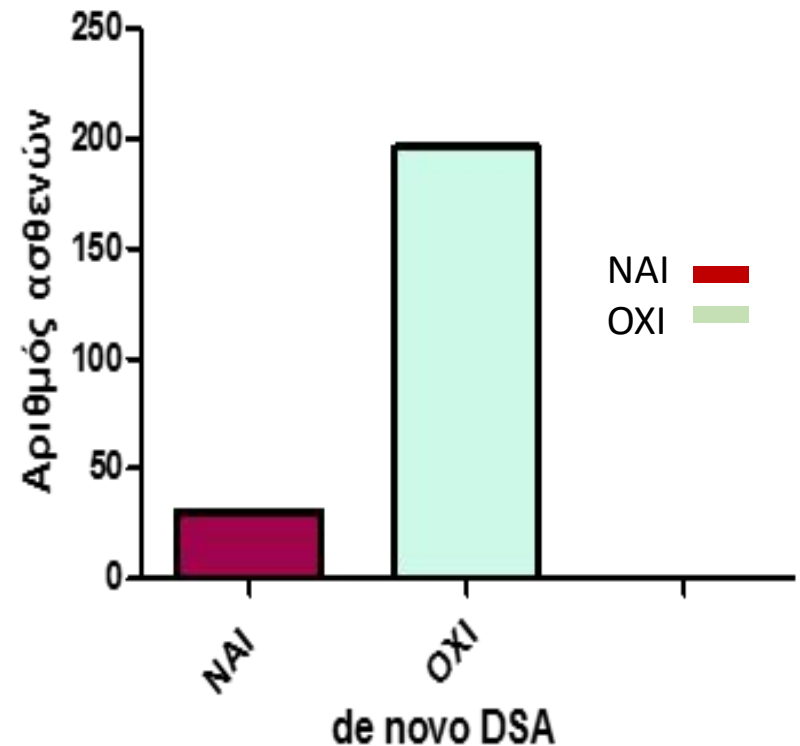
27/30: Tac/MPA/MP

2/30: Cys/MPA/MP

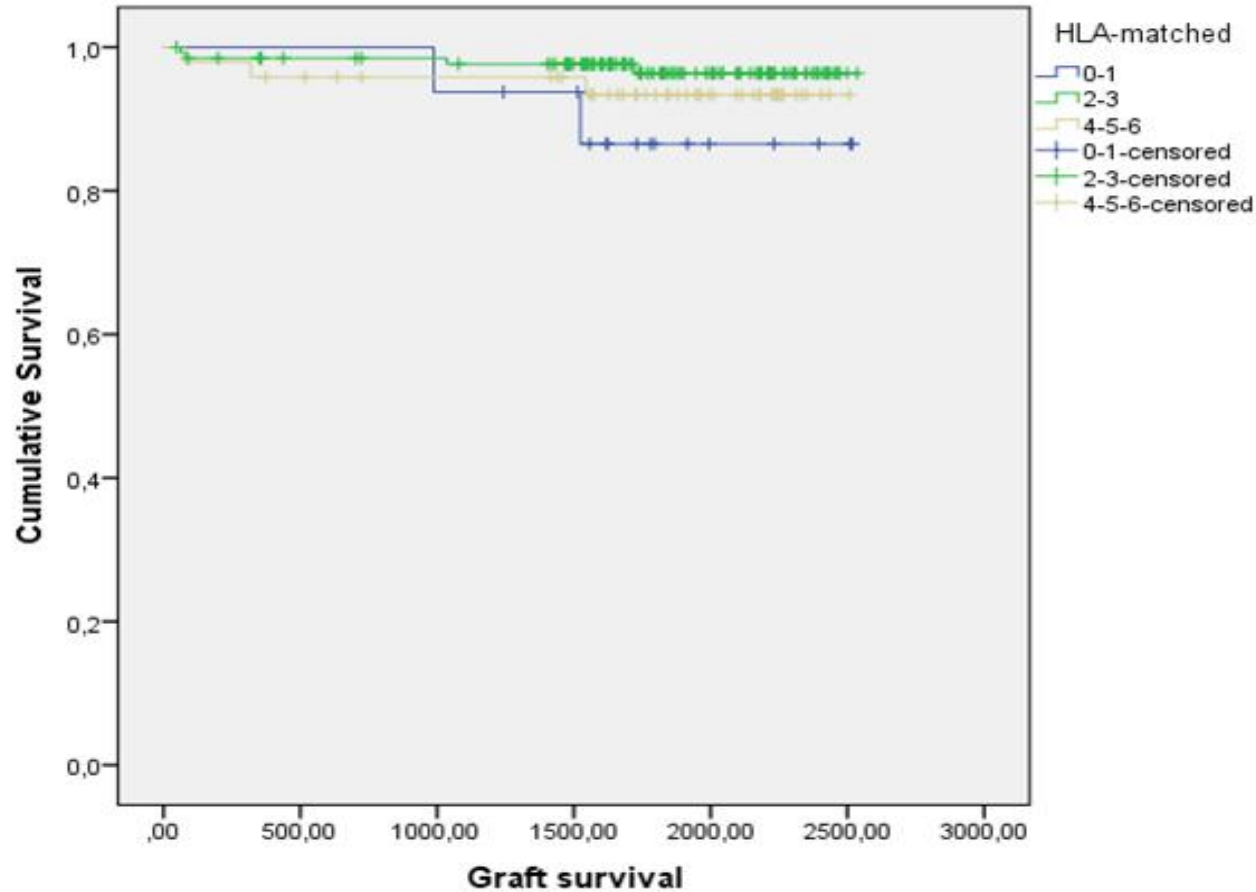
1/30: Tac/mTOR/MP

