

BÖBREK TRANSPLANTASYONU KILAVUZU

(Metin güncelleme Mart 2009)

T. Kälble (başkan), A. Alcaraz, K. Budde, U. Humke,
G. Karam, M. Lucan, G. Nicita, C. Süsal

Giriş

Bu kısa süre önce güncelleştirilmiş 2009 EAU Böbrek Transplantasyon (RT) kılavuzunun bir özeti. RT'ye yönelik yaklaşım ve uygulamalar önemli farklılıklar gösterdiği için, Kılavuz yalnızca genel kılavuzluk sağlamaktadır.

Böbrek bağışı

Böbrek nakillerinde ihtiyaç ve bağış arasında giderek artan bir fark oluşmaktadır. Ancak, halen canlı-donörden transplantasyon yapılması yönünde dünyada giderek artan bir eğilim vardır.

Böbrek bağışının arttırılmasına yönelik öneriler	ÖD
Ölü donörler	
Kişilerin aksini belirtmedikçe organının nakline rıza gösterdiğini kabul eden yasalara sahip olmayan ülkelerde ya rızalarını alarak organ vericisi listesine kaydettiğiniz ya da verici kartları taşıyan adaylardan yararlanma çabalarını arttırın.	C
Kalbi atmayan donörlerin (NHBD) daha fazla kullanılması yoluna gidilmelidir. Acillere ölü olarak getirilmiş kısa süre önce ölmüş kişilerin NHBD olarak kullanılması yönünde politikalar oluşturulmalıdır	B

Dikkatli seçilmiş > 60 yaşındaki donörler, ölü donör böbreklerinin sürekli bir kaynağı olarak teşvik edilmelidir	B
> 70 yaş üzeri ölü donörlerin organları tek tek değerlendirilmelidir	
Canlı donörler	
Organ bağıışı bir hayırseverlik gibi düşünölmelidir. Toplum organ bağıışçılarna bu hediyeleri için şükranlarını sunabilir (örn., şeref madalyası, donör sigortası vb).	C
Bir hasta terminal böbrek hastalığı ile ilk kez başvurduğunda canlı donör olanağını araştırınız	
Anatomik anomalili multipl renal arter veya graflara ilişkin kararlar hastaya göre değerlendirilmelidir	
Laparoskopik nefrektomi ürolojik komplikasyon, graft fonksiyonu ve graft sağkalım bakımından açık nefrektomi ile denktir ama post-op morbiditesi daha azdır, nekahat süresi daha kısadır ve daha iyi kozmetik sonuçlar sağlar	A
Ulusal yasaların izin verdiği durumlarda çift böbrek değışimi böbrek transplantasyonu sayısının artırılmasının bir yoludur	C

Böbrek donör seçimi ve red kriterleri

Donörün fiziksel durumu, özellikle bağışlanacak organın durumu yaştan daha önemlidir. Organ yetersizliği için önemli risk faktörleri arasında uzun süreli diabetes mellitus öyküsü veya retinal vasküler hasarlı ciddi hipertansiyon yer almaktadır. Potansiyel bağıışçılarnı reddetme veya çoğul organ bağıışını değıil de tekil organ bağıışını kabul etme gerekçeleri arasında daha önce sistemik damar hastalığı varlığı ve uzun süreli hipotansiyon,

oligüri ve yoğun bakımda uzun süre kalınması yer almaktadır.

Potansiyel donör; human immüno-deficiency virus-1, -2 (HIV-1, HIV-2), hepatit C virusü (HCV) ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti-hepatit B core (anti-HBc) antikorunu, akut hepatit (karaciğer enzimleri), sitomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virusü açısından ve alıcı çocuk ise, aktif sifilis, diğer viral enfeksiyonlar, sepsis, tuberküloz, etiyojisi bilinmeyen enfeksiyonlar ve aile öyküsü (veya olası klinik bulgular) varsa Creutzfeldt-Jacob hastalığı bakımından araştırılmalıdır.

Alıcı HIV veya hepatit ile zaten enfekte ise farklı koşullar geçerlidir ve belli durumlarda enfekte donörlerden transplant mümkün olabilir.

Daha önce malignite varlığı genellikle organ bağı için bir kontraendikasyon değildir. Ancak, aktif kanser veya metastatik kanser öyküsü (birkaç istisna dışında, örn., testis kanseri) ve yüksek yinleme oranı olan kanserler örn., lenfoma mutlak kontraendikasyondur. Etiyojisi bilinmeyen beyin kanaması bulunan bir potansiyel donörde kafa içi kanamanın bir nedeninin metastaz olmadığı gösterilmelidir. Malign tümörlere özel istisnalar içeren liste için tam Kılavuza başvurunuz.

Marjinal donörlerin böbreklerinde hesaplanan kreatinin klirens hızı (CrCl) 50-60 mL/dakika olmalıdır. CrCl < 50 mL/dakika olan böbrekler yalnızca ikili (dual) transplant için uygundur.

Beyin ölümü olan donörler

Öneriler	ÖD
Her beyin ölümü gerçekleşmiş komadaki olgu, yaş sınırı olmadan potansiyel organ donörü olarak görülmelidir	
Organ alabilmek için ulusal yasa ve politikalara göre akrabalarından (diğer önemli kişilerden) izin alınız. Ulusal yasalar peşin onam varlığını kabul etse de, donörün yakın akrabalarından organ alınması için yetki alınması daima önerilmektedir.	
Yaşamı sırasında bağışa karşı olan kişilerden organ almayınız.	C
Potansiyel olarak bulaşıcı olabilecek bir patolojiden (enfeksiyon, neoplaziler) etkilenen bir donör organ, alıcının risk/yararları dikkate alınarak dikkatli biçimde değerlendirilmelidir.	B
Alıcının kalitesi iyi olan bir organ alması garanti edilmelidir ve her transplantasyon merkezi organ kabulü bakımından kendi kılavuzunu oluşturmalıdır. Marjinal organlar ancak ayrıntılı bir değerlendirmeden sonra kullanılabilir. Alıcılara danışmanlık yapınız ve kabulünü doğrulayınız.	C

Canlı donörler

Öneriler	ÖD
Canlı donör transplantasyonunun başarı oranı ölü-donör transplantasyonundan daha fazladır. Canlı bağış uzun bekleme zamanlarının ve diyalizin önlenmesine yardımcı olmaktadır	B
Cerrah donörün tubben ve psikolojik olarak uygun olmasından; bağışlanan organın sağlıklı olmasından ve alıcıda başarı olasılığının yüksek olmasından sorumludur.	B

Daima donörde ‘daha iyi’ böbrek kalmalıdır. Transperitoneal yaklaşım daha yüksek dalak ve barsak komplikasyon riski taşımaktadır.	B
Açık donör nefrektomisi bir subkostal veya dorsal lumbotomi insizyonu yoluyla ekstraperitoneal bir yaklaşım ile yapılmalıdır	B
Laparoskopik donör nefrektomisi (trans- veya retro-peritoneal) yalnızca bu işlem konusunda eğitimli kişiler tarafından yapılmalıdır	B
El yardımcı laparoskopik donör nefrektomisi, sıcak iskemi zamanını klasik laparoskopik işlemlere nazaran en aza indirmektedir.	B

Böbrek alıcısı

Transplantasyon sonrası dönemde organ ve hasta sağlığını iyileştirmek için tüm transplantasyon adaylarında dikkatli pre-op tetkik zorunludur. Tetkikler düzenli olarak tekrarlanmalıdır.

Transplantasyon öncesi tedavi

Öneriler	ÖD
Anormal ürogenital sistemde, transplantasyon öncesi titiz değerlendirme gereklidir ve ürodinami temel tetkiktir.	B/C
Farmakolojik tedavi veya aralıklı kateterizasyon başarısız olursa veya mümkün değilse, kateterize edilebilen poşlar, konduitlar veya sistoplasti kullanılarak üriner diversiyon yapılması gereklidir.	B/C

Yeterli boşluk yoksa veya komplikasyon varsa (kronik olarak enfekte böbrekler veya tümör büyümesinden kuşku duyulan böbrekler) otozomal dominant polistik böbrek hastalığı bulunan böbrekler alandan çıkarılmalıdır.	B/C
--	-----

Alıcıda dikkate alınması gereken diğer özel konular

Öneriler	ÖD
İmmüno-supresyon altta yatan maligniteyi agrave edebileceği ve hastanın yaşamını ve graft prognozunu tehlikeye atabileceği için aktif malign hastalık kontraendikasyondur.	B
Malignite öyküsü olan hastalar tedavi edilmelidir. Malignite öyküsü olan alıcılarda transplantasyon öncesi bekleme dönemi tümör tipi, TNM evresi ve derecesine, yaş ve genel sağlığa bağlıdır.	B
Aktif enfeksiyon transplantasyondan sonra alevlenebilir ve yaşamı tehdit edici olabilir	B
Tüm transplantasyon adayları hepatit B (HBV), hepatit C (HCV), human immüno-deficiency virus (HIV), sitomegalovirus (CMV) ve tüberküloz (TB) dahil viral ve bakteriyel hastalıklar için taramadan geçmelidir	
Tüm yan dallara ilişkin rutin tarama tetkikleri gerekli değildir. Ancak, altta yatan aktif enfeksiyondan şüphe edilen bir öyküsü ve semptomları olan hasta enfeksiyon odağını kesin olarak dışlamak için uygun uzman tarafından (örn., KBB uzmanı, diş hekimi, dermatoloji uzmanı, üroloji uzmanı ve/veya jinekoloji uzmanı) görülmelidir.	B
Uyumsuzluğun (ve ciddi morbiditenin) yeniden değerlendirilmesi uygun olabilir	C

Transplantasyon öncesi tetkiklerde kalp hastalığına da odaklanılmalıdır. Koroner kalp hastalığını kesin şekilde dışlamak için kalp hastalığı bakımından yüksek riskli hastalarda geniş tetkikler yapılmalıdır. Yapılacak herhangi bir revaskülarizasyon transplantasyondan önce olmalıdır	B
Periferik arter hastalığı üremik hastalarda sıktır. Uygun tanısal ve terapötik ölçütler kullanılarak iliyak, periferik ve serebrovasküler hastalığa özel dikkat gösterilmelidir	C
Diabetes mellitus olan hastalara transplantasyon uygulanmalıdır. Bu hastalarda geniş bir transplantasyon öncesi tetkik gereklidir.	B
Obezite transplantasyon için bir kontraendikasyon değildir. Ayrıntılı bir pre-transplant değerlendirme ve kilo verdirici girişimler önerilmelidir.	C
Koagulopati riski bulunan hastalar transplantasyon sonrası erken dönemde trombotik olayları önlemek için dikkatli değerlendirilmelidir	C
Transplantasyon sonrası seyri etkileyebilecek olan hastalıklar (örn., divertiküloz, kolelitiyazis, hiperparatiroidi) transplantasyon öncesi tetkikler sırasında saptanmalı ve mümkünse transplantasyondan önce tedavi edilmelidir	C
Yaş bizzat kontraendikasyon değildir, ama alıcı transplantasyon öncesi ayrıntılı bir değerlendirmeden ve risk-yarar değerlendirmesinden geçmeli ve yaşla ilişkili olarak artan riskler konusunda danışmanlık yapılmalıdır	B

Yinelemeye bağılı graft kaybı sık olmasa da, orijinal böbrek hastalığının yinelemesi sıktır. Yineleme oranı yüksek ve erken graft kaybına yol açan yalnızca birkaç nadir hastalıkta transplantasyon kontraendikasyonu vardır. Yineleyen hastalık riski bulunan hastalara özellikle canlı akraba-donör transplantasyonundan önce danışmanlık yapılmalıdır.

C

Donörlerin ve alıcıların eşleştirilmesi

Öneriler	ÖD
Transplantasyon için bekleyen tüm adayların ABO kan grubu ve HLA-A, -B, ve -DR fenotipleri belirlenmelidir	B
Hiper-akut rejeksiyondan (HAR) kaçınmak için transplantasyon öncesi mutlaka cross-match yapılmalıdır	B

Ölü donörlerden alınan böbrekler en az sayıda HLA uyumsuzluğu olan hastalara verilmelidir. Özellikle otoimmün hastalıklarda cross-match yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Yüksek bir panel-reaktif antikor (%PRA) yüzdesi olan alıcılar negatif cross-match sağlamak için daha fazla analiz edilebilirler. ABO kan grubu uyumu HAR'ı önlemektedir, ama teknik ilerlemeler ABO-uyumsuzluğu olanlarda da başarılı transplantasyonları mümkün kılmıştır.

Böbrek transplantasyonundan sonra immüsupresyon

Güncel standart başlangıç immünosupresyonu iyi tolerabilite ve aynı zamanda mükemmel etkinlik sağlanmaktadır: kalsinörin inhibitörü (CNI; siklosporin veya takrolimus) + mikofenolat (mikofenolat mofetil [MMF] veya enterik kaplı mikofenolat sodyum [EC-MPS]) + kortikosteroid (prednizolon veya metilprednizolon). İndüksiyon tedavisi de verilebilir.

İmmüno-supresif tedavi için öneriler	ÖD
Daha yeni ajanların kullanılmasına ilişkin uzun dönemli sonuçlar yayınlanana kadar, güncel olarak red profilak-sisindeki en iyi uygulama CNI'ların kullanılmasıdır.	A
CNI (siklosporin veya takrolimus) seçimi immünolojik risk, alıcı özellikleri, konkomitan immüno-supresyon ve sosyo-ekonomik faktörlere bağlıdır.	A
Siklosporin ve takrolimus kan düzeyinin monitorizasyonu immüno-supresyon düzeyinin gereğinden az olmasını (red riskini artırır) ve aşırı derecede yüksek olmasını (kronik yan etki, özellikle nefrotoksisite riskini artırır) önlemek için zorunludur.	A
Mikofenolatlar güncel standart tedavidir. Kombine standart MMF ile Siklosporin tedavi dozu günde iki kez 1 g veya günde iki kez EC-MPS 720 mg şeklindedir.	A
Mikofenolatların takrolimus ile kombinasyon tedavisi formel olarak onaylanmamıştır. Optimal mikofenolat (MPA) dozu açık değildir, çünkü takrolimus ile tedavi edilen hastalarda MPA maruziyeti siklosporin ile tedavi edilen hastalardan daha fazladır. Takrolimus ile kombine edilen MMF standart başlangıç dozu MMF 1 g günde iki kez veya EC-MPS 720 mg günde iki kezdir. Bu doz sıklıkla azalır ve 1 yıl sonunda %30-50 daha az doz kullanılır.	A
Yararına ilişkin kanıtlar sınırlı olduğu için MPA monitorizasyonu tüm hastalarda önerilemez.	A
Azotiyoprin ile başlangıç immüno-supresyon, özellikle MPA formülasyonlarına tolerans gösteremeyen düşük riskli popülasyonlarda kullanılabilir.	A
CNI'lar ve steroidler ile kombine azotiyoprinin etkinliğine ilişkin kesin kanıtlar yetersizdir.	A

Perioperatif ve erken postoperatif dönemde başlangıç steroid tedavisi standart tedavidir.	A
Steroidle ilişkili yan etkileri azaltmak için, steroidler CNI ve MPA ile kombinasyon tedavisinde hastaların çoğunda 3-12 ay sonra kesilebilir.	A

Diğer immunosupresif tedaviler ile ilgili öneriler

mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus)	ÖD
Akut rejeksiyon rapamisinin memeli hedefi (mTOR) (sirolimus, everolimus) inhibitörlerinin CNI'lar ile kombine edilmesiyle etkin biçimde önlenir. Nefrotoksitenin agrave olmasını önlemek için CNI dozu azaltılır.	A
Başlangıç CNI'sız mTOR inhibitörleri, MPA ve steroidler kombine edildiğinde standart tedavi rejimine nazaran akut reddi önlemede yeterli değildir	A
mTOR inhibitörleri perioperatif dönemde verildiğinde yara iyileşmesini bozduğu için profilaktik cerrahi önlemler alınmalıdır	A
CNI ile ilişkili ağır yan etkiler olduğunda mTOR inhibitörleri CNI'lara alternatiftir	A
Sirolimus ve everolimus kan düzeyleri düzenli biçimde monitorize edilmelidir	A
T-hücre azaltıcı indüksiyon tedavisi	
Potansiyel yaşamı tehdit edici yan etkiler arasında ağır fırsatçı enfeksiyonların ve özellikle transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıklar gibi malignite insidansının daha yüksek olması yer almaktadır.	B
T-hücresi azaltıcı tedavi genelde sonuçların iyileşmesi ile sonuçlanmamıştır	B

T-hücreleri azaltıcı tedavi, ilk kez transplantasyon uygulanan düşük riskli hastalarda rutin olarak uygulanmamalıdır	B
Hastalar enfeksiyon ve kanser riski artışı hakkında mutlaka bilgilendirilmelidir	B
İnterlökin-2 reseptör antikorları (IL-2R)	
Akut red oranını azaltarak CNİ'ler ve steroid-kullanmayan rejimleri mümkün kılmaktadırlar	A
Günümüzde büyük ölçekli klinik çalışmalarda yarar sağlandığı öne sürülse de, hasta ve graft prognozunda iyileşme lehine kesin kanıt yoktur	A

Komplikasyonlar

Hiper-akut red (HAR) enderdir ve genellikle vaskülarizasyon-dan sonraki dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkabilir, ancak transplantasyon sonrasında 1 haftaya kadar ortaya çıkabilir. Graft çıkarılarak düzeltilir

Akut allograft reddi akut hücreli red (ACR, T-hücresinin aracılık ettiği) veya akut humoral red (AHR, antikorun aracılık ettiği) olarak sınıflandırılabilir. ACR bulunan hastalar hemen graft ile reaktif HLA IgG antikorları açısından test edilmelidir. Başlangıç tedavisi olarak bolus steroid tedavisi önerilmektedir. Ağır veya steroidlere dirençli red varlığında yüksek doz steroid tedavisi, takrolimusa ve T-hücreleri azaltıcı ajanlara geçiş dahil olmak üzere immünosupresyonun yoğunlaştırılması düşünülmelidir. AHR tedavisi bolus steroid tedavisi, takrolimusa geçiş, antikor eliminasyonu ve intravenöz immunoglobulin tedavisini içerebilir. Anti-CD20 (rituksimab) veya T-hücreleri azaltıcı ajanlar etkili olabilir.

Kronik allograft disfonksiyonunun gelişmesi aylar veya yıllar alabilir. Takip monitorizasyonu sırasında serum kreatinin, krea-

tinin klirens, kan basıncı, kan lipidleri ve üriner protein atılması gibi değişiklikler gelişirse böbrek biyopsisi yapılmalı ve donöre özgül alloantikörler tespit edilmelidir. IF/TA doğrulanırsa, örn., hipertansiyon kontrolü gibi uygun tıbbi tedavi başlanır. Güncel CNI tedavisi altında olan ve/veya önemli proteinüri olmadan (< 800 mg/gün) CNI toksisiteni düşündüren histolojik bulguları olan hastalarda mTOR inhibitörüne geçilmesi düşünülmelidir. Bu tedavilere alternatif olarak; MPA koruması altındaki oldukça fazla CNI azaltılması veya kronik idame hastalarında MPA ve steroidlerle tedavi altında iken CNI tedavisinin kesilmesidir.

Transplantasyon sonrası kanser en sık uzun dönemli ölüm nedenidir. Malignitenin çoğu deriyi (%40) veya lenfatik sistemi (%11) etkilemektedir. Hastalara deri kanserini önleyici önlemler önerilir ve T-hücresi azaltıcı ajanlar almış genç alıcılar ve hastalar yakından monitorize edilmelidir. Kanser ve komorbidite için yıllık tarama zorunludur.

Yıllık tarama

Deneyimli ve eğitilmiş bir transplantasyon uzmanı tarafından ömür boyu düzenli olarak en az 6-12 ay aralıklarla transplantasyon sonrası takip yapılması şiddetle önerilmelidir. Böbrek fonksiyonunun ve immunosupresyonun ve yan etkilerinin bir doktor tarafından her 4-8 haftada bir monitorizasyonu da şiddetle önerilmektedir.

Bu kısa kitapçıkta daha kapsamlı EAU kılavuzu (ISBN 978-90-79754-09-0) temel alınmıştır ve Avrupa Üroloji Derneği üyeleri websitelerinde - <http://www.uroweb.org> bu kılavuza erişebilir.