Opieka potransplantacyjna u biorcy przeszczepu nerki

Klinika Medycyny Transplantacyjnej, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych

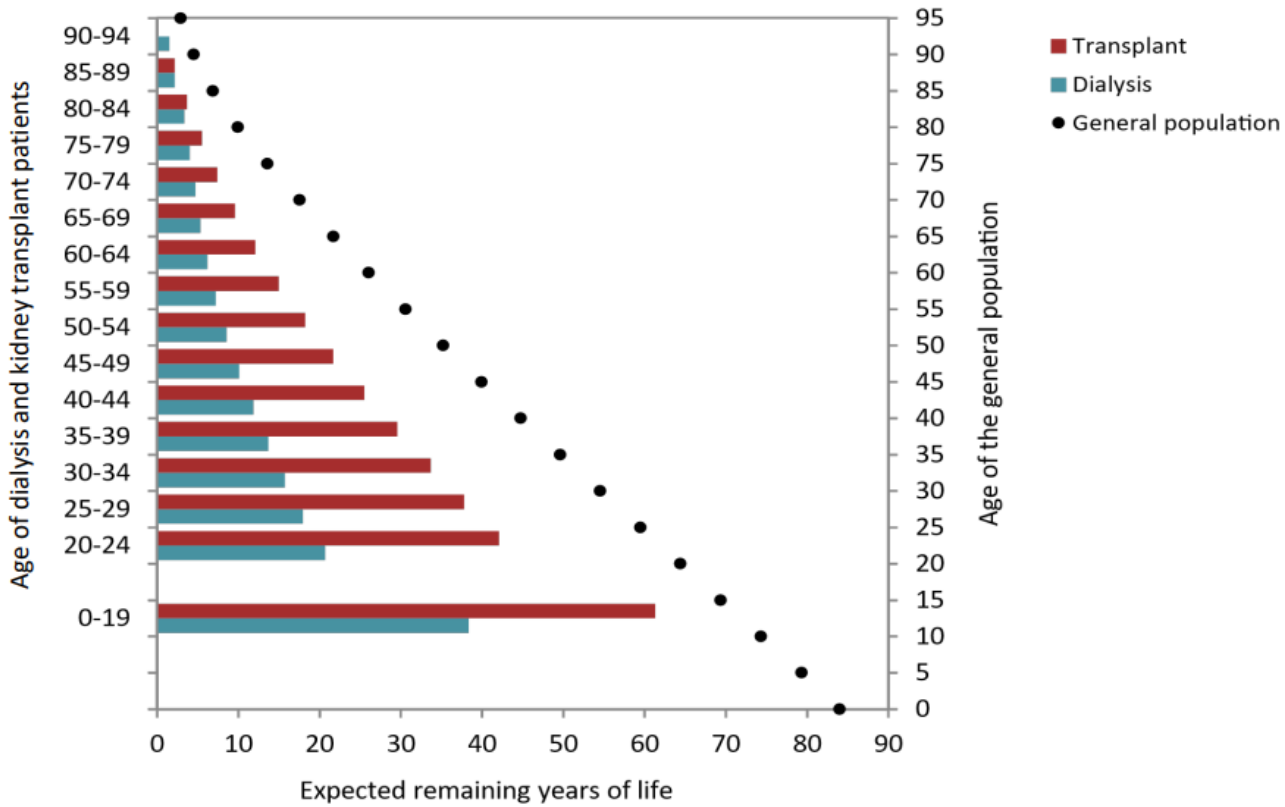
Przeszczepienie nerki

- Przeszczepienie nerki jest metodą z wyboru leczenia nerkozastępczego
  - przedłuża życie
  - poprawia jego jakość
  - w przewlekłej opiece jest tańsze niż dializoterapia
- Wyniki przeszczepienia od żywego dawcy są lepsze niż od zmarłego
- Wyniki przeszczepienia wyprzedzającego są lepsze niż u osób dializowanych
- Optymalne postępowanie- przeszczepienie wyprzedzające od żywego dawcy
- Wskazaniem do przeszczepienia nerki jest schyłkowa niewydolność nerek własnych

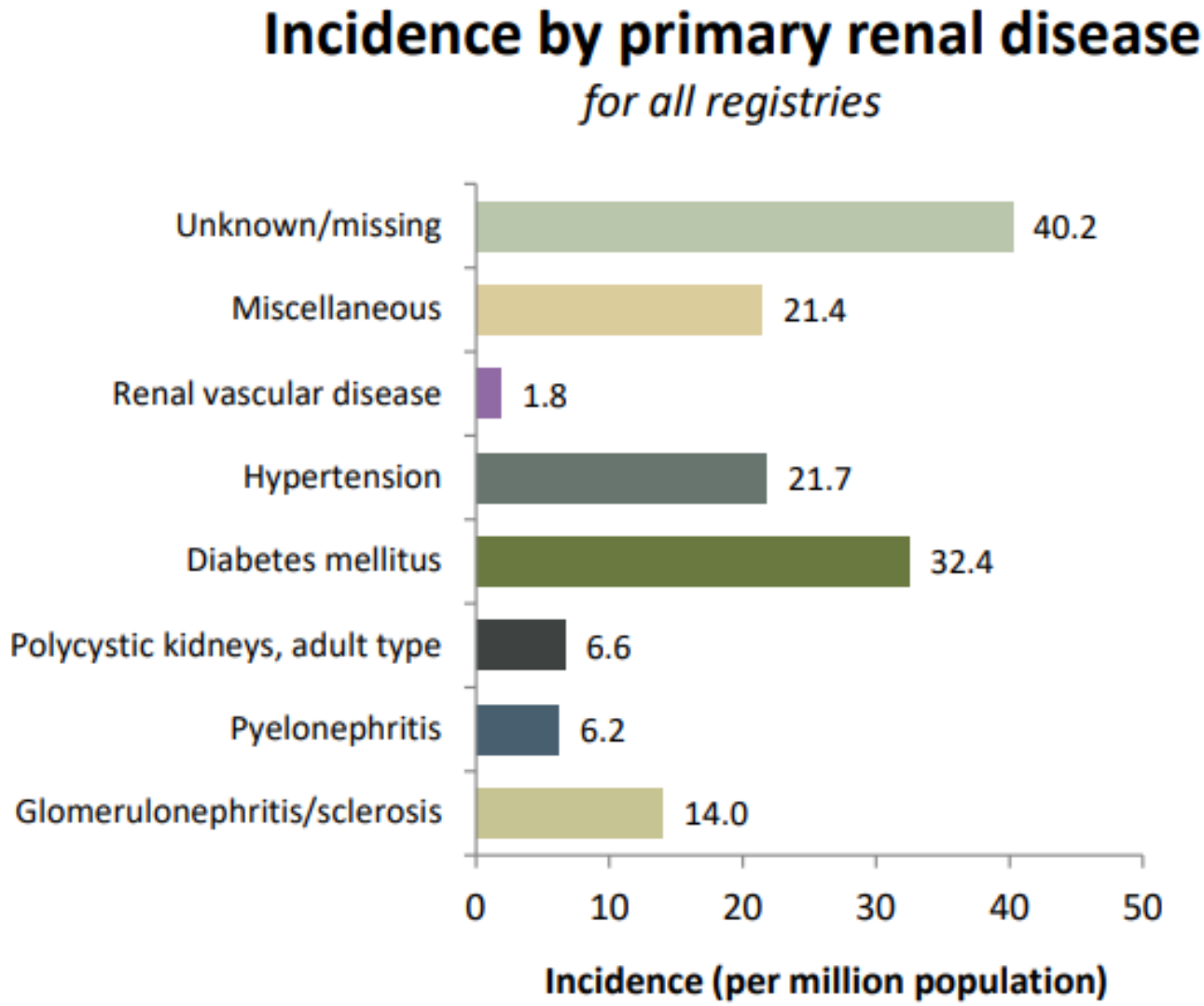
Expected remaining lifetime

prevalent patients (2017-2021)

Expected remaining years of life of the general population and of prevalent dialysis and kidney transplant patients

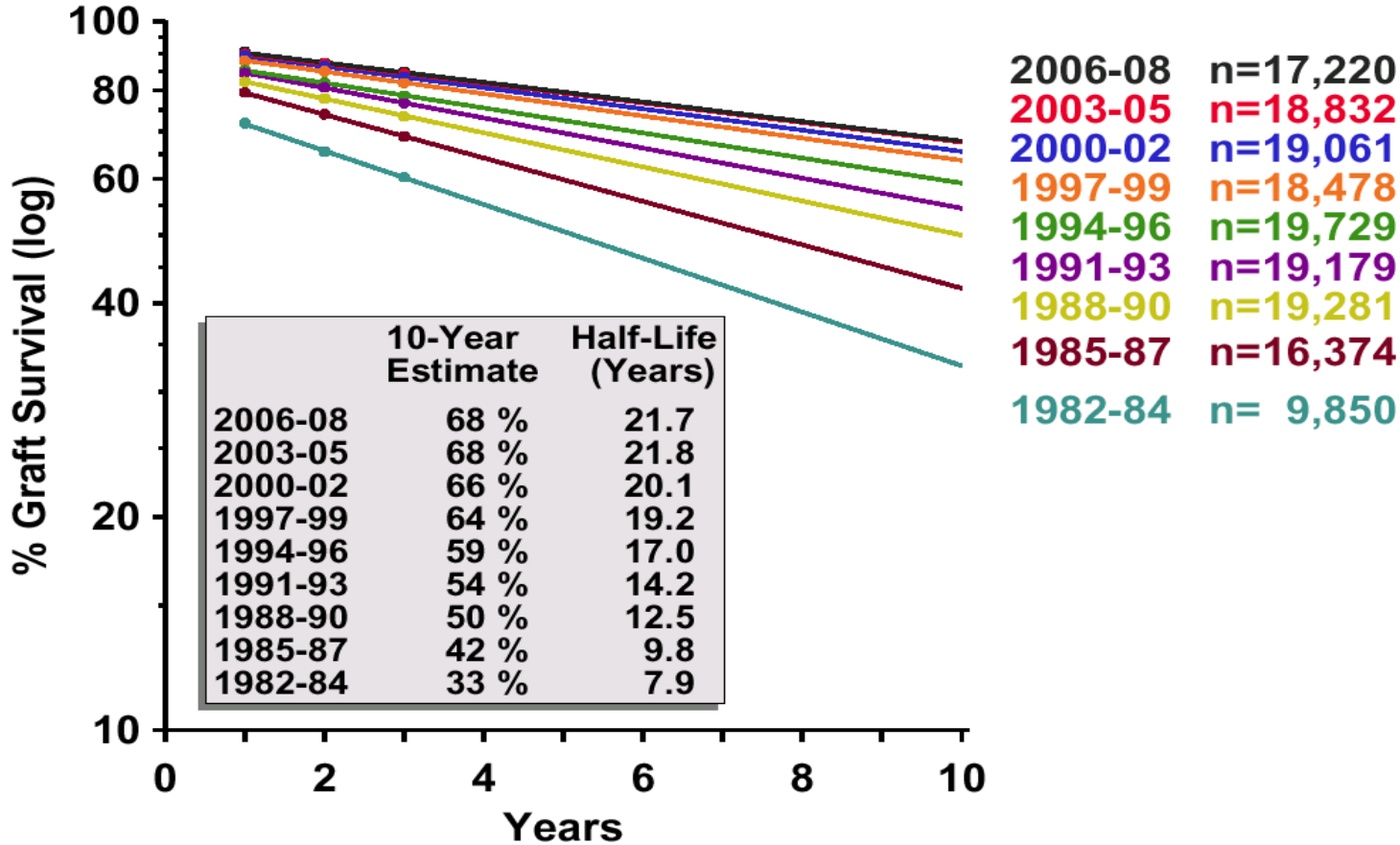


Główne przyczyny schyłkowej niewydolności nerek wśród chorych poddawanych zabiegowi transplantacji nerki w Europie



