

VODIČ ZA TRANSPLANTACIJU BUBREGA

G. Karam, T. Kalble, A. Alcaraz, F. T. Aki, K. Budde, U. Humke,
F. Kleinclaus, G. Nicita, J. O. Olsburgh, C. Susal

Donacija bubrega

Postoji veliki jaz između donacije i potrebe za transplantatima bubrega jer ne postoji dovoljan broj donora. Ipak ovaj trend se poboljšava.

Preporuke za donaciju	GR
Kadaveri	
U zemljama u kojima ne postoji zakonska regulativa o „prethodnoj saglasnosti“ povećani su naponi za regrutaciju donora ili nošenje donorske kartice	C
Preferira se uzimanje organa od pacijenata sa srčanim zastojem (NHBD).	B
Treba pažljivo selektovati donore starije od 60 godina za transplantaciju bubrega.	B
Organi osoba starijih od 70 godina se moraju detaljno i individualno ispitati	

Živi donori	
Donacija organa se smatra plemenitim činom, društvo može da izrazi zahvalnost na različite načine.	C
Razmotriti „living“ donaciju kod pacijenata koji se javljaju sa terminalnim popuštanjem bubrega.	
Odluka o korišćenju multiplih renalnih arterija ili graftova sa anatomskim anomalijama zavisi od individualnog slučaja	
Laparoskopska nefrektomija daje podjednak broj komplikacija, slični funkciju grafta i slično preživljavanje kao otvorena nefrektomija, s tim što ima manji postoperativni morbiditet, kraći oporavak i bolje estetske rezultate	A
Zamena bubrega kod određenih parova, ukoliko je skladu sa zakonom zemlje, ima za cilj da poveća broj transplantata bubrega.	C

Izbor donora i kriterijumi za isključivanje

Fizičko stanje donora i posebno organa koji se doniraju, mnogo je značajnije od starosti donora. Značajni faktori rizika za popuštanje organa su: dijabetes, ozbiljna hipertenzija sa promenama na očnom dnu. Faktori za isključivanje donora jednog organa ili multiorganske donacije, su: prethodni infark miokarda, koronarni by-pass, ozbiljna sistemska vaskularna bolest, dugotrajna hipotenzija, oligurija i produžena intenzivna nega. Potencijalni donori se moraju ispitati na HIV 1 i 2, HCV, HBs Ag, anti-HBc, enzime jetre, CMV, Epstein-Barr virus ukoliko

je pacijent dete, aktivni sifilis, druge virusne infekcije, sepsu, TBC, infekcije nepoznate etiologije, porodičnu anamnezu ili klinične znake Creutzfeldt– Jacob bolest.

Različite su okolnosti ako je pacijent već inficiran HIV ili hepatitisom, kada postoji mogućnosti transplantacije od donora sa infektivnom bolešću, u određenim situacijama.

Prethodni malignitet obično nije kontraindikacija za donaciju. Mada, apsolutne kontraindikacije su aktivni karcinomi ili metastatski kancer (izuzetak karcinom testisa), i kanceri sa visokom stopom recidiva npr. limfomi. Isključiti metastaze kao uzrok intrakranijalne hemoragije od potencijalnog donora sa moždanom hemoragijom nepoznate etiologije.

Bubrezi graničnih donora se moraju ispitati na klirens kreatinina (50–60 ml/min). Bubrezi sa klirensom nižim od navedenog su jedino prihvatljivi kao obostrani transplantat.

Donori bez moždane aktivnosti

Preporuke	GR
Svaki komatozni pacijent bez moždane aktivnosti se može smatrati potencijalnim donorom bez obzira na godine starosti	
Neophodan je informisani pristanak članova porodice u skladu sa zakonom čak i kada je prethodno postojao pristanak za donaciju od umrle osebe	
Uvek isključiti osobe koje su se protivile donaciji tokom života	C

Mora se ozbiljno proceniti donor koji ima potencijalno transmisivnu bolest (infekcija, ili maligna bolest) u odnosu na risk/benefit za primaoca	B
Recipijentu se mora garantovati dobar kvalitet transplantiranog organa u skladu sa regulativom ustanove o prihvatljivosti organa. Svaki recipijent mora da potvrdi da prihvata organ.	C

Živi donori

Preporuke	GR
Transplantacija od živih donora ima bolji uspeh i smanjuje vreme čekanja kao i dijalizu	B
Hirurg je zadužen za procenu pogodnosti donora i doniranog organa	B
Donoru treba uvek ostaviti bolji bubreg. Transperitonealni pristup nosi sa sobom veći rizik od spleničnih i interstinalnih komplikacija	B
Otvorena donorska nefrektomija se treba izvesti ekstraparitonealnim pristupom preko subkostalne ili dorzalne lumbotomije	B
Laparoskopska donorska nefrektomija (trans ili retroperitonealno) treba da se izvodi od strane iskusnih lekara	B
Robot asistirana donorska nefrektomija smanjuje ishemiju u poređenju sa klasičnom laparoskopijom	B

Recipijent bubrega

Neophodan je pažljiv preoperativni pregled svih kandidata za transplantaciju kako bi se poboljšalo preživljavanje u periodu nakon intervencije. Potrebno je ove preglede redovno ponavljati.

Terapija pre transplantacije

Preporuke	GR
Kod abnormalnog uro-genitalnog trakta neophodno je veoma pažljivo ispitivanje, uraditi urodinamska ispitivanja kao ključnu pretragu	B/C
Ako su medikamentozna terapija ili intermitentna kateterizacija nemogući, urinarna diverzija je neophodna sa korišćenjem pauča koji se kaketerizuje, kondiuta, cistoplastike	B/C
Potrebno je odstraniti bubrege sa autozomno dominantnom policističnom bolešću ukoliko nema dovoljno mesta za transplantat ili postoje komplikacije (hronična infekcija bubrega ili bubrezi sa suspektim tumorom)	B/C

Ostale preporuke za recipijenta

Preporuke	GR
Aktivni malignitet je kontraindikacija obzirom da imunosupresija može da pogorša malignitet i ugrozi život pacijenta	B
Pacijenti sa malignitetom treba da budu lečeni. Vreme između transplantacije i nastanka maligniteta varira i zavisi od TNM stadijuma, gradusa tumora, starosti i opšteg stanja pacijenta	B
Aktivna infekcija se može pogoršati nakon transplantacije i ugroziti život pacijenta	B
Neophodan je skrining na viruse i bakterije kod svih kandidata za transplantaciju (uključujući na HBV, HCV, HIV, CMV, TBC)	
Pacijenti sa istorijom ili simptomima infekcije moraju da budu pregledani od strane različitih specijalista u odnosu na lokalizaciju infekcije	B
Re-evaluacija zdravstvenog stanja recipijenta sa ozbiljnim morbiditetom može biti neophodna	C
U pre-transplantacijom ispitivanju potrebno je isključiti bolesti srca, presvega koronarnu bolest. Treba uraditi revaskularizaciju pre transplantacije	B
Periferna arterijska bolest je česta kod uremičnih pacijenata. Posebno pažnju treba obratiti na ilijačnu, perifernu i cerebrovaskularnu bolest na osnovu posebnih dijagnostičkih procedura	C

Pacijenti sa DM treba transplantirati. Oni zahtevaju adekvatnu preoperativnu pripremu	B
Gojaznost nije kontraindikacija za transplantaciju iako se preporučuje redukcija telesne težine	C
Pacijente sa rizikom od koagulopatije treba brižljivo evaluirati u cilju prevencije ranih postoperativnih tromboza	C
Bolesti poput: divertikuloze, holecistolitijaze, hiperparatiroidizma treba utvrditi i lečiti pre transplantacije	C
Godine starosti nisu kontraindikacija, ali recipijent mora da bude evaluiran u cilju procene koristi i rizika od intervencije	B
Recidiv osnovne renalne bolesti je čest, mada gubitak grafta usled recidiva nije česta pojava. Samo pojedine retke bolesti sa visokim stopom recidiva koje dovode do oštećenja grafta su kontraindikacije za transplantaciju. U tom smislu pacijenti sa rizikom od recidivantne bolesti treba dodatno da se posavetuju pre transplantacije	C

Poklapanje donora i recipijenta

Preporuke	GR
Određivanje ABO sistema krvnih grupa, HLA-A,-B i DR fenotipova svih kandidata koji čekaju transplantaciju	B
Kako bi se izbeglo hiper-akutno odbacivanje HRA, ukršteno mečovanje se mora uraditi pre transplantacije	B

Bubrege preminulih donora treba dati recipijentima sa najmanjim brojem HLA neslaganja. Lažno negativni rezultati tokom mečovanja mogu nastati naročito kod autoimunih oboljenja. Potencijalni recipijenti sa visokim procentom panel-reaktivnih antitela (%PRA) mogu dalje biti analizirani kako bi se potvrdio negativni rezultat „corss-match-a“. ABO mečovanje prevenira HRA, međutim napredak tehnike je obezbedio uspešnost transplantacije i kod ABO-inkompatibilnosti.

Imunosupresija nakon transplantacije bubrega

Trenutna standardna imunosupresija pruža odličan efekat i dobro se toleriše: „calcineurin“ inhibitor (CNI, ciklosporin ili takrolimus) + MMF (mycophenol mofetil)+ kortikosteroidi. Induktivna terapija se takođe primenjuje.

Preporuke za imunosupresivnu terapiju	GR
Profilaksa odbacivanja korišćenjem CNI trenutno predstavlja izbor	A
Izbor CNI (ciklosporin ili takrolimus) zavisi od imunološkog rizika, karakteristika recipijenta, istovremenih imunosupresiva, socio-ekonomskog statusa	A
Provera biohemijskih analiza tokom primene CNI je neophodna kako bi se preveniralo prekomerna imunosupresija ili hronični neželjeni efekti, nefrotoksičnost	A
Mikofenolati su trenutni standard. Standardna doza MMF u kombinaciji sa ciklosporinima je 1 g dva puta dnevno ili EC-MPS 720 mg dva puta dnevno	A
Kombinovana terapija Mikofenolata sa takrolimusom nije formalno odobrena. Početna doza MMF u kombinaciji sa takrolimusom je MMF 1g dva puta dnevno ili EC-MPS 720 mg dva puta dnevno	A
MPA monitoring se ne može preporučiti za sve pacijente s obzirom na nedostatak dokaza.	A
Azathioprin se može koristiti u populaciji sa niskim rizikom za inicijalnu imunosupresiju, naročito kod pacijenata koji su intolerantni na MPA	A
Nedostaju čvrsti dokazi kada je u pitanju primena azathioprina sa CNI i steroidima	A

Inicijalna terapija kortikosteroidima ostaje standard u perioperativnom i ranom postoperativnom periodu	A
Kako bi se smanjila neželjena dejstva steroidne terapije, steroidi se mogu ukinuti nakon 3–12 meseci kada se primenjuju u kombinaciji sa CNI i MPA.	A

Preporuke za drugu imunosupresivnu terapiju

mTOR inhibitori (sirolimus, everolimus)	GR
Akutno odbacivanje se može prevenirati mTOR u kombinaciji sa CNI. Smanjiti dozu CNI kako bi se smanjila nefrotoksičnost	A
Inicijalna terapija mTOR inhibitora i MPA sa steroidima bez CNI takođe može prevenirati akutno odbacivanje	A
Profilaktička hirurška procena se mora sprovesti kada se daju mTOR inhibitori u perioperativnom periodu zato što smanjuju zarastanje rane	A
mTOR inhibitori su alternativa CNI, u slučaju ozbiljnih neželjenih efekata	A
T-ćelijska imunosupresivna terapija	A
Potencijalno po život opasni neželjeni efekti: visoka incidencija ozbiljnih oportunističkih infekcija i maligniteta, posebno post-transplantacione limfoproliferativne bolesti	A
T-ćelijska imunosupresivna terapija ne poboljšava ukupan ishod	A

T-ćelijska imunosupresivna terapija ne treba rutinski da se koristi kod recipijenata sa niskim rizikom od odbacivanja transplantana	B
Pacijenti treba da budu obavešteni o povećanom riziku za nastanak infekcije i kancera	B
Antitela na IL-2 receptore	
Oni smanjuju stopu akutnog odbacivanja transplantana, onemogućavajući CNI i steroid poštednu terapiju	A
Nepostoje čvrsti dokazi koji opravdavaju ovu terapiju iako na to ukazuju pojedini klinički trajali	A

Komplikacije

Hiperakutno odbacivanje je retko i obično se dešava u toku par minuta ili sati od vaskularizacije mada se može desiti i nakon nedelju dana od transplantacije. Leči se odstranjivanjem grafta.

Akutno odbacivanje alografta se može svrstati u akutno celularno odbacivanje (ACR, posredovano T ćelijama) ili akutno humoralno odbacivanje (AHR, posredovano antitelima). Pacijente sa ACR treba odmah testirati na HLA IgG At reaktivno na graft. Steroidna bolus terapija se preporučuje kao primarni tretman. Kod ozbiljnih, ili na steroide rezistentnih odbacivanja, treba razmotriti intenziviranu imunosupresiju koja uključuje visoke doze steroida, konverziju na takrolimus i lekove za T ćelijsku supresiju. Lečenje AHR podrazumeva steroidnu bolus terapiju, konverziju na takrolimus, eliminaciju At i iv. terapiju

imunoglobulinima. Anti CD-20 (rituksimab) ili lekovi za T-ćelijsku supresiju mogu biti efikasni.

Hronična disfunkcija alografta se može desiti nakon više meseci ili godina. Potrebno je izvesti biospiju bubrega i odrediti donor specifična alo antitela ako se promene jave tokom praćenja nivoa kreatinina, klirensa kreatinina, krvnog pritiska, lipida, proteinurije. Ako se IF/TA dokaže treba započeti lečenje, npr. kontrola hipertenzije. Potrebno je promeniti terapiju u onu sa mTOR inhibitorima kod pacijenata sa trenutnom CNI terapijom i/ili sa histološkim znacima koji ukazuju na CNI toksičnost bez značajne proteinurije (<800 mg/dan). Alternativa je redukcija CNI u okviru MPA protekcije ili kod pacijenata sa hroničnim održavanjem, povećavanje CNI na račun MPA i steroida.

Posttransplantacioni kancer je čest uzrok smrti. Većina maligniteta pogađa kožu (40%) ili limfni sistem (11%). Treba savetovati pacijente sa karcinomom kože o preventivnim merama i treba obazrivo pratiti mlade pacijente koji primaju T-ćelijsku imunosupresivnu terapiju. Jednogodišnji skrining na kancer i komorbiditetne bolesti je neophodan.

Godišnji skrining

Svi pacijenti sa transplantatom se moraju pratiti na svakih 6–12 meseci do kraja života. Neophodno je praćenje bubrežne funkcije i neželjenih efekata imunosupresivne terapije na svakih 4–8 nedelja.