

# Badania kliniczne w transplantologii narządów unaczynionych - podstawowe zagadnienia

Jacek Rubik

Poradnia Transplantacji Nerek

– Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka

# Sukcesy transplantologii



Rekordzistka Księgi Guinnessa – najmniejszy biorca przeszczepu wielonarządowego: wątroby, jelita, żołądka i trzustki w wieku 5,5 lat



Snowboardzista Chris Klug – brązowy medal na Olimpiadzie w 2002 Olympics – dwa lata po transplantacji wątroby



w 22 lat o transplantacji wątroby Heather Fisher wspięła się na Kilimanjaro



# Narty na Zdrowie 2013



# Źródła sukcesu

- Techniki chirurgiczne + sprzęt
- Typowanie tkankowe
- Przechowywanie narządu
- Farmakologia (antybiotyki, leki przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze)
- **Immunosupresja**
- Monitorowanie leczenia

# Zagadnienia

Statystyka przeszczepiania narządów w Polsce

Wskazania do przeszczepiania narządów - kwalifikacja biorcy do transplantacji

Kwalifikacja dawcy narządu – żywego i zmarłego

Alokacja narządów od dawców zmarłych – rola POLTRANSPLANTU

Aspekty techniczne: koordynacja pobrania, zabieg operacyjny

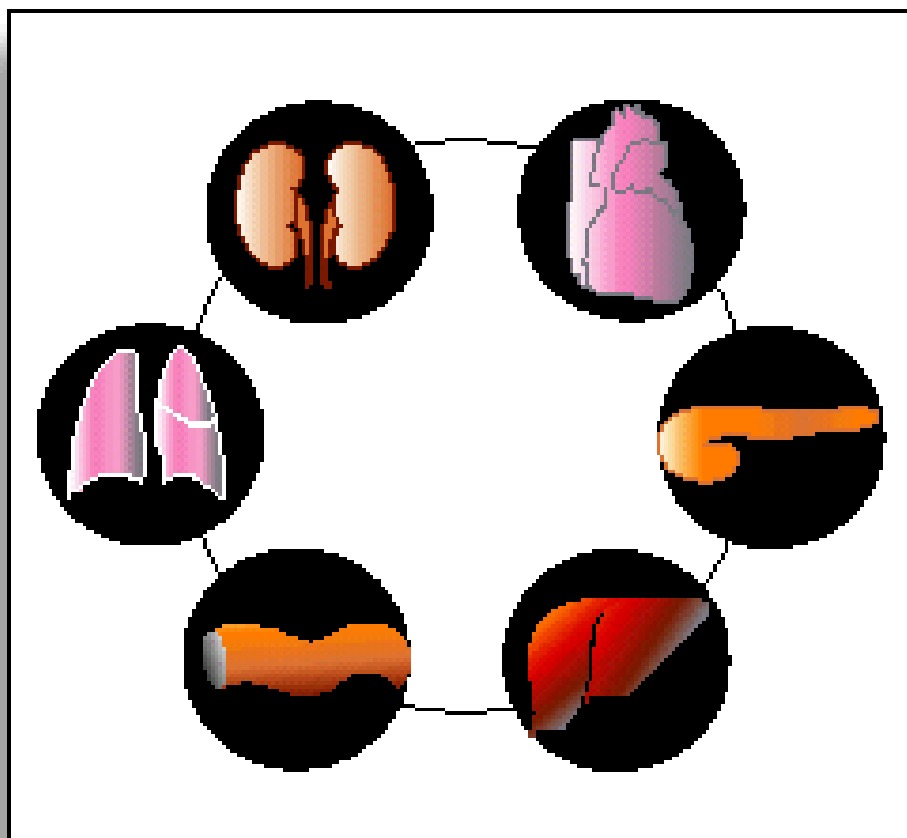
Powikłania po transplantacji narządów

Leczenie immunosupresyjne (schematy)