Transplant Year

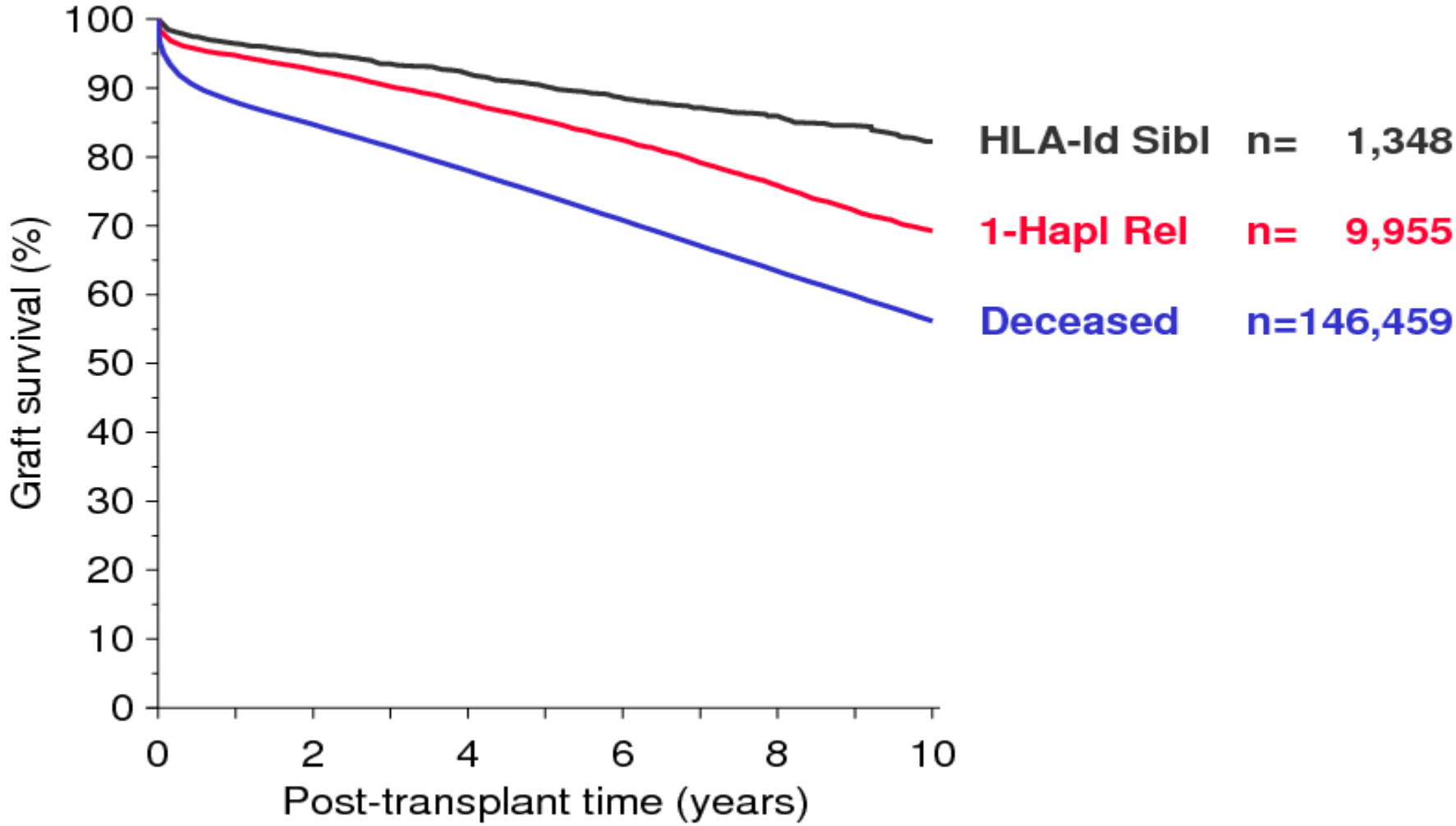
Deceased Donor, First Kidney Transplants
Europe



	10-Year Estimate	Half-Life (Years)
2006-08	68 %	21.7
2003-05	68 %	21.8
2000-02	66 %	20.1
1997-99	64 %	19.2
1994-96	59 %	17.0
1991-93	54 %	14.2
1988-90	50 %	12.5
1985-87	42 %	9.8
1982-84	33 %	7.9

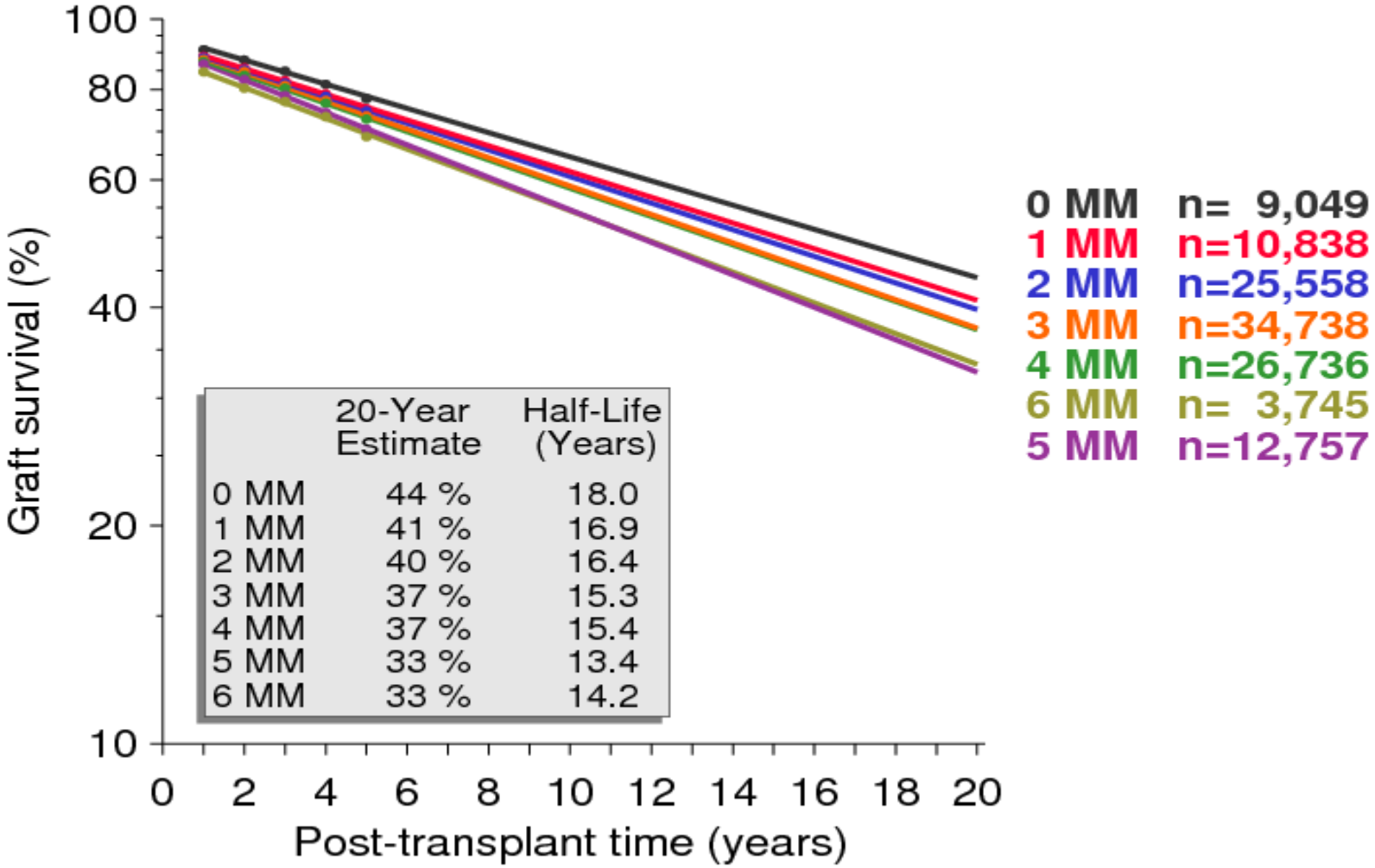
Donor Relationship

First Kidney Transplants 1990-2013
Europe



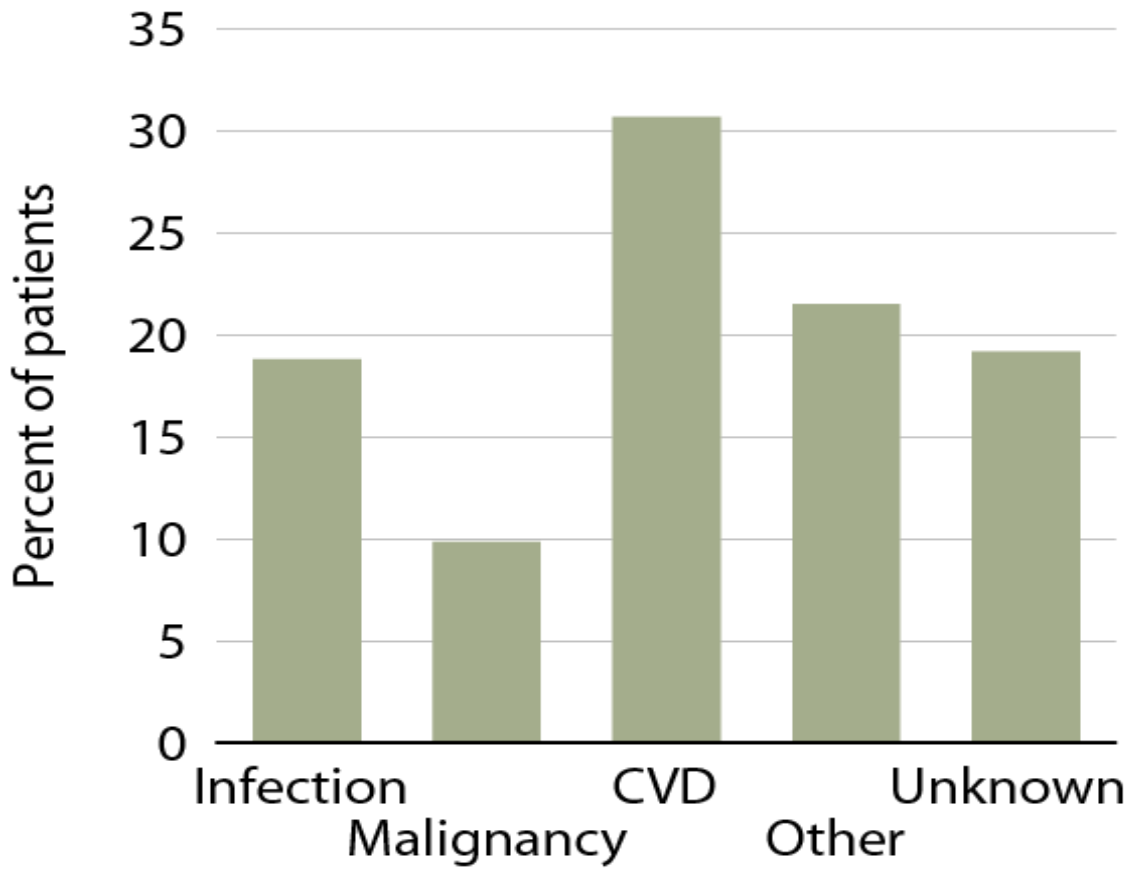
HLA-A+B+DR Mismatches

Deceased Donor, First Kidney Transplants 1990-2013



	20-Year Estimate	Half-Life (Years)
0 MM	44 %	18.0
1 MM	41 %	16.9
2 MM	40 %	16.4
3 MM	37 %	15.3
4 MM	37 %	15.4
5 MM	33 %	13.4
6 MM	33 %	14.2

Causes of death with graft function



United States Renal Data System
2013 Annual Data Report

First-time, kidney-only transplant recipients, age 18 & older, 2007–2011, who died with functioning graft.