Induction: 28/30: Basiliximab

2/30 : ATG

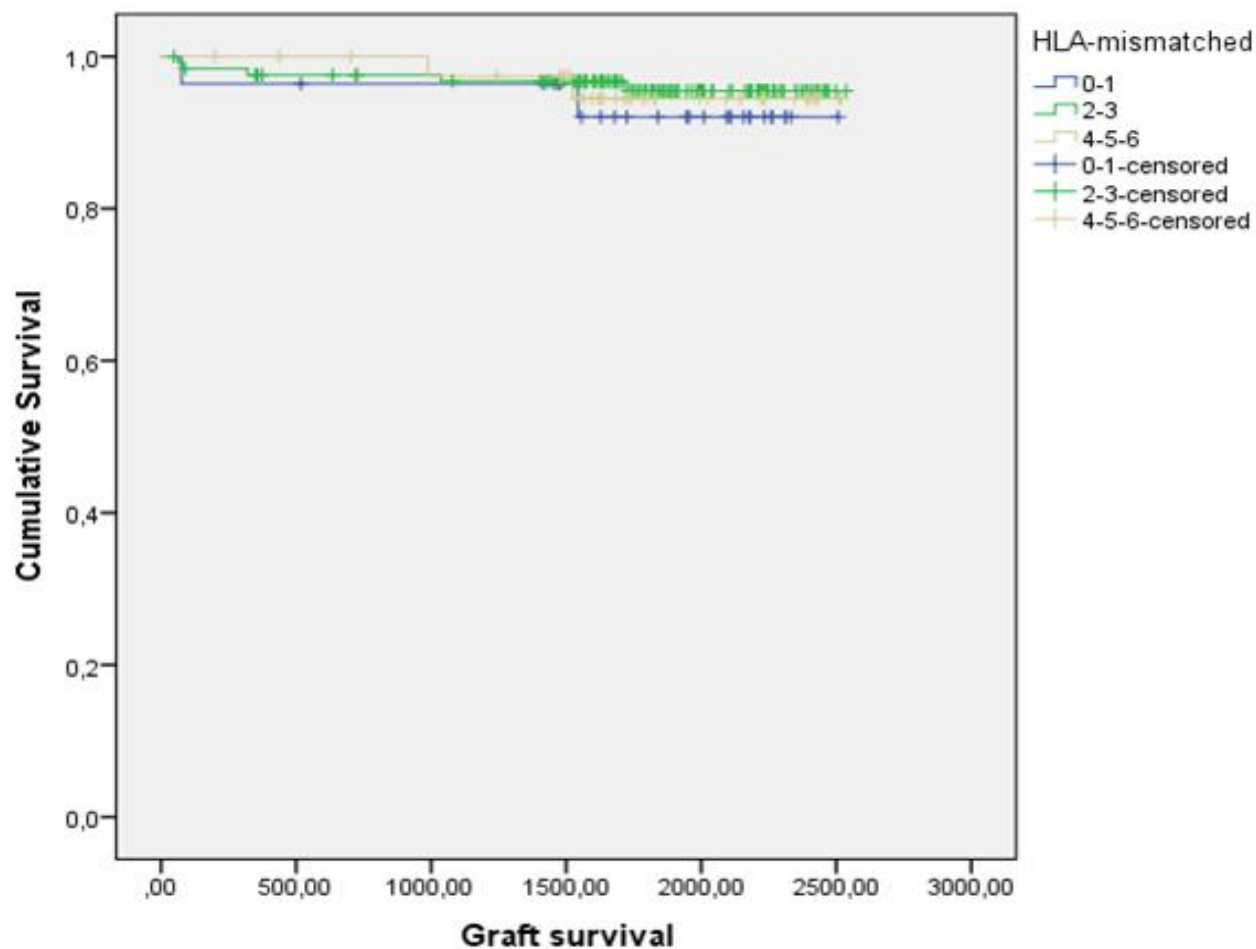


# Συσχέτιση με HLA συμβατότητα



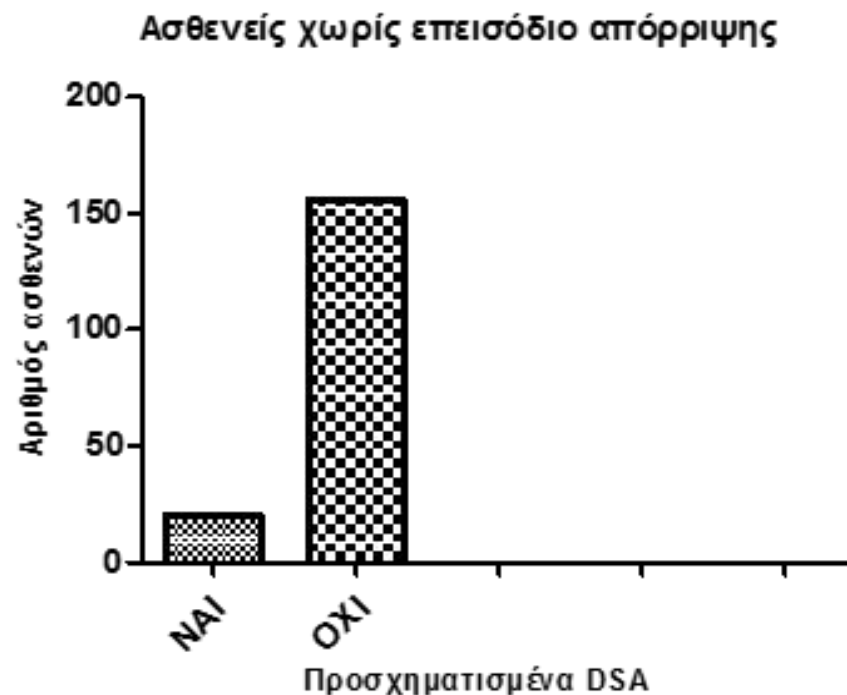