# Narządy unaczynione

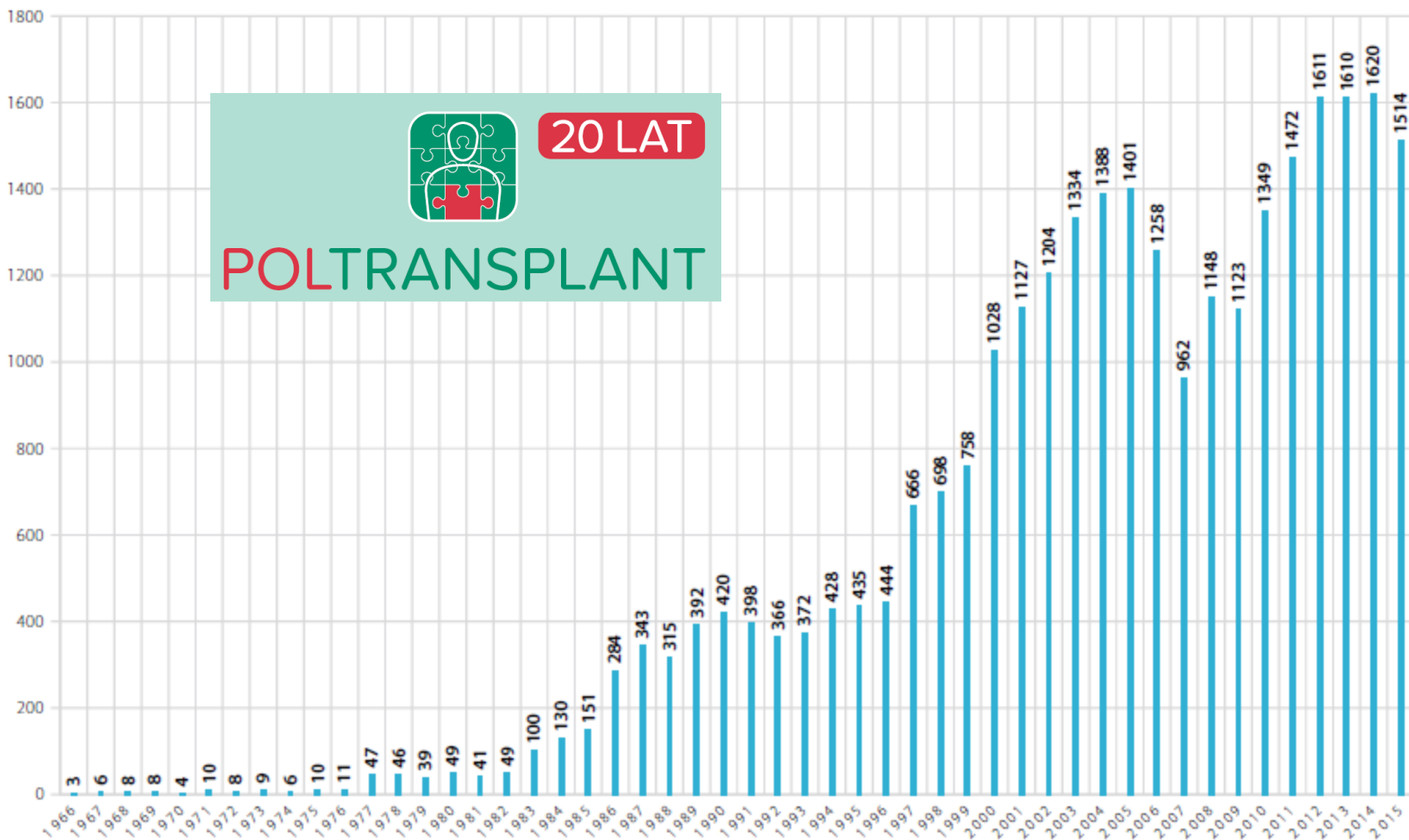
Nerki  
Wątroba  
Serce  
Trzustka  
Płuco  
Jelito

komórki  
macierzyste,  
tx ortostatyczne  
kończyny  
rogówki  
kał



# PRZESZCZEPIANIE NARZĄDÓW W POLSCE W LATACH 1966-2015

■ Liczba przeszczepionych narządów



**Tabela 26. Biorcy narządów pobranych ze zwłok i od żywych dawców w 2015 r.**

Rodzaj przeszczepienia	Liczba biorców
Nerka od osoby zmarłej	951
Nerka od żywego dawcy	60
Nerka jednocześnie z trzustką	29
Nerka jednocześnie z wątrobą	6
Wątroba od osoby zmarłej	304
Fragment wątroby od żywego dawcy	22
Trzustka	12
Serce	99
Pojedyncze płuco	12
Oba płuca	12
Krtąń	1
Łącznie	1508



# Wskazania do przeszczepienia narządu

**Przewlekła (nieodwracalna) niewydolność własnego narządu – długotrwałe zastąpienie jego funkcji**

**W ostrej niewydolności narządu możliwe czasowe (ograniczone w czasie) zastąpienie jego funkcji:**

**Nerki** – dializy (hemodializy, dializa otrzewnowa)

**Wątroba** – dializa albuminowa, plazmaferezy

**Serce** – wspomaganie czynności komór



Tak wygląda zastępcze serce Mateusza



# Przyczyny schyłkowej niewydolności nerek

- Pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek
- Glomerulopatie wtórne w przebiegu: toczenia rumieniowatego układowego, skrobiawicy i cukrzycy
- Naczyniopochodne stwardnienia nerek
- Śródmiąższowe niebakteryjne zapalenie nerek
- Odmiedniczkowe zapalenie nerek
- Nefropatie wrodzone
- Niewydolność przeszczepionej nerki
- **Nieznana\***