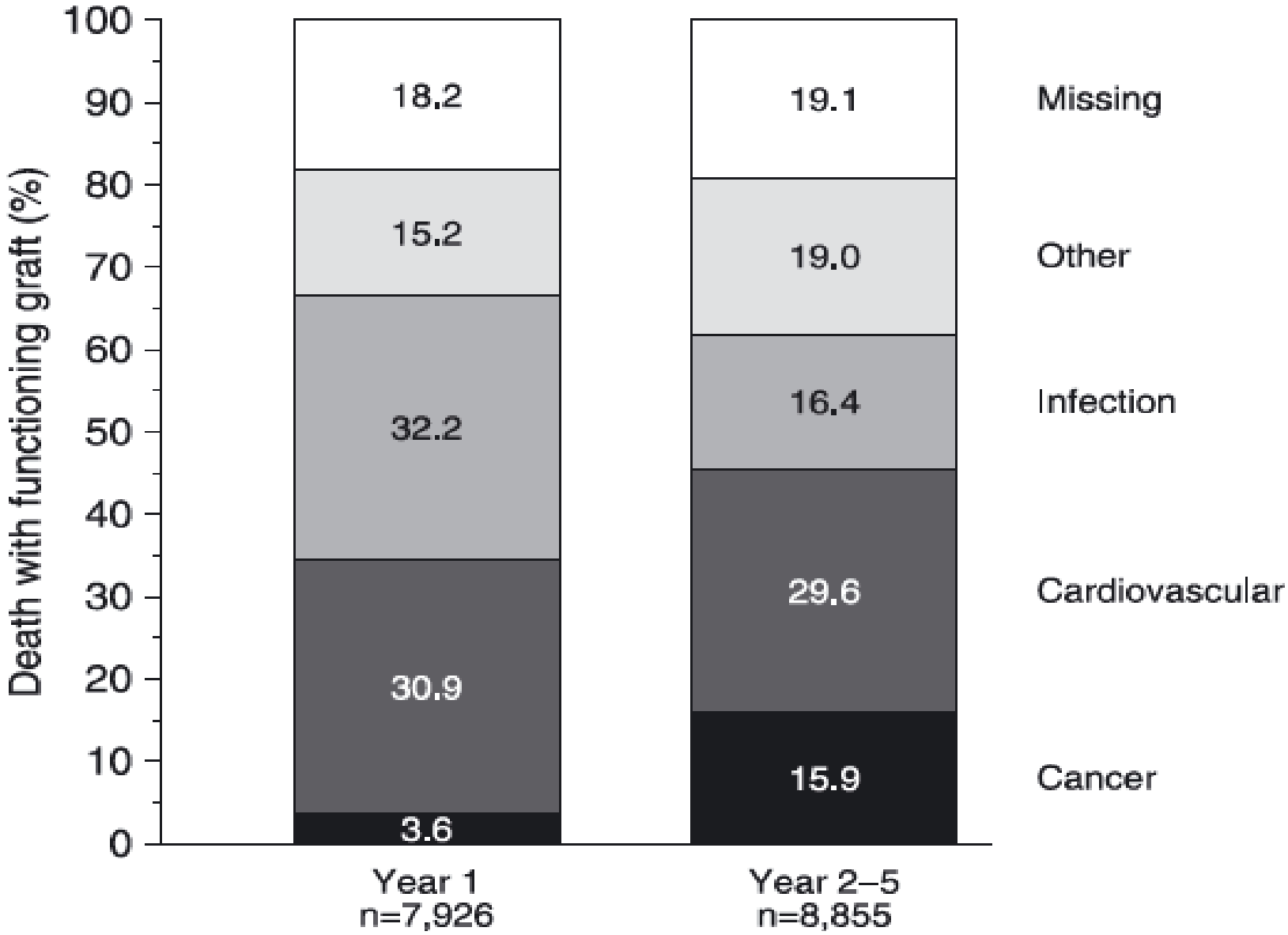


Figure 1: Cause of death with a functioning graft during year 1 and years 2–5 after kidney transplantation.

American Journal of Transplantation
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2012 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04226.x

Association of HLA Mismatch With Death With a Functioning Graft After Kidney Transplantation: A Collaborative Transplant Study Report

G. Opelz* and B. Döhler

*Department of Transplantation Immunology,
University of Heidelberg, Heidelberg, Germany
* Corresponding author: Gerhard Opelz,
gerhard.opelz@med.uni-heidelberg.de*

N=177 584

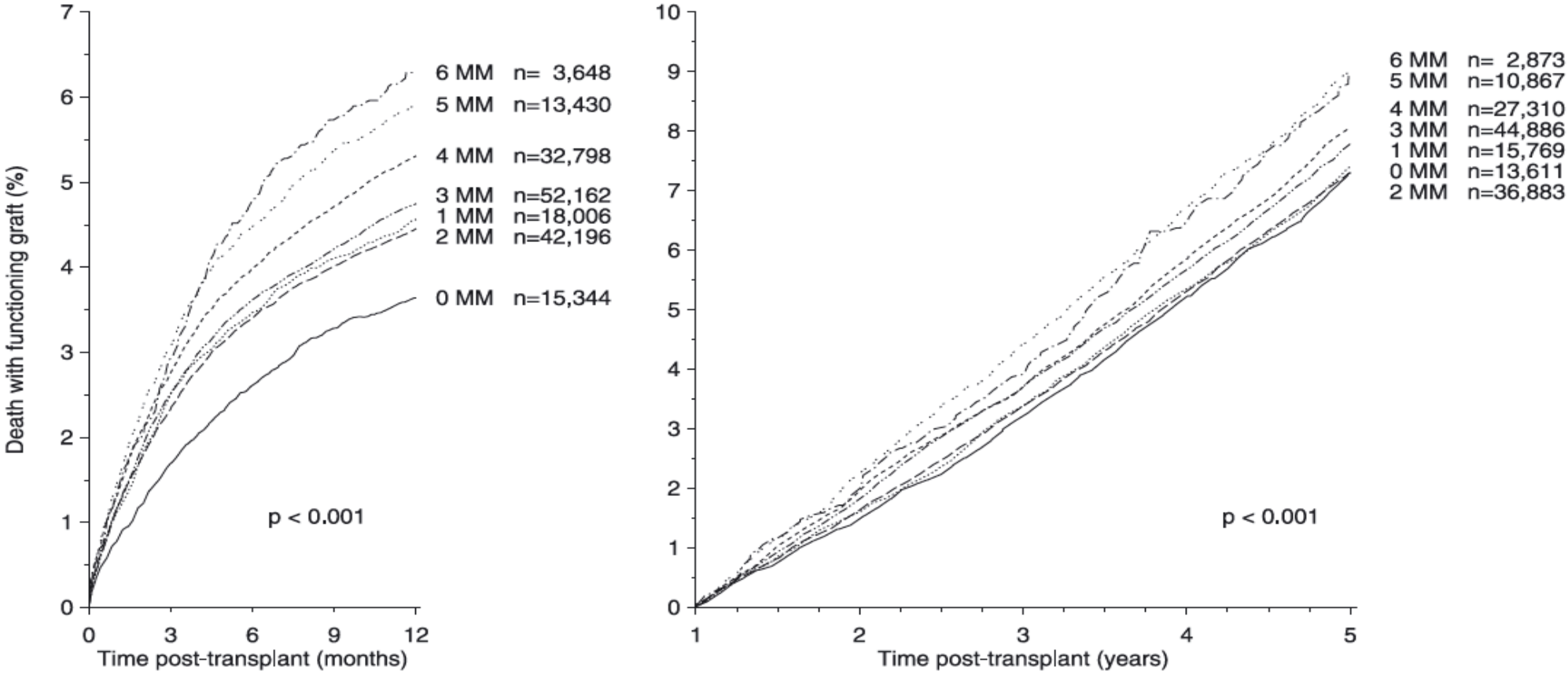


Figure 2: Cumulative rate of death with a functioning graft during year 1 and years 2–5 after kidney transplantation according to the number of HLA-A + B + DR mismatches.

Związek bardziej nasilony w 1-ym roku ale nadal istotny 2-5 lat

Opieka nad biorcą przeszczepu

Zachowanie czynności przeszczepu- zapobieganie jego niewydolności

Poprawa przeżycia biorcy przeszczepu i jakości życia

- Kwalifikacja biorcy
- Pobranie narządu, prezerwacja, zapobieganie uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnemu
- Optymalizacja i indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego
  - Monitorowanie stężeń leków immunosupresyjnych
- Monitorowanie czynności przeszczepu
- Wykrywanie i leczenie powikłań
- Edukacja pacjenta

Czynność nerki przeszczepionej

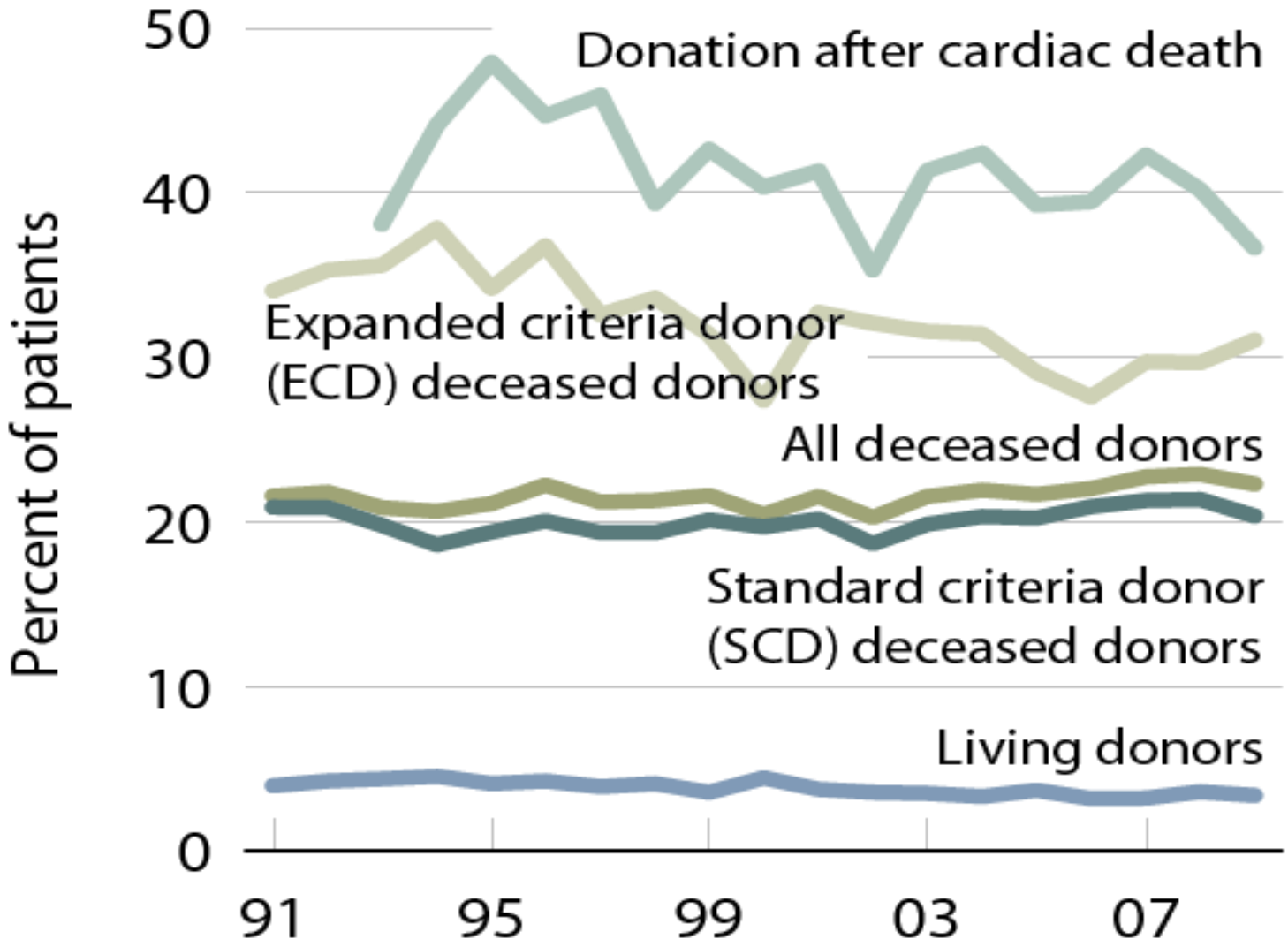
Czynniki wpływające na czynność przeszczepu nerkowego