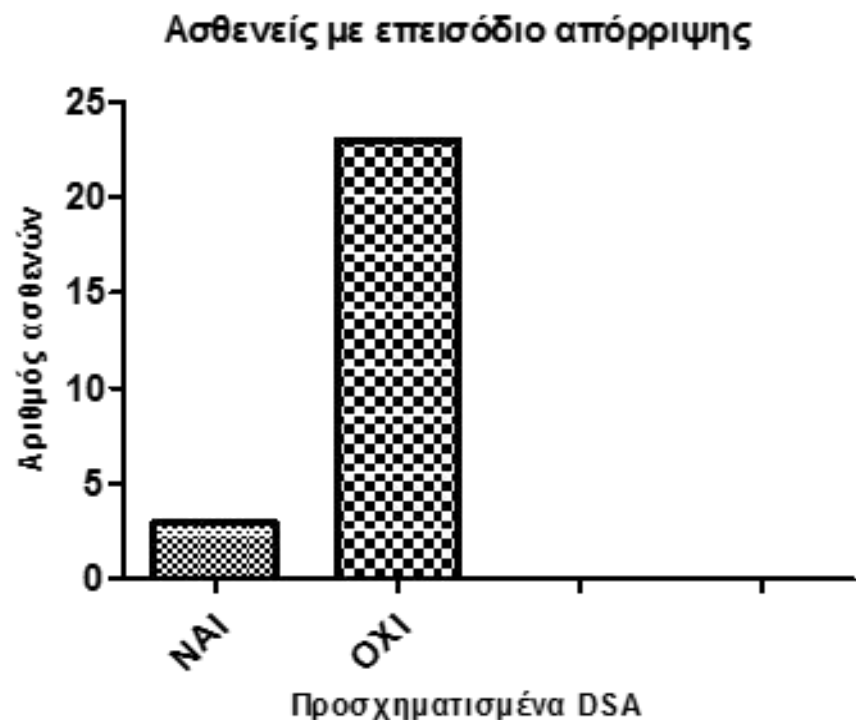
Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος ανάλογα με τον αριθμό HLA-matched (log-ranktest,  $p=0,214$ ).