# Przyczyny schyłkowej niewydolności wątroby

Choroby cholestatyczne wątroby – 32 %

Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

WZW prowadzące do marskości – 28 %

Typu B, C, poalkoholowa marskość wątroby z HCV

Poalkoholowa marskość wątroby – 9 %

Ostra niewydolność wątroby (toksyczna, wzw) – 5 %

Autoimmunologiczna marskość wątroby – 6 %

Nowotwory wątroby – 2 %

Marskość toksyczna (leki, toksyny)– 2 %

Nie wiadomo\*

# Przyczyny schyłkowej niewydolności serca

Choroba wieńcowa – 48%

Kardiomiopatie pozapalne – 43%

Schyłkowe postaci wad zastawkowe – 5%

Wrodzone wady serca – 2%

Guzy serca -1%

Nie wiadomo\* 1 %

# Przeciwwskazania do przeszczepienia narządu

## Bezwzględne

### (ogólne):

- rozsiany proces nowotworowy
- czynne infekcje układowe
- wszystkie stany ze spodziewaną długością życia < 2lat
- brak zgody i współpracy pacjenta

### (swoiste) –

**serce:** nieodwracalne nadciśnienie płucne, ciężkie uszkodzenie płuc???

### Względne:

- Ciężka niewydolność innych narządów (skojarzone tx: nerka + serce, nerka + wątroba, tx nerki z wytworzeniem przetoki itp.)
- nawracające choroby nerek, aktywne KZN, HIV, niekontrolowana ch. psychiczna, alkoholizm, narkomania, lekomania.

# Kwalifikacja do transplantacji

- ✓ Wykluczenie bezwzględnych przeciwwskazań do transplantacji:
  - aktywna choroba nowotworowa **Dyskwalifikacja**
  - ciężkie upośledzenie umysłowe
  - choroba metaboliczna lub wada o jednoznacznie złym rokowaniu co do odległego przeżycia (np. chromosomopatia)  
*należy o tym myśleć przy kwalifikacji do przewlekłej dializoterapii*
  
- ✓ Wykluczenie poważnych schorzeń i stanów, które muszą być skorygowane przed transplantacją lub stanowią wskazanie do skojarzonego przeszczepienia narządów tj. czasowych przeciwwskazań **Czasowe zawieszenie**
  - wyleczenie zakażeń
  - skorygowanie wad (serce, drogi moczowe)
  - zaplanowanie zabiegów urologicznych, laryngologicznych

# Ustalenie przyczyny przewlekłej choroby nerek

✓ Zwykle możliwe

✓ Ustalenie ryzyka nawrotu choroby po przeszczepieniu  
**ryzyko duże:** KZN, aHUS, oksaloza

**brak ryzyka:** torbielowatość nerek, hipoplazja, nefronoftyza

- próba potwierdzenia rozpoznania metodami genetycznymi: podocytopatie, mutacje czynnika H, nefronoftyza, torbielowatość

- dokładna analiza wywiadu !!!: wywiad rodzinny, przebieg choroby, wynik ewentualnej biopsji, zastosowane leczenie i reakcja na nie, zachowanie diurezy, objawy ze strony innych narządów, epizody zakrzepicy, utrzymywanie się białkomoczu..... ewentualnie dodatkowe pytania

Małe ryzyko nawrotu – kwalifikacja możliwa

Bardzo wysokie (oksolza, aHUS) – rozważenie kwalifikacji do skojarzonego przeszczepienia (wątroba i nerka) lub tx nerki w „osłonie” ekulizumabu

Aktywna choroba (wcześnie po leczeniu, nadal białkomocz) – odroczenie kwalifikacji

Ryzyko problemów po tx – białkomocz – zlecenie nefrektomii

Rozpoznanie	Liczba	(%)
Hipodysplazja z wrodzoną wadą układu moczowego	522	43,6
Hipodysplazja bez wrodzonej wady układu moczowego	167	13,9
Pęcherz neurogenny	44	3,7
Kłębuszkowe zapalenie nerek	31	2,6
Ogniskowe i segmentalne skłiwienie kłębuszków nerkowych	21	1,8
Wrodzony zespół nerczycowy	13	1,1
Nefropatia błoniasta	3	0,3
Toczeń rumieniowaty układowy	13	1,1
Zespół hemolityczno-mocznicy	43	3,6
Torbielowatość nerek	60	5,0
Nefronoftyza	41	3,4
Zespół Alporta	18	1,5
Cystynoza	22	1,8
Nefropatie rodzinne	45	3,8
Martwica kory	49	4,1
Leki nefrotoksyczne	14	1,2
Śródmiąższowe zapalenie nerek	24	2,0
Guz Wilmsa	4	0,3
Inne niedziedziczne nefropatie	23	1,9
Nieznane	40	3,3

# **Dawca narządu:**

**ZMARŁY (nerka, wątroba, serce, trzustka, jelito, płuco)**

**który nie wyraził za życia sprzeciwu w formie:**

- wpisu w centralnym rejestrze sprzeciwów
- oświadczenia pisemnego zaopatrzonego we własnoręczny podpis
- oświadczenia ustnego złożonego w obecności co najmniej dwóch świadków w chwili przyjęcia do szpitala lub w czasie pobytu w szpitalu

**ŻYWY (nerka, płat wątroby)**

- spokrewniony z biorcą w stopniu pierwszym (rodzic, dziecko, rodzeństwo) – bez zgody sądu
- związany z biorcą emocjonalnie – za zgodą sądu rodzinnego po wcześniejszej opinii Komisji Etycznej Krajowej Rady Transplantacyjnej



# Ocena psychologiczna dawcy żywego

Psycholog kliniczny jest adwokatem dawcy

Celem jego pracy jest:

- uświadomienie potencjalnemu dawcy konsekwencji jego wyboru i możliwych powikłań
- ocena motywacji dawcy
- chronienie go przed otoczeniem, a rzadkich przypadkach nim samym

## **Zalety przeszczepiania nerki od dawcy żywego:**

- krótszy okres oczekiwania biorcy
- lepszy i łatwiejszy dobór immunologiczny biorcy i dawcy
- krótszy okres niedokrwienia
- mniej agresywna immunosupresja
- Statystycznie lepsze wyniki przeszczepiania

## **Wady przeszczepiania nerki od dawcy żywego**

- Zwiększone ryzyko dla dawcy (nadciśnienie, przewlekłą choroba nerek)
- Krótkie naczynia krwionośne i moczowód
- Często dysproporcja wielkości nerka / biorca (dzieci)

# Transplantacja wyprzedzająca dializoterapię (nerka) tzw. pre-emptive

- ✓ Klirens kreatyniny powinien być trwale obniżony  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $> 3$  m-ce)
- ✓ Stężenie kreatyniny należy oznaczać w stanie wyrównania, a nie w czasie infekcji lub odwodnienia
- ✓ Pacjent (często nieświadomy choroby) powinien być skonsultowany przez psychologa (większe dziecko), a rodzice uświadomieni o celu przeszczepienia nerki i możliwych powikłaniach
- ✓ Często bezpośrednio po przeszczepieniu sytuacja kliniczna pacjenta ulega pogorszeniu i mogą pojawić się nieoczekiwane problemy (ból, powikłania chirurgiczne, powikłania immunosupresji, zakażenia wirusowe, ograniczenia dotyczące podaży płynów, szczególne zalecenia...)
- ✓ U dzieci przeszczepionych wyprzedzająco częściej występuje zjawisko non-compliance

Nie dotyczy to tx innych narządów

# Transplantacja wyprzedzająca

- ✓ Pacjent zakwalifikowany do transplantacji wyprzedzającej podlega takim samym zasadom doboru nerki jak pacjenci dializowani, ale nie otrzymuje punktów za czas dializ (Tabela 1)
- ✓ Z tego powodu zwykle zgodność tkankowa (brak niezgodnych antygenów HLA) jest lepsza, niż pacjentów dializowanych

PUNKTY PREFERENCYJNE		
Za każdy brak niezgodnych HLA	A	2 (+2 gdy biorca jest domniemanym homozygotą od dawcy z identyczną domniemaną homozygotą)
	B	5 (+5 gdy biorca jest domniemanym homozygotą od dawcy z identyczną domniemaną homozygotą)
	DR	10 (+10 gdy biorca jest domniemanym homozygotą od dawcy z identyczną domniemaną homozygotą)
PRA	50-79%	7
Biorca z własnego ośrodka kwalifikacyjnego		10
Łączny czas dializ (w latach)	>1	1
	>2	2
	>3	3
	>4	4
	>5	5
	>6	6
	>7	7
	>8	8
	>9	9
	>10	10
	Biorca z cukrzycową chorobą nerek	
Biorca nerki po transplantacji innego narządu		15
Wiek biorcy	<12 lat	4 gdy dawca < 35 rz.
	>60 lat	2
Utrata przeszczepu nerki od dawcy żywego w ciągu miesiąca od transplantacji		10
Niewydolność pozostałej nerki u dawcy żywego nerki		15
Czas oczekiwania od zgłoszenia do KŁO		1 pkt > 3 lat oraz za każdy następny rok oczekiwania
Rezerwa (pacjent wezwany do ośrodka transplantacyjnego)		1
10x dodatni CM		10

# Rozpoznanie śmierci osobniczej

Olbrzymia większość narządów do przeszczepiania pochodzi od osób zmarłych w mechanizmie **śmierci mózgowej** ( śmierci osobniczej).

## **Śmierć mózgową**

stwierdza się jednomyślnie komisja złożona z trzech lekarzy, w tym co najmniej jednego specjalisty w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii oraz jednego specjalisty w dziedzinie neurologii lub neurochirurgii.

# Przyczyny wystąpienia śmierci mózgu

- ✓ **Uraz czaszkowo-mózgowy**
- ✓ **Samoistne krwawienie śródczaszkowe (tętniaki, malformacje naczyniowe)**
- ✓ **Udary niedokrwienne (w tym zatory, zakrzepica, jatrogenne i urazowe)**
- ✓ **Zatrzymanie krążenia z efektywną resuscytacją krążeniową**
- ✓ **Guzy mózgu (niektóre)**
- ✓ **Asfiksja (uduszenie)**
- ✓ **Inne**

# **Przeciwwskazania do pobrania narządów i tkanek - bezwzględne**

- \* uogólnione zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze**
- \* HIV**
- \* nowotwory złośliwe (wyjątki: niektóre pierwotne guzy mózgu, rak podstawno-komórkowy skóry, rak szyjki macicy in situ)**
- \* choroby układowe (kolagenoza, amyloidoza, twardzina)**
- \* uogólniona miażdżycza**
- \* wiek > 75 lat???**

# **Przeciwwskazania do pobrania narządów i tkanek – względne (tzw. dawca marginalny)**

**\* wiek < 5 lat ??? i > 60 lat**

**\* nadciśnienie tętnicze ???**

**leczonej infekcja bakteryjna ze znanym patogenem (np. meningitis) ???**

**grupy zwiększonego ryzyka zakażenia HIV**

**\* pozytywna serologia hepatitis B i C**

**\* cukrzyca**

**\* toczeń trzewny**

**\* stany po zatrzymaniu krążenia?**

**\* przebyte zabiegi operacyjne??**



# Dopuszczalny czas w h przechowywania narządów w hipotermii prostej

- Serce – 8 h
- Wątroba – 12 h
- Nerka – 40 h

Pobieranie narządów od dawcy zmarłego-  
kolejność pobrań narządów

- Serce
- Wątroba
- Nerka



# PRZECHOWYWANIE NARZĄDÓW

## Perfuzja - Reperfuzja

- Minimalizacja czasu ciepłego niedokrwienia  
- chłodzenie in situ (perfuzja)
- Nerka ze zwłok w hipotermii prostej lub ciągłej perfuzji pulsacyjnej, w **przepłukaniu płynem konserwującym\***
- Od żywych dawców – bezpośrednio po wyptukaniu płunem konserwującym lub hipotermia prosta
- Minimalizacja drugiego czasu ciepłego niedokrwienia
- **Czas zimnego niedokrwienia CIT (cold ischaemia time)\***
- **Czas ciepłego niedokrwienia WIT (word ischaemia time)\***



# **Jak dochodzi do przeszczepienia**

- **Informacja o potencjalnym dawcy**
- **Miejscowy Koordynator**
- **Badania, komisja, kwalifikacja**
- **Pobranie jedno/wielonarządowe**
- **Typowanie HLA**
- **Lista oczekujących**
- **Wybór biorcy / rezerwa itp.**
- **Przyjazd biorcy, badanie, zabieg**

# Koordinacja -koordynator transplantacyjny



Zespół chirurgiczny  
(lekarze +  
instrumentariuszki)

Zespół  
anestezyjologiczny  
(lekarze +  
anestetyczki)

# Zasady doboru dawcy i biorcy przeszczepu

- 1. Zgodność grup krwi AB0 (nerka, wątroba\*, serce)**
- 2. Znalezienie jak najbardziej zgodnego biorcy w zakresie antygenów HLA (nerka – wymagany czas) i rozmiaru (serce, wątroba)**
- 3. Ujemna próba krzyżowa pomiędzy surowicą biorcy a limfocytami dawcy (zwykle nerka – wymagany czas)**

# Zgodność (kompatybilność) grup ABO

**Biorca**

**Dawca**

A

A , 0

B

B , 0

AB

A,B,AB,0

0

0

Problem: obecność we krwi biorcy swoistych przeciwciał anty A, B

# znaczenie: Co to jest alokacja

- planowe rozdysponowanie ; ekon. rozdzielanie środków produkcyjnych lub pieniędzy na różne cele, księg. uznanie dopisanej pozycji w rachunku

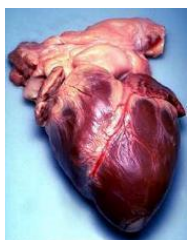
synonimy: dystrybucja, rozdział, przydzielanie etymologia: łac. allocātiō



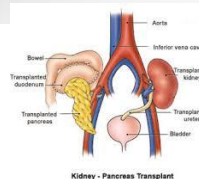
oczekujących 43 / **24 tx**



oczekujących 171 / **310 tx**



oczekujących 364 / **99 tx**



oczekujących 35 / **41 tx**



oczekujących 935 / **958 tx**

## **Zasady alokacji nerek z dnia 1 stycznia 2016 r.**

Poprzednio wprowadzone, tj. w dniu 14 grudnia 2014 r. zasady alokacji nerek (opublikowane w Biuletynie Poltransplantu 2015, 1 (23):

-zostały zmienione na wniosek Kliniki Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka" w zakresie „Zasad wyboru biorcy” (została przesunięta do 18 lat granica wieku dawcy pediatrycznego), a zmiany te zostały pozytywnie zaakceptowane uchwałą Krajowej Rady Transplantacyjnej nr 32/2015 z dnia 5 października 2015 r.;

- zostały uzupełnione o zasady wykorzystania wirtualnego cross-matchu;

- są opublikowane w jednolitym brzmieniu w Biuletynie Poltransplantu 2016, na stronie internetowej Poltransplantu ([www.poltransplant.org.pl](http://www.poltransplant.org.pl)) oraz w Rejestrach Transplantacyjnych ([www.rejestry.net](http://www.rejestry.net))



## **Kwalifikacja chorych do przeszczepienia nerki**

Krajowa lista osób oczekujących na przeszczepienie nerki jest prowadzona w systemie elektronicznym [www.rejestry.net](http://www.rejestry.net). **Wpisanie potencjalnego biorcy na listę oczekujących jest warunkiem otrzymania przeszczepu (BAZA DANYCH)**

Biorcy zakwalifikowani do przeszczepienia nerki przez jeden ośrodek mogą być przeszczepieni w innym ośrodku wykonującym takie procedury (alokacja nastawiona na pacjenta). Potencjalny biorca ma możliwość wyboru ośrodka przeszczepiającego.

*(Kto do kogo ma jechać pacjent do nerki, czy nerka do pacjenta?  
Uwaga – „Turystyka transplantacyjna dorosłych”, )*

## **Alokacja nerek pobranych od dawców zmarłych**

System doboru biorcy nerki działa w połączeniu z obowiązkową dystrybucją surowic pacjentów zgłoszonych do przeszczepienia nerki do wszystkich regionalnych pracowni typowania tkankowego, którą od listopada 2009 r. prowadzi Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu (w wyniku rozstrzygnięcia konkursu).

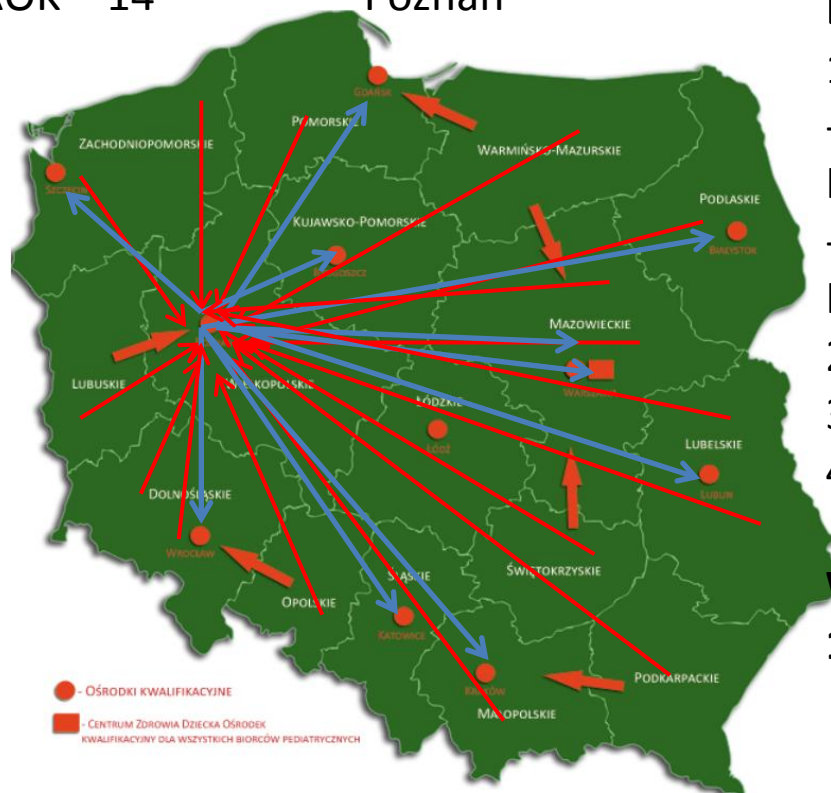
Stacje dializ 187  
zgłoszenie (RT)

ROK – 14

surowica

Poznań

## Obowiązkowa dystrybucja surowic pacjentów zgłoszonych do przeszczepienia nerki do wszystkich regionalnych pracowni typowania tkankowego



Pracownie HLA – 19

### Elementy konieczne do alokacji

- 1) Baza danych = Rejestry Transplantacyjne  
- Parametry biorcy (grupa krwi, waga, wiek, HLA, PRA, DSA ...)  
- Parametry dawcy (grupa krwi, waga, wiek, HLA, wirusy .....
- 2) Surowica biorcy (ważna 6 tygodni)
- 3) Materiał dawcy
- 4) Pracownie Zgodności Tkankowej (19)

### Warunek konieczny dobrania nerki:

- 1) **identyczności grupy krwi w układzie ABO z dawcą, a w sytuacji braku biorcy z grupą krwi identyczną na zasadzie zgodności grup krwi w układzie ABO**
- 2) Ujemny wynik próby krzyżowej biologicznej (cross match)
- 3) Najwyższa punktacja (z wyjątkiem URGENS)

## Zasady wyboru biorcy

Wyboru biorcy z listy dokonuje się wg zasad zawartych w Tabeli 1 (punkty za określone parametry) – za wyjątkiem pewnej grupy chorych, których punktacja nie obowiązuje – **przeszczepienie obligatoryjne**

### O wyborze decyduje większa liczba punktów, które uzyskuje biorca.

W przypadku, gdy ośrodek, który dokonał pobrania nerek nie zdecyduje się na przeszczepienie wybranemu z listy oczekujących biorcy z powodu braku doświadczenia wobec tzw. „trudnego” biorcy (biorca po licznych operacjach, biorca do nadpęcherzowego odprowadzenia moczu, biorca wysoko immunizowany i in.) zobowiązany jest przekazać pobraną nerkę do ośrodka, który zakwalifikował tego biorcę do przeszczepienia. W tych przypadkach nie obowiązuje „zwrot” przeszczepów nerkowych.

Dopuszcza się wykonanie przeszczepu wyprzedzającego (u biorcy jeszcze niedializowanego z klirensem kreatyniny  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) nerki pobranej od dawcy zmarłego tylko zgodnie z regułami zawartymi w Tabeli 1.

W przypadku pacjentów z cukrzycą, jako wartość graniczną przy kwalifikacji do przeszczepienia przyjmuje się klirens kreatyniny  $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

# Przeszczepienie obligatoryjne

Następujące grupy biorców mają pierwszeństwo w wyborze do przeszczepienia, niezależnie od liczby punktów:

- biorcy zgłoszeni w trybie pilnym (brak możliwości dializowania); tzw. URGENS !!!
- biorcy wysoko immunizowani (PRA  $\geq$  80%);
- biorcy z brakiem niezgodności w układzie HLA z dawcą;
- biorcy pediatryczni nerek pobranych od dawcy, który nie ukończył 18 lat; (zmiana wprowadzona od 1 stycznia 2016 r.)
- biorca w wieku > 60 lat od dawcy w wieku > 65 lat;
- biorca przeszczepu nerki i jednoczasowego przeszczepu innego narządu.

Tabela 1. Parametry wyboru biorcy nerki.

PARAMETR	WARUNEK	PUNKTACJA
<b>PRZESZCZEP OBLIGATORYJNY</b>		
1. Biorca bez dostępu do dializ, tryb pilny	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
2. Brak niezgodnych HLA	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
3. Dawca do ukończenia 18 lat dla biorcy pediatrycznego	Wybór biorcy zgodny z zasadami systemu	Przeszczep obligatoryjny
4. PRA $\geq$ 80%	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
5. Biorca > 60 lat od dawcy > 65 lat	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
6. Biorca jednoczasowego przeszczepu nerki i innego narządu	Wybór biorcy systemu wg zasad ośrodka transplantacyjnego	Przeszczep obligatoryjny

Biorca pediatryczny –  
większa szansa na tx  
od dawcy zmarłego

# Korzyści / zagrożenia związane ze zgłoszeniem pacjenta na listę „URGENS”



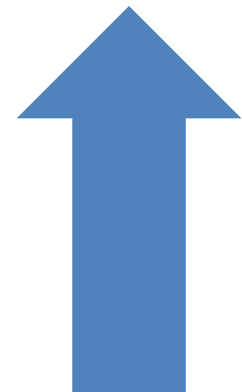
Gorszy dobór tkankowy

Mniej optymalny dawca (wiek, wielkość itp.)

Zabranie innemu szansy na transplantację (być może jedynej)



Istotne skrócenie czasu oczekiwania na przeszczepienie  
(tj. szansa na uratowanie życia, gdy jest ono zagrożone)



PUNKTY PREFERENCYJNE		
Za każdy brak niezgodnych HLA	A	2 (+2 gdy biorca jest domniemanym homozygotą od dawcy z identyczną domniemaną homozygotą)
	B	5 (+5 gdy biorca jest domniemanym homozygotą od dawcy z identyczną domniemaną homozygotą)
	DR	10 (+10 gdy biorca jest domniemanym homozygotą od dawcy z identyczną domniemaną homozygotą)
PRA	50-79%	7
Biorca z własnego ośrodka kwalifikacyjnego		10
Łączny czas dializ (w latach)	>1	1
	>2	2
	>3	3
	>4	4
	>5	5
	>6	6
	>7	7
	>8	8
	>9	9
	>10	10
Biorca z cukrzycową chorobą nerek		3
Biorca nerki po transplantacji innego narządu		15
Wiek biorcy	<12 lat	4 gdy dawca < 35 rż.
	>60 lat	2
Utrata przeszczepu nerki od dawcy żywego w ciągu miesiąca od transplantacji		10
Niewydolność pozostałej nerki u dawcy żywego nerki		15
Czas oczekiwania od zgłoszenia do KLO		1 pkt > 3 lat oraz za każdy następny rok oczekiwania
Rezerwa (pacjent wezwany do ośrodka transplantacyjnego)		1
10x dodatni CM		10

**Maksymalnie: 34 pkt.**

**Maksymalnie: 10 pkt.**

# Ustawowe Rejestry Transplantacyjne

Ustawa z dnia 1 lipca 2005 r. o pobieraniu, przechowywaniu i przeszczepianiu komórek, tkanek i narządów

## PRACOWNIA ZGODNOŚCI TKANKOWEJ

« Powrót do wyboru listy

Dawca	Data ur.	Grupa krwi	Masa ciała	HLA A	HLA B	HLA DR	HBs	anty HBs	anty HBc	antyHCV	HCV RNA (PCR)	EBV	CMV IgG	CMV IgM
████████ Kamila	1981-01-25 wiek: 35	B-	67,00	11, 68	51, 65	11, 13	neg		neg	neg			poz	neg

## BIORCY Z X-M NEGATYWNYM

Data typowania: 2016-11-02 05:00

Typowanie w: Warszawa, Szpital Kliniczny Pracownia Zgodności Tkankowej

Typowanie dla: Białystok, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Klinika Chirurgii Naczyń i Transplantacji Białystok

## II. Punkty preferencyjne

	Biorca / Ośrodek	Grupa krwi	Punkty	Masa ciała	Narządy	Ilr tx	Ost. surowica	HBs	anty HBs	anty HBc	antyHCV	HCV RNA (PCR)	EBV	CMV IgG	CMV IgM	PRA	PRA max	Uwagi X-M
1	████████ Danuta 44████████ Żyry, ul. Bohaterów Getta	B	29 ?	62,00	N	1	2016-09-13	neg	17,00	neg	neg	neg				0 2016-09-13	7 2016-01-05	
2	████████ Marta 91████████ Kuszałin, ul. Chałubińskiego	B	28 ?	77,50	N	1	2016-09-19	neg	30,00	neg	neg	neg		neg		6 2016-09-19	43 2014-06-02	
3	████████ Leszek 54████████ Skarniewice, ul. Sobieskiego	B	27 ?	78,00	N	1	2016-09-24	neg	2,00	neg	neg	neg				0 2016-08-27	13 2016-07-02	
4	████████ NICOLE 94████████ Warszawa, Banacha	B	26 ?	56,00	N	2	2016-09-27	neg	162,80	neg	neg	neg		poz	neg	0 2016-08-16	23 2016-05-23	
5	████████ Zofia 48████████ Limanowa, ul. Piłsudskiego	B	26 ?	57,00	N	1	2016-09-12	neg	464,00	neg	neg	neg				0 2016-08-01	0 2016-08-01	
6	████████	B	25 ?	93,80	N	1	2016-10-04	neg	1000,00	neg	neg	neg				10	10	

### REJESTRY

Uzupełnij wpisy

Krajowa Lista Oczekujących

Rejestr Przeszczepień

Rejestr Żywych Dawców

Koordinacja - CODI

Pracownia zgodności tkankowej

Moduł Kontroli Jakości

Zgłaszanie zdarzeń i reakcji  
niepożądanych

Raporty

Administracja

« strona główna

Jacek Rubik

Warszawa, Instytut Pomnik Centrum  
Zdrowia Dziecka Klinika Nefrologii,  
Transplantacji Nerek i Nadciśnienia  
Tętniczego AI. Dzieci Polskich

Mój profil

Wyloguj

Pokaż

PRACOWNIA ZGODNOŚCI TKANKOWEJ

« Powrót do wyboru listy

Tabela 1. Parametry wyboru biocyry nerki.

Dawca	Data ur.	Grupa krwi	Masa ciała	HLA A	HLA B	HLA DR	HBs	anty HBs	ant
[redacted]	2008-02-06 wiek: 8	B+	35,00	2, .	40, .	11, 13	neg		nei

PARAMETR	WARUNEK	PUNKTACJA
<b>PRZESZCZEP OBLIGATORYJNY</b>		
1. Biorca bez dostępu do dializ, tryb pilny	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
2. Brak niezgodnych HLA	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
3. Dawca do ukończenia 18 lat dla biocyry pediatrycznego	Wybór biocyry zgodny z zasadami systemu	Przeszczep obligatoryjny
4. PRA ≥ 80%	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
5. Biorca > 60 lat od dawcy > 65 lat	C-M ujemny	Przeszczep obligatoryjny
6. Biorca jednoczasowego przeszczepu nerki i innego narządu	Wybór biocyry systemu wg zasad transplantacyjnego ośrodka	Przeszczep obligatoryjny

**BIORCY Z X-M NEGATYWNYM**

Data typowania: 2016-09-22 19:06  
 Typowanie w: Warszawa, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka Pracownia Zgodności Tkankowej  
 Typowanie dla: Warszawa, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów

**I.1. Przeszczep obligatoryjny: Biorca bez dostępu do dializ - tryb "nagły"**

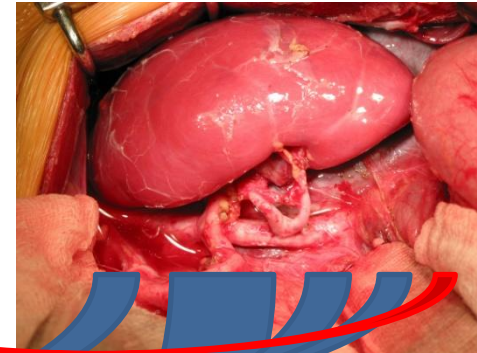