- **Wczesna czynność przeszczepu**
  - **Opóźnione podjęcie funkcji DGF**
  - **Przeciwciała anty-HLA przed KTx**
  - **Charakterystyka dawcy, przyczyna zgonu dawcy**
  - **Efekt ośrodka**
- **Odległa czynność przeszczepu**
  - **Immunosupresja**
  - **Czynność nerki po 12 miesiącach**
  - **Epizody ostrego odrzucania**
  - **Niezgodności w HLA**
  - **Przeciwciała anty-HLA *de novo***
  - **Czas niedokrwienia CIT**
  - **Zakażenie CMV**
  - **Noncompliance**
- **Czynniki nieimmunologiczne**
  - **Nadciśnienie tętnicze**
  - **Hiperlipidemia**
  - **Hiperfiltracja**
  - **Palenie tytoniu**
  - **Otyłość**
  - **Białkomocz**

Pierwszy miesiąc po przeszczepieniu

- **Brak czynności przeszczepu, opóźniona funkcja**
- **Powikłania chirurgiczne**
- **Infekcje bakteryjne**
- **Odrzucanie**
- **Działania niepożądane leków**

Częstość występowania opóźnionego podjęcia czynności przez przeszczep (DGF) zależnie od źródła narządu



Dializa przed i po zabiegu

- Dializa przed operacją 2-3 h, z unikaniem odwodnienia
- Po operacji dializa 2-3 h, bez ultrafiltracji
- Jeśli przed transplantacją pacjent był leczony dializą otrzewnową istnieje ryzyko przecieku płynu lub zapalenia otrzewnej, preferowana jest wtedy hemodializa przy użyciu ostrego cewnika

Ból w okolicy nerki przeszczepionej

W razie wystąpienia bólu w okolicy nerki przeszczepionej, a zwłaszcza zmiany charakteru lub natężenia należy rozważyć:

- **krwiak okołonerkowy**
- **przeciek moczu**
- **zbiornik chłonki**
- **ostre odrzucanie – bardzo rzadko!**

Dobór leków

- Przechodzenie z postaci iv na per os
- Monitorowanie leków immunosupresyjnych
- Dobór innych leków
  - Hipotensyjne
- Diuretyki
- Przeciwbólowe
- Przeciw drobnoustrojom
- Profilaktyka krwawienia z p.pokarmowego

Działania niepożądane leków immunosupresyjnych

- Działania niepożądane częściej występują we wczesnym okresie po transplantacji, kiedy stosowane są wysokie dawki leków
- W każdej sytuacji działań niepożądanych leków należy obniżyć dawkę, w razie nieskuteczności zmienić schemat leczenia immunosupresyjnego
- Działanie toksyczne CsA lub Tac może być związane z interakcją leków metabolizowanych przy udziale cytochromu P450 (np. klarytromycyna, ketokonazol itd.)

Opóźniona funkcja przeszczepu (DGF) /Pierwotny brak czynności przeszczepu

- **Nieodwracalne przyczyny:** zakrzepica naczyniowa, ciężkie niedokrwienne uszkodzenie narządu lub nadostre odrzucanie
- **Odwracalne przyczyny:** ostra martwica cewek nerkowych (najczęściej), ostre odrzucanie, utrudnienie odpływu moczu (niedrożność cewnika, skrzepy w układzie kielichowo-miedniczkowym, zwężenia, ucisk przez krwiak, zbiornik chłonki), przeciek moczu lub przetoka moczowa, ostre bakteryjne śródmiąższowe zapalenie nerki, ostra nefrotoksyczność leków, HUS
- Wykonać USG doppler, badania biochemiczne

Dawca zmarły o rozszerzonych kryteriach ECD (*expanded criteria donor)- Polska 25%*

- **Dawca > 60 lat**

  lub
- **Dawca 50-59 lat i co najmniej 2 kryteria:**
  - **Wywiad nadciśnienia tętniczego**
  - **Ostatnie stężenie kreatyniny>1.5 mg%**
  - **Zgon z powodu udaru mózgu**

w/w kryteria dają o 70% większe ryzyko utraty przeszczepu w porównaniu z idealnym dawcą

W 2002 roku kryteria ECD zostały zaakceptowane prze UNOS

Port FK., Transplantation 2002

Ostra martwica cewek nerkowych (ATN)

- **ATN - konieczność dializy w pierwszym tygodniu lub brak poprawy czynności nerki w pierwszych dniach po transplantacji, 20-50% przeszczepów**
- **Czynniki ryzyka dawcy: starszy wiek, długotrwała hipotensja przed pobraniem narządów, długi czas niedokrwienia zimnego (>24h)**
- **Czynniki ryzyka biorcy: hipowolemia i hipotensja przed i po operacji, chorzy wysokoimmunizowani**
- **Ostre odrzucanie i nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny mogą nasilać ATN**
- **ATN, ostre odrzucanie i nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny mogą współistnieć ze sobą**
- **Różnicowanie jest możliwe tylko za pomocą badania histopatologicznego**

Czynność nerki – czego możemy oczekiwać

- **Czynność nerki najczęściej mierzona stężeniem kreatyniny w surowicy, lepiej eGFR (MDRD) ulega systematycznej poprawie.**
- **Stężenie kreatyniny w surowicy powinno wynosić poniżej 2.0 mg/dl, a przy dobrej czynności nerki < 1.5 mg/dl**
- **Każdy wzrost stężenia kreatyniny o 0.3 mg/dl i więcej w stosunku do stabilnej wartości wyjściowej należy traktować jako pogorszenie czynności przeszczepu**.

Monitorowanie czynności przeszczepu

- eGFR, stężenie kreatyniny w surowicy
- Białkomocz
- Biopsja: protokolarna lub ze wskazań
  - Ocena w MS i ME, IFL, C4d, SV40 inne
- Biomarkery?