# Συσχέτιση με HLA ασυμβατότητα



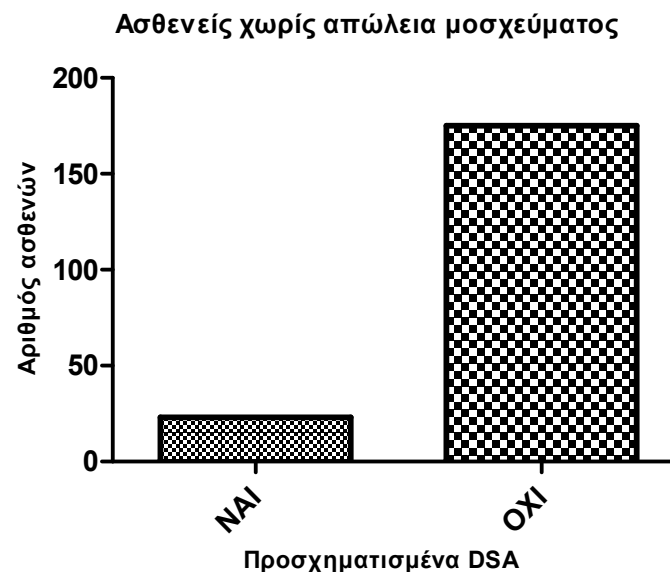
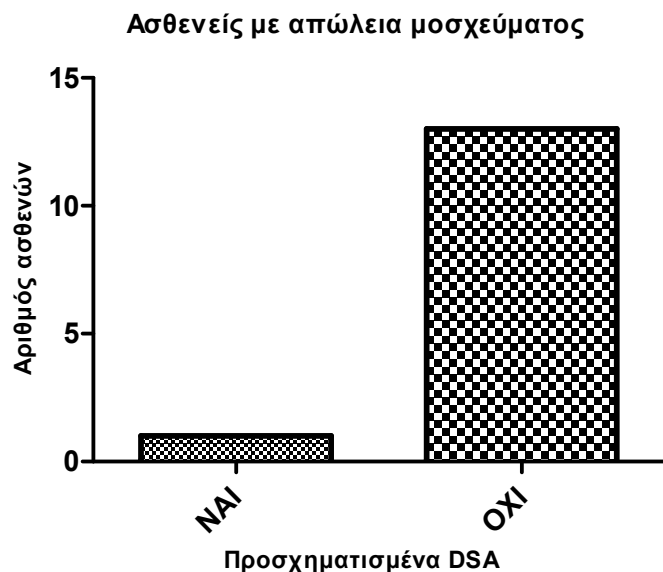
Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση του μοσχεύματος ανάλογα με τον αριθμό HLA-mismatched (log-ranktest,  $p=0,778$ ).