Przyczyny pogorszenia czynności nerki przeszczepionej

Przednerkowe

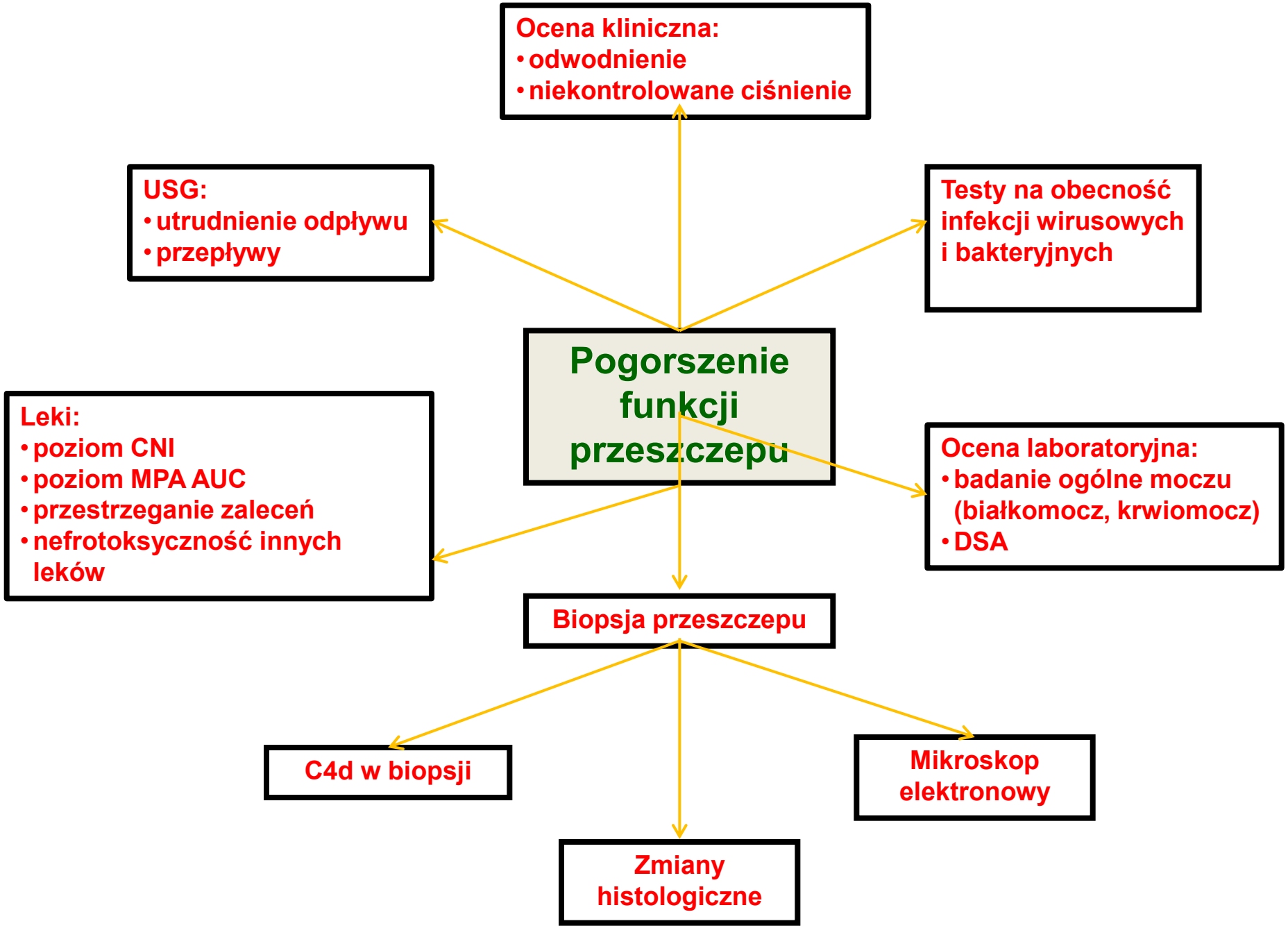
- Hipowolemia, niewydolność serca

Nerkowe

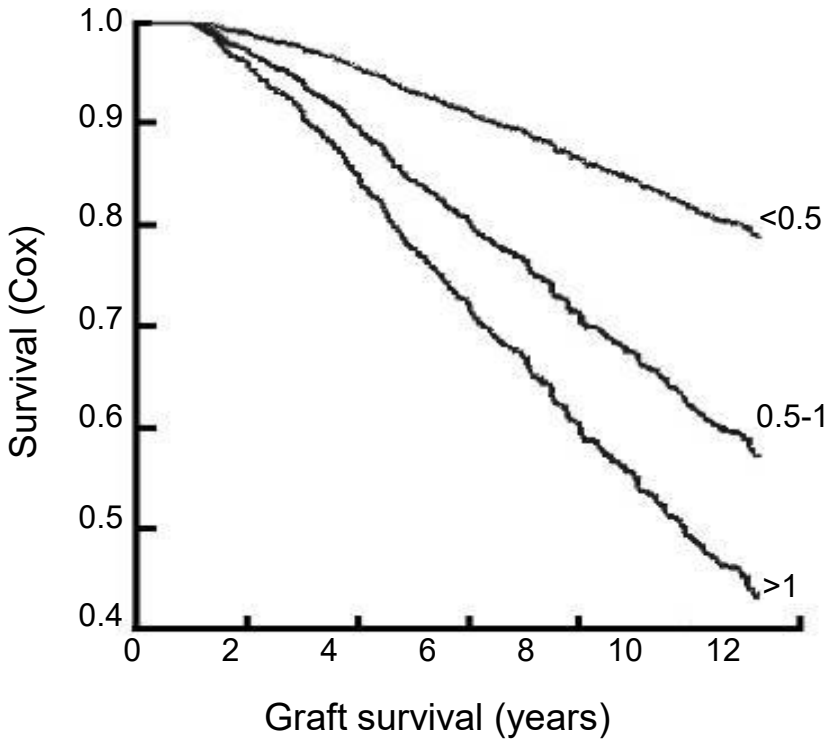
- Proces ostrego odrzucania
- Nawrót choroby podstawowej
- Przewlekłe odrzucanie
- Późne ostre odrzucanie
- Nefropatia BK
- Glomerulopatia *de novo* w nerce przeszczepionej
- Zakażenie układu moczowego
- Toksyczność leków

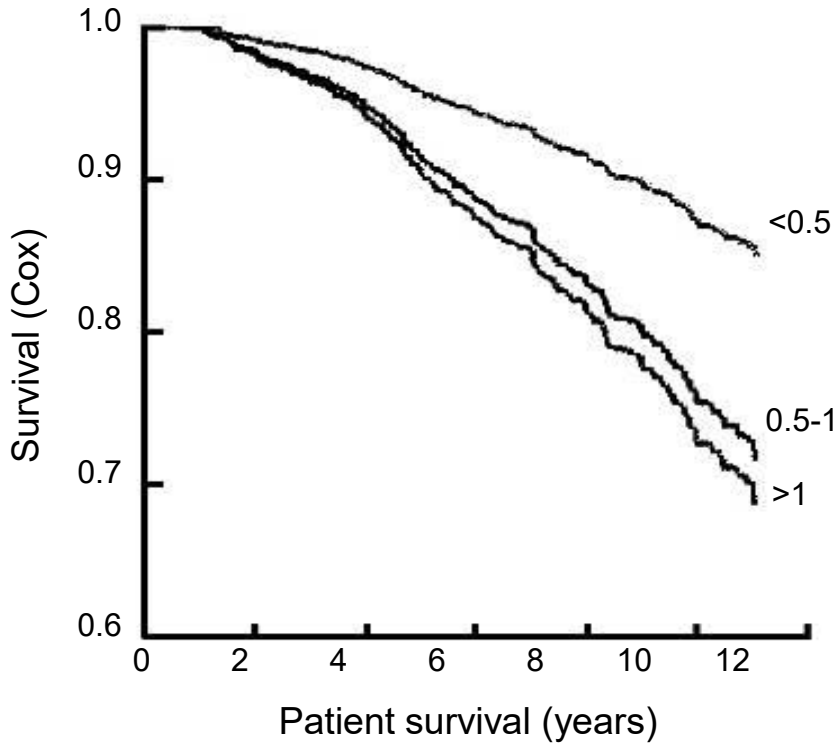
Pozanerkowe

- Utrudnienie odpływu moczu
- Zaburzenia unaczynienia tętniczego lub żylnego


Ocena kliniczna:
• odwodnienie
• niekontrolowane ciśnienie
USG:
• utrudnienie odpływu
• przepływy
Testy na obecność infekcji wirusowych i bakteryjnych
Pogorszenie funkcji przeszczepu
Leki:
• poziom CNI
• poziom MPA AUC
• przestrzeganie zaleceń
• nefrotoksyczność innych leków
Ocena laboratoryjna:
• badanie ogólne moczu (białkomocz, krwiomocz)
• DSA
Biopsja przeszczepu
C4d w biopsji
Mikroskop elektronowy
Zmiany histologiczne

Białkomocz czynnikiem rokowniczym





Fernandez-Fresnedo G et al. Nephrol Dial Transplant 2004.

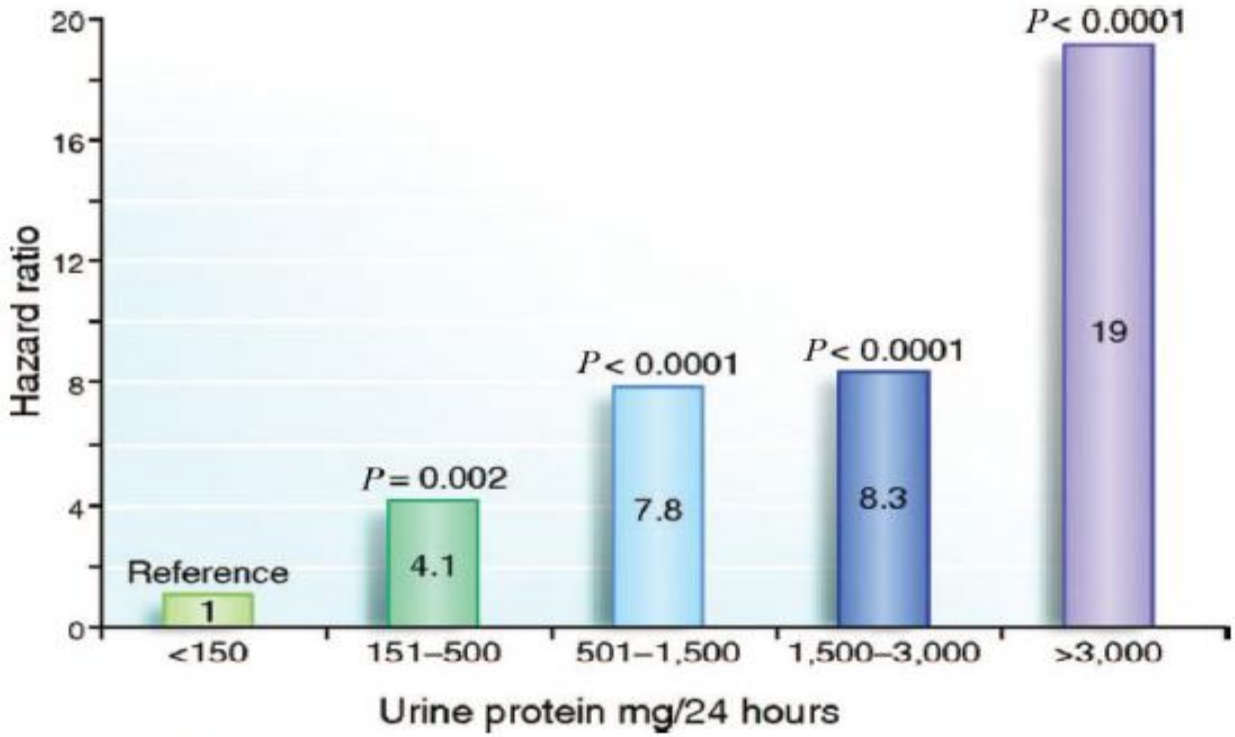


FIGURE 13. Relationship between increasing levels of proteinuria at 1 year posttransplant and subsequent graft survival. (Reproduced with permission from Amer H, Fidler ME, Myslak M, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007; 7: 2748.)

Chronic Renal Allograft Damage: Existing Challenges

Manuel Arias,[1] Daniel Serón,[2] Francesc Moreso,[2] Oriol Bestard,[3] and Manuel Praga[4]

TABLE 8. Pharmacologic and nonpharmacologic antiproteinuric measures

Pharmacologic	Nonpharmacologic
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	Blood pressure control <130/80 mm Hg
ARB	Reduced salt intake
	Reduced protein intake
Spironolactona-eplerenone	Weight loss
Thiazide diuretics	Cessation of smoking
Pentoxifylline	Exercise

Transplantation. 91(9S):S4-S25, May 15, 2011

Proces ostrego odrzucania

- Ostre odrzucanie przeszczepu jest reakcją immunologiczno-zapalną na alloantygeny dawcy.
- Proces odrzucania występuje najczęściej w ciągu pierwszych 3 miesięcy po TN
- Charakteryzuje się wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy o 25% w ciągu 1–2 dni, któremu rzadko towarzyszy spadek diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego.
- Decydujące znaczenie ma wynik badania histopatologicznego wycinka nerki.
- 70% przypadków jest to ostre odrzucanie komórkowe.
- Izolowane 5–7% ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał
- Ostre AMR najczęściej występuje jako komponent mieszanego odrzucania komórkowo-humoralnego (25%), rzadko jako uszkodzenie izolowane.

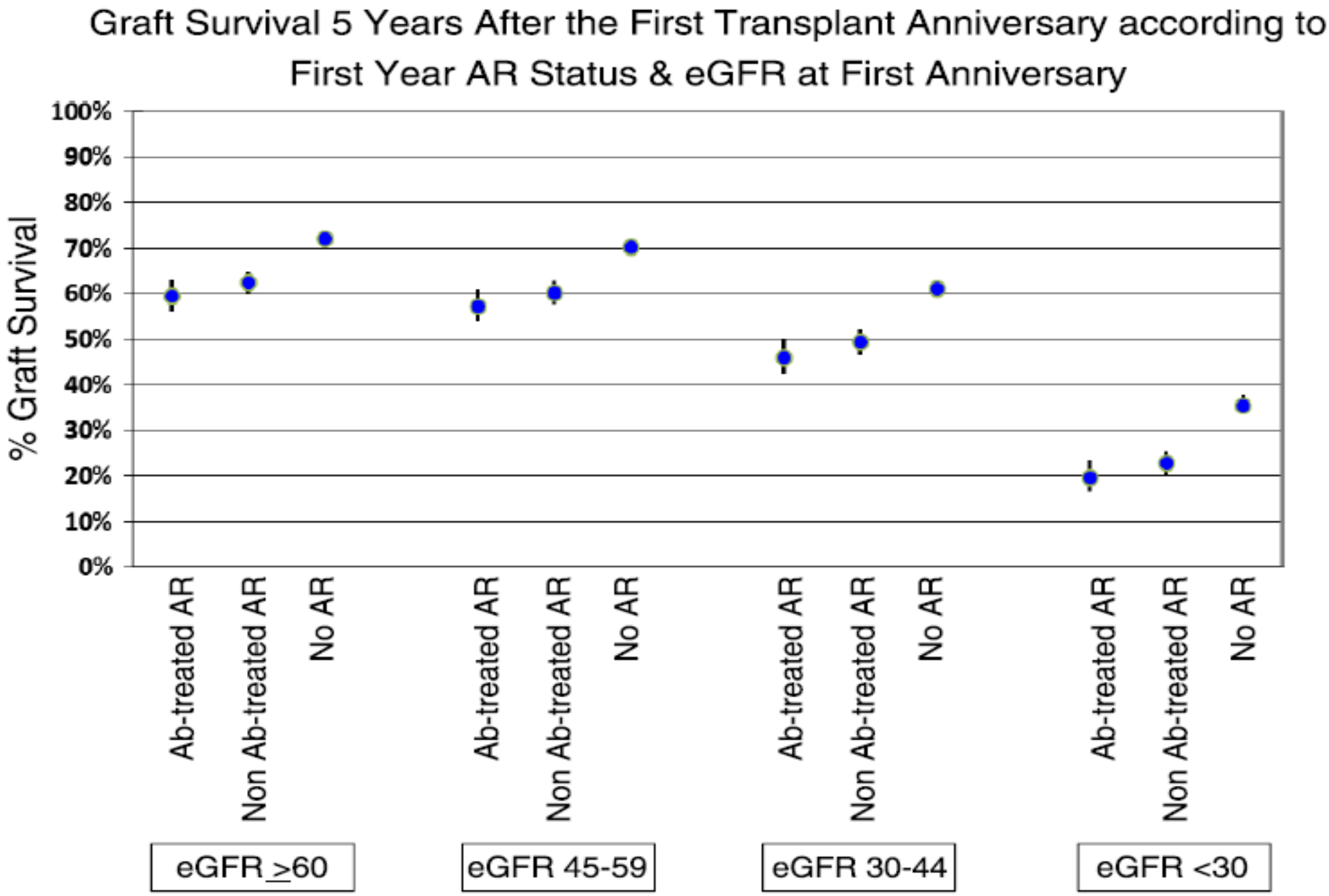
The Implications of Acute Rejection for Allograft Survival in Contemporary U.S. Kidney Transplantation

Krista L. Lentine,[1,5] Adrian Gheorghian,[1] David Axelrod,[2] Anu Kalsekar,[3] Gilbert L'italien,[3,4] and Mark A. Schnitzler[1]

Transplantation • Volume 94, Number 4, August 27, 2012

N=48 179

AR występujące później po KTx większe ryzyko utraty przeszczepu


Graft Survival 5 Years After the First Transplant Anniversary according to First Year AR Status & eGFR at First Anniversary
% Graft Survival
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Ab-treated AR
Non Ab-treated AR
No AR
Ab-treated AR
Non Ab-treated AR
No AR
Ab-treated AR
Non Ab-treated AR
No AR
Ab-treated AR
Non Ab-treated AR
No AR
eGFR ≥60
eGFR 45-59
eGFR 30-44
eGFR <30

Późne ostre odrzucanie

- Jest wynikiem niedostatecznej immunosupresji, najczęściej występuje pomiędzy 1 a 2 rokiem po TN, u osób przyjmujących nieregularnie leki immunosupresyjne.
- Częstość rozpoznań klinicznych 1%,
- subkliniczne późne ostre odrzucanie występuje w 12-28% przypadków biopsji protokolarnych.
- Gorsza odpowiedź na GS oraz zwiększone ryzyko rozwoju przewlekłego AMR i utraty przeszczepu.

TMA po transplantacji nerki

- **Czas wystąpienia: od kilku dni do wielu lat po transplantacji (najczęściej 3-6 miesięcy po KTx)**
- **Przebieg kliniczny bezobjawowy lub zespół hemolityczno-mocznicowy**
- **Częstość występowania TMA w nerce przeszczepionej 4-14%**

Nawrót TMA w nerce przeszczepionej

- **Mutacje genów układu dopełniacza lub czynników regulujących**
- **TMA związana z autoprzeciwciałami: anty-H, anty-ADAMTS13, przeciwciała antyfosfolipidowe, toczeń rumieniowaty układowy, skleroderma**

***De novo* TMA w nerce przeszczepionej**

- **Inhibitory kalcyneuryny**
- **Inhibitory mTOR**
- **Odrzucania zależne od przeciwciał (AMR)**
- **Zakażenia wirusowe (CMV, HCV, parvowirus B19)**
- **Inne- ciąża**

Utrata przeszczepu nerkowego

- Wczesna < 6 miesięcy
  - Powikłania techniczne, chirurgiczne
  - Ostre odrzucanie
  - Zła jakość narządu dawcy

Przeżycie roczne przeszczepu > 90%

- Późna utrata przeszczepu > 1 rok po transplantacji, rocznie utrata 3%-5%
  - Zgon z czynnym przeszczepem
  - Przewlekła dysfunkcja przeszczepu
  - Nawrót choroby podstawowej
- 20%-40% pacjentów na listach oczekuje na kolejną transplantację

National Kidney Foundation

American Journal of Kidney Diseases

Volume 57, Issue 3, March 2011, Pages 466–475

Original Investigation

The Relationship Between Kidney Function and Long-term Graft Survival After Kidney Transplant

Bertram L. Kasiske, MD[1, 2], Ajay K. Israni, MD, MS[1, 2], Jon J. Snyder, PhD, MS[1], Melissa A. Skeans, MS[1], Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators

[1] Chronic Disease Research Group, Minneapolis Medical Research Foundation, Minneapolis, MN

[2] Department of Medicine, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN

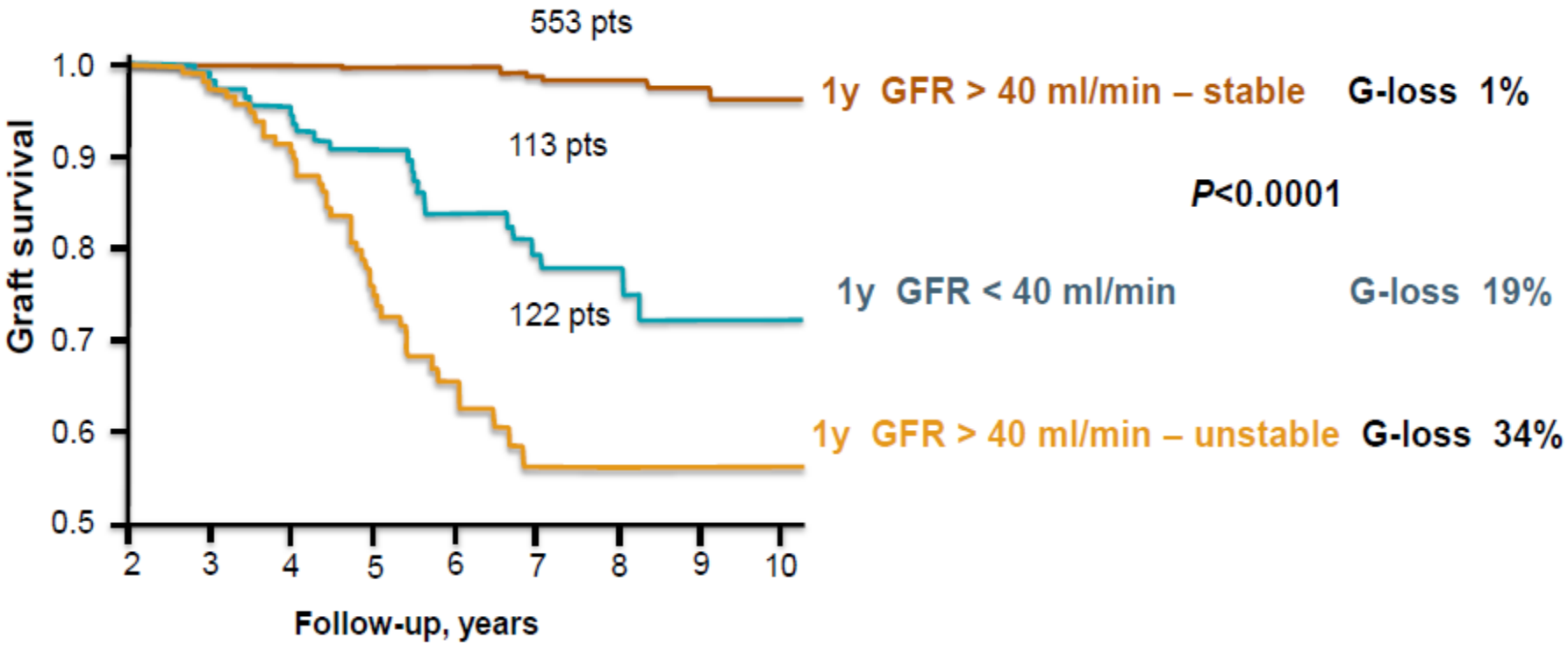
http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.054, How to Cite or Link Using DOI

Table 3. Relationship Between CKD Stage at 12 Months Posttransplant and Subsequent Graft and Patient Survival

CKD Stage (eGFR)	%[a]	HR (95% CI); *P*		
		Graft Failure	Death-Censored	Death With Function
1 (≥90 mL/min/1.73 m^2)	3	1.41 (1.13-1.75); 0.002	1.04 (0.73-1.48); 0.8	1.61 (1.22-2.14); <0.001
2 (60-89 mL/min/1.73 m^2)	24	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
3a (45-59 mL/min/1.73 m^2)	34	1.13 (1.02-1.25); 0.03	1.25 (1.08-1.44); 0.003	0.98 (0.84-1.13); 0.8
3b (30-44 mL/min/1.73 m^2)	29	1.53 (1.38-1.69); <0.001	2.01 (1.75-2.32); <0.001	1.07 (0.92-1.25); 0.4
4 (15-29 mL/min/1.73 m^2)	9	2.97 (2.63-3.35); <0.001	4.63 (3.95-5.44); <0.001	1.58 (1.30-1.91); <0.001
5 (<15 mL/min/1.73 m^2)	1	14.11 (11.35-17.54); <0.001	26.69 (20.85-34.18); <0.001	2.80 (1.51-5.17); 0.001

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HR, hazard ratio.
[a]Percentage of the study population at each CKD stage.

Graft failure rate was higher among the high-eGFR progressors than the low eGFR group (34% vs 19%, *P*<0.0021)



Excluded allografts that failed before 2.5 years posttransplant

Czynniki ryzyka progresji po 1 roku: kolejny przeszczep, płeć żeńska, niestosowanie rATG, białkomocz

Przyczyny dysfunkcji przeszczepu nerkowego

- **Przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał**
- **Ostre późne odrzucanie**
- **Śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej**
- **Nawrót glomerulopatii lub *de novo* kzn w nerce przeszczepionej**
- **Nefropatia BK, zakażenie wirusowe**
- **PTLD**
- **Toksyczność leków**

- **Przyczyny urologiczne**
- **Przyczyny naczyniowe (zwężenie tętnicy, TMA)**

Rozpoznanie dominującej przyczyny uszkodzenia przeszczepu umożliwia właściwe postępowanie terapeutyczne

Biopsja złotym standardem w diagnostyce uszkodzenia przeszczepu

Naturalny przebieg odrzucania zależnego od przeciwciał

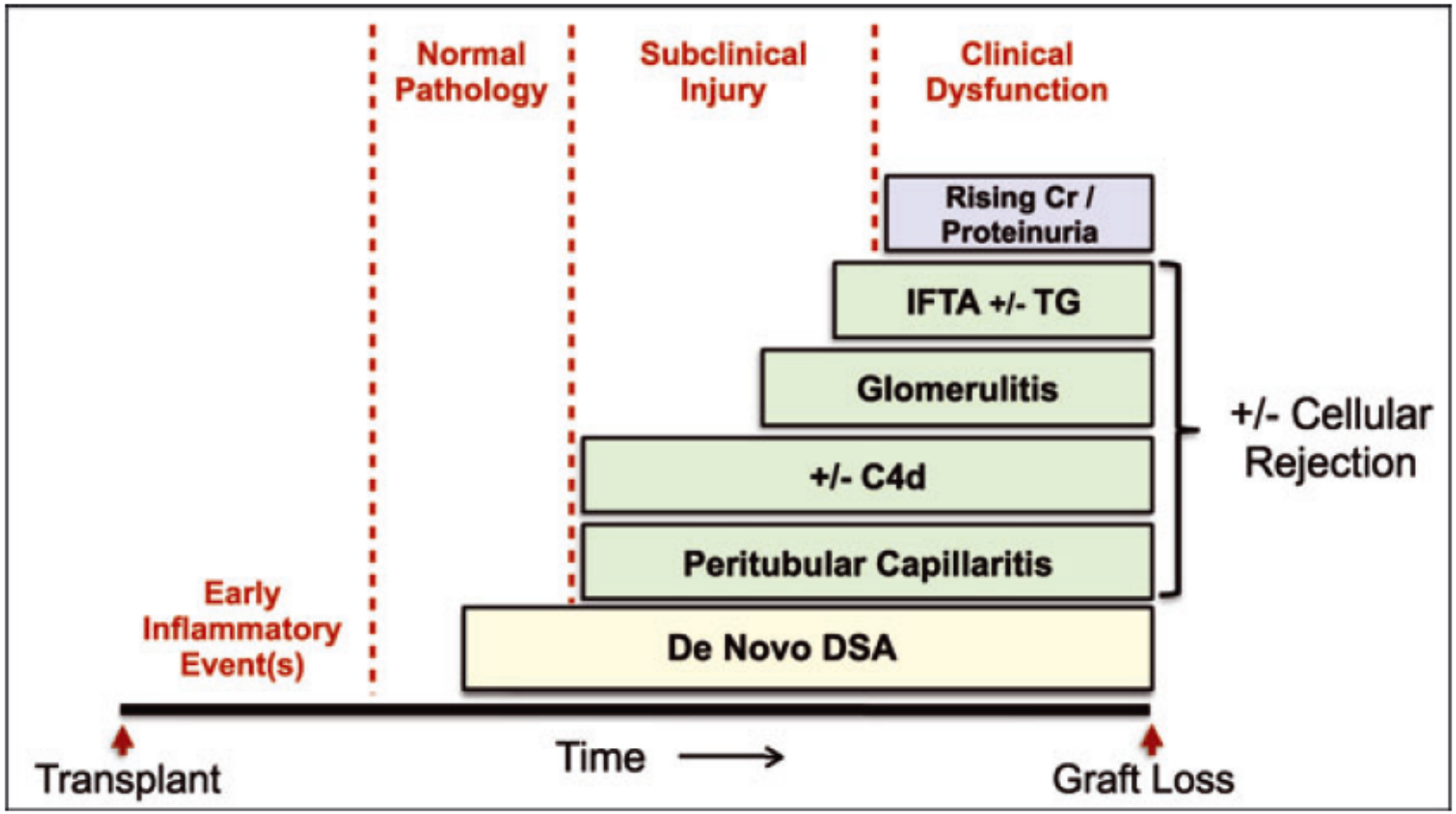


Figure 4: Proposed natural history of dnDSA. This figure shows a proposed model for patients developing *de novo* donor-specific antibodies as they evolve from transplantation to graft failure. IFTA, interstitial fibrosis and tubular atrophy; TG, transplant glomerulopathy. Adapted from Ref.

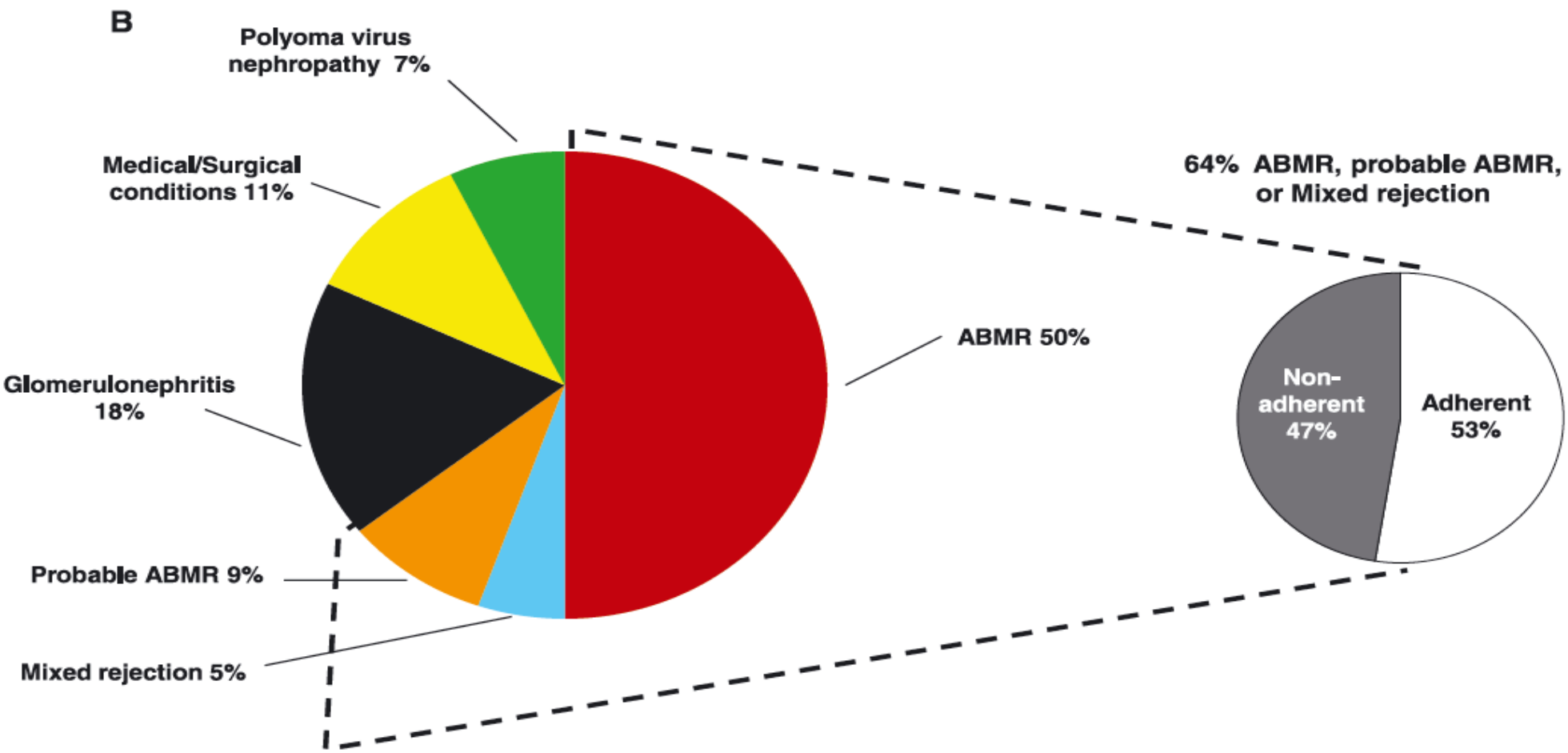
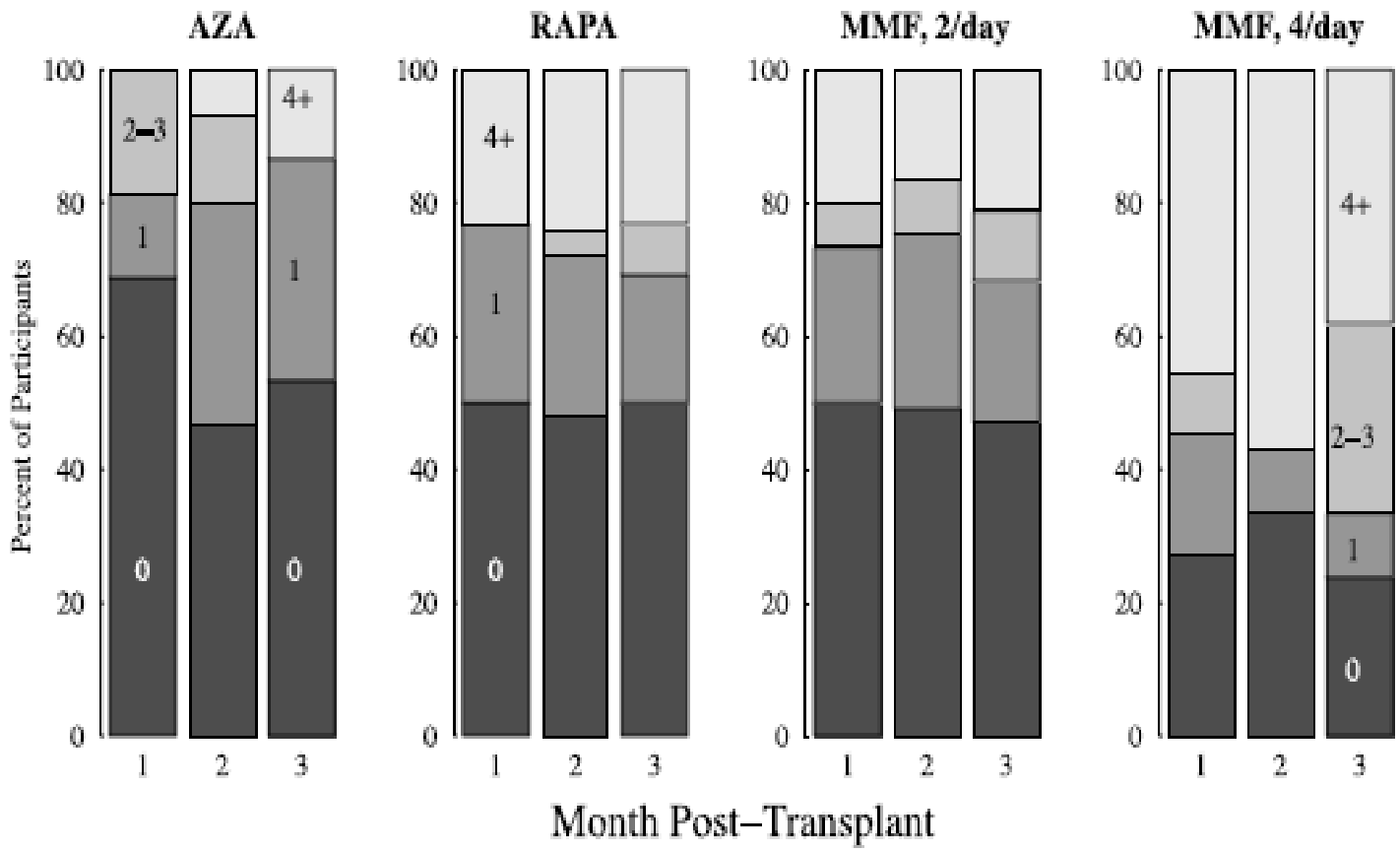


Figure 3: Attributed causes of graft failure in the biopsy-for-cause population. (A) Distribution of the attributed causes of failure (columns) according to the histological diagnosis in the last biopsy available per patient (rows). (B) Distribution of attributed causes of failure. Failures that could not be attributed due to missing clinical information are not represented (n = 4).

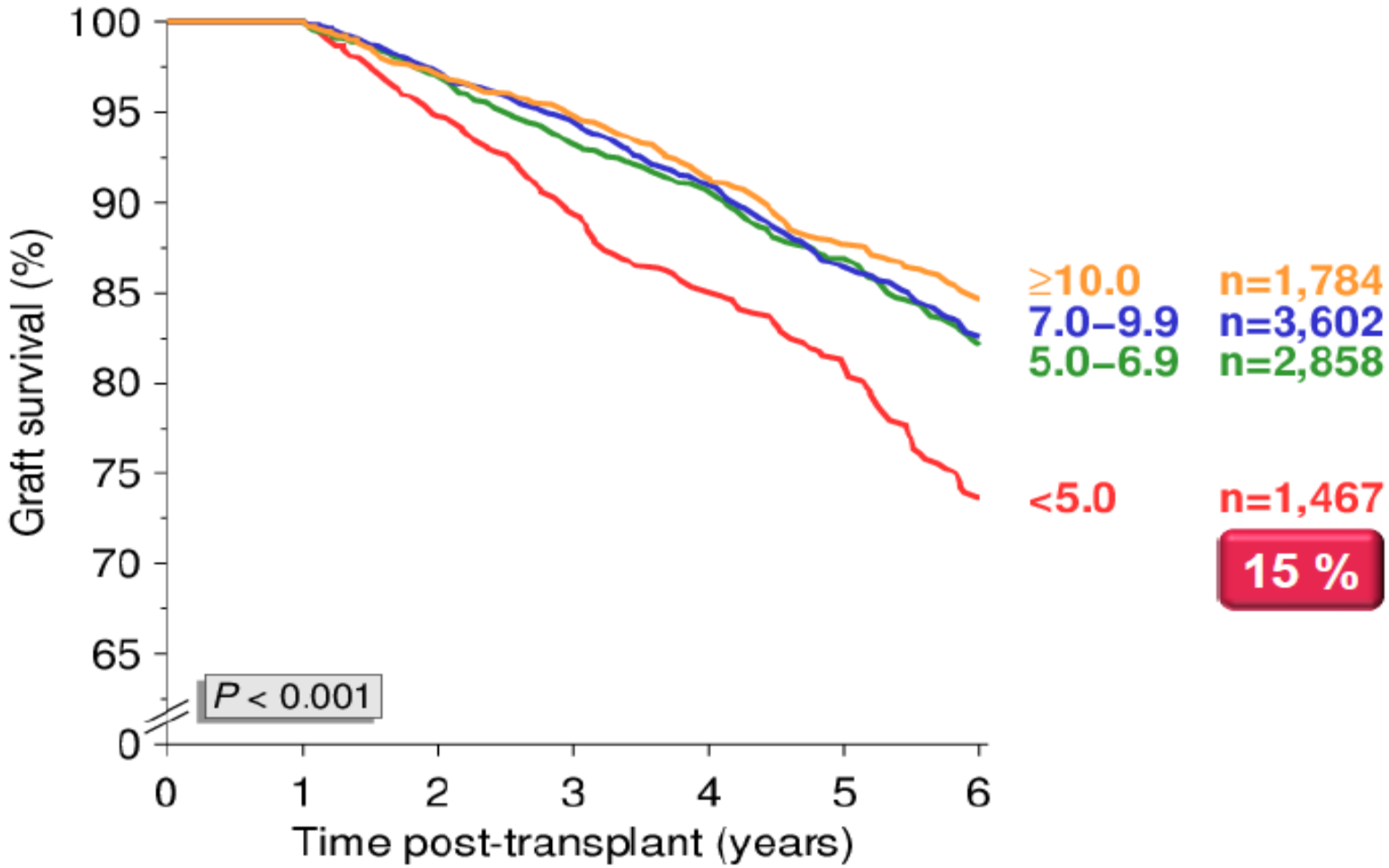


Przestrzeganie godzin przyjmowania i dawek leków immunosupresyjnych maleje wraz ze zwiększającą się liczbą dawek leku (84%, 91%, 93,5%)
Wczesna zmniejszająca się adherencja zaczyna się pomiędzy 1-2 miesiącem, wymaga rozpoznania i interwencji

Monitorowanie leczenia immunosupresyjnego

- Najczęściej terapia empiryczna
- Monitorowanie leczenia
  - TDM- terapeutyczne monitorowanie leku
    - EMIT, FPIA, TDx
    - HPLC
    - LC/MC
  - Farmakodynamika
  - Farmakogenetyka

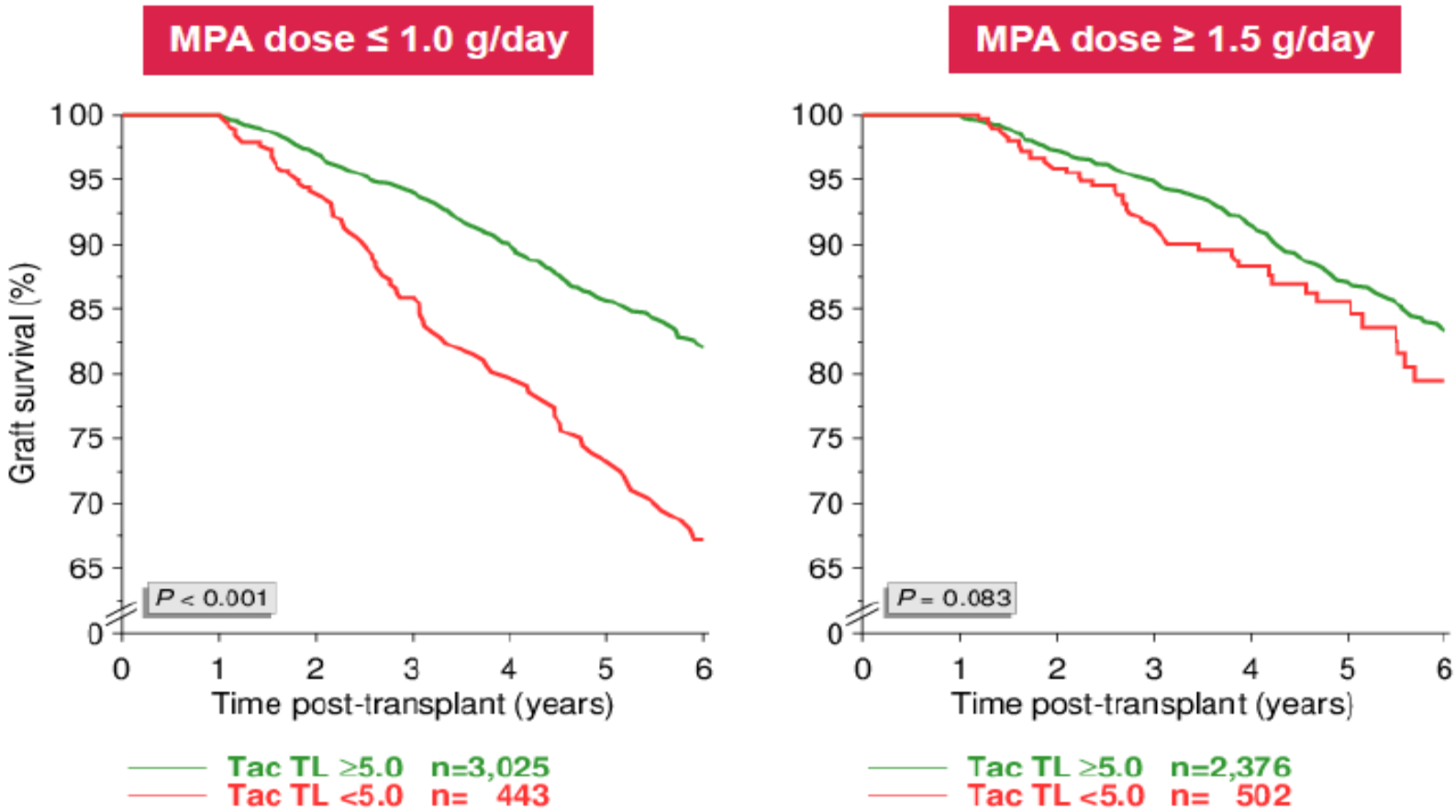
Trough level at year 1 (ng/ml)



CTS Collaborative Transplant Study

Personal communication, update to:
CTS Newsletter 1:2014

Trough level and MPA dose at year 1



Personal communication, update to:
CTS Newsletter 1:2014

Nawrót glomerulopatii w przeszczepionej nerce

- **Glomerulopatia potransplantacyjna: nawrót lub *de novo* lub o nie ustalonej etiologii**
- **Objawy kliniczne: białkomocz, krwinkomocz, nadciśnienie tętnicze, pogorszenie czynności nerki przeszczepionej**
- **Różnicowanie: przewlekłe odrzucanie (komórkowe, humoralne), IF/TA, inne przyczyny dysfunkcji przeszczepu**
- **Konieczna biopsja przeszczepu (IFL, ME)**
- **Biopsja protokolarna- wczesne rozpoznanie, wczesna interwencja**

Wpływ leczenia IS na utratę przeszczepu z powodu nawrotu PTGN

- **Żaden z leków immunosupresyjnych nie wpłynął (CsA, Tak, Pred, MMF, Aza, Sir) na ryzyko utraty przeszczepu z powodu PTGN**
- **Nie ma różnic pomiędzy CsA a Takrolimusem oraz MMF a Aza we wpływie na utratę przeszczepu**
- **Zmiana immunosupresji w trakcie obserwacji związana ze wzrostem ryzyka utraty przeszczepu z powodu nawrotu**
- **W wyborze schematu IS nie należy się kierować ryzykiem utraty przeszczepu z powodu nawrotu PTGN**

Mulay AV American Journal of Transplantation 2009;9:804-811

Wskazania do graftektomii

- Gorączka nieznanego pochodzenia
- Krwiomocz
- Białkomocz
- Powiększenie nerki i bolesność okolicy nerki
- Nawracające zakażenia układu moczowego
- Nadciśnienie tętnicze
- Przewlekły stan zapalny
- Oporność na leczenie ESA

Rutynowe badania biorcy nerki w przewlekłej opiece ambulatoryjnej.

Rodzaj badania	Pierwsze 12 miesięcy po TN	Po upływie roku od TN
Pomiar ciśnienia tętniczego, tętna, masy ciała	Każda wizyta	Każda wizyta
Stężenie kreatyniny, eGFR	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące
Badanie ogólne moczu, białkomocz	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące
Skład morfologiczny krwi pełny	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące
Glikemia na czczo	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące
Lipidogram	Co 6 miesięcy	Co 12 miesięcy
BKV, EBV, CMV DNA	Co 3 miesiące	
Wapń, fosfor	Co 3 miesiące	Co 6 miesięcy
Poziomy leków immunosupresyjnych	Co 1-2 miesiące	Co 3 miesiące
DSA	Co 3 miesiące	Co 12 miesięcy
USG nerki i narządów jamy brzusznej	Ze wskazań	Co 12 miesięcy
RTG klatki piersiowej	Ze wskazań	Co 12 miesięcy