# Προσχηματισμένα DSA-απόρριψη



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

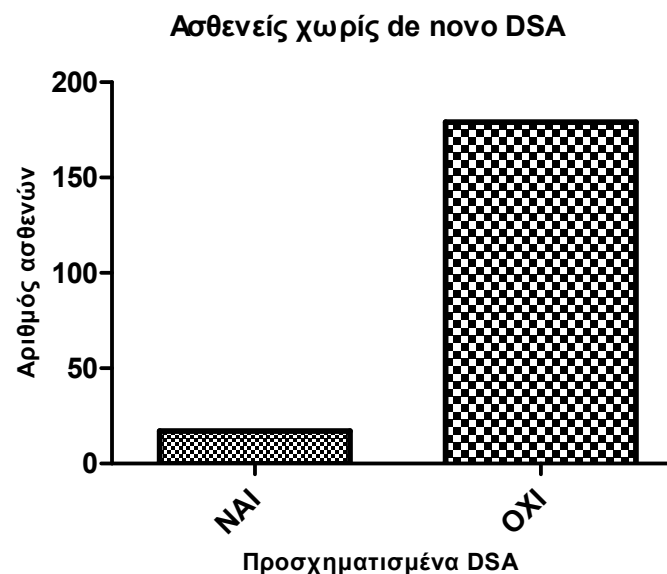
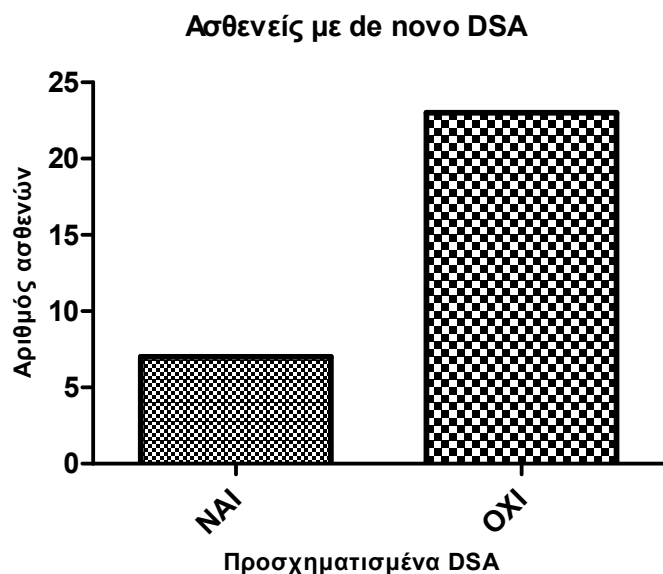
# Προσχηματισμένα DSA-απώλεια μοσχεύματος



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

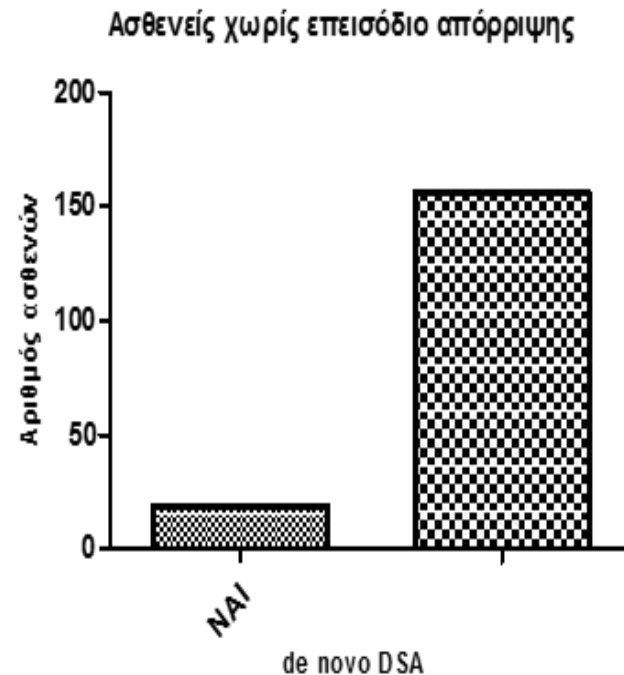
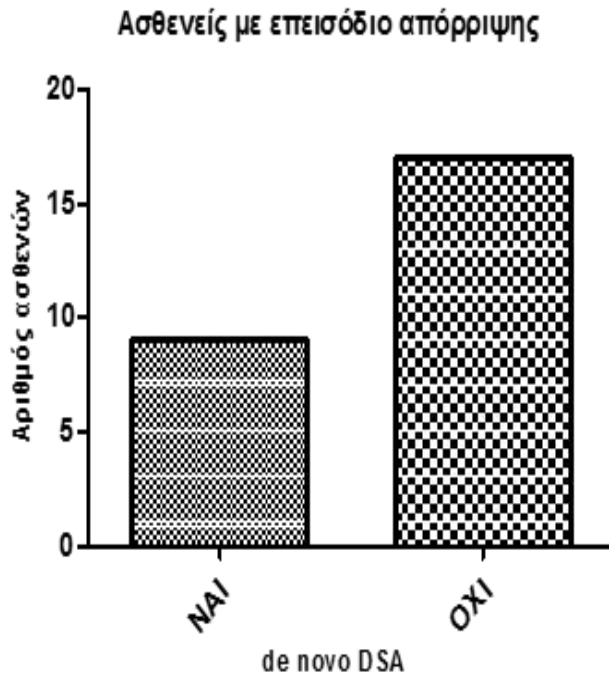


# De novo DSA - Προσχηματισμένα DSA



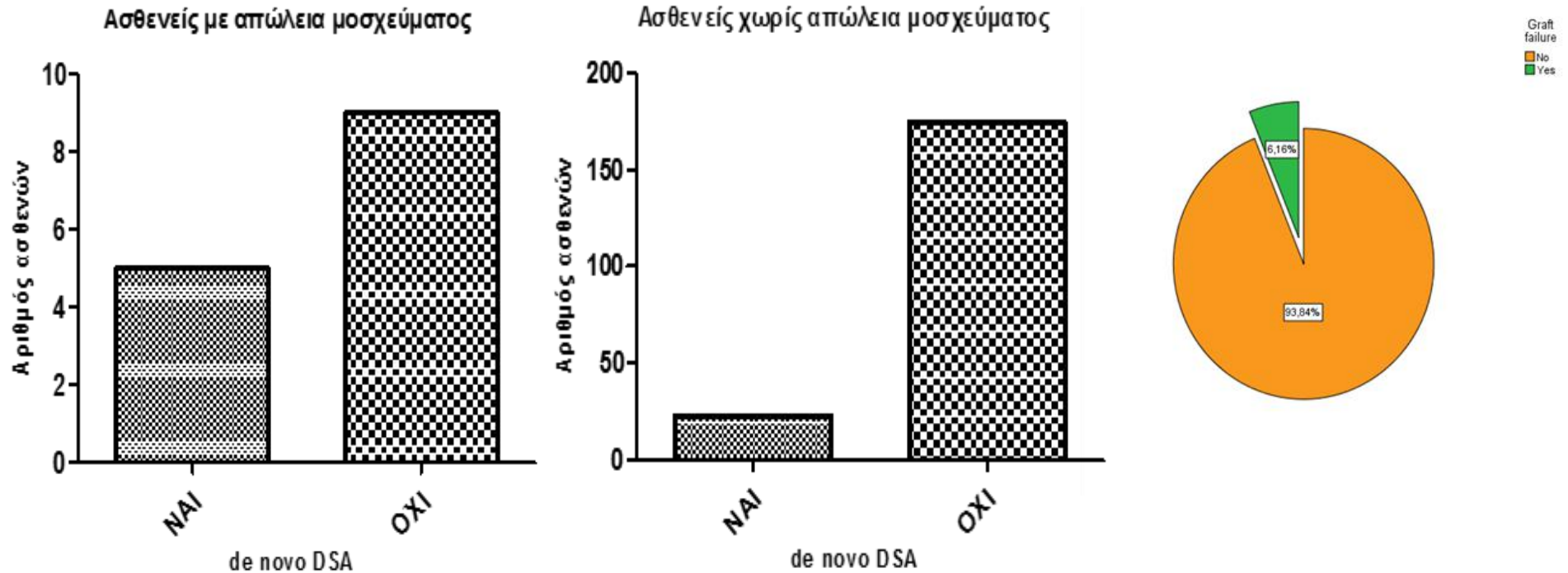
Η παρουσία de novo DSA συσχετίσθηκε με την παρουσία προσχηματισμένων DSA ( $p=0.015$ )

# 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 συσχετίσθηκε με την εμφάνιση *de novo* DSA ( $p=0.01$ , Chi-Square test)

## Αποτελέσματα

- ❖ Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν  $4.87 \pm 1.56$  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/1.73m<sup>2</sup> (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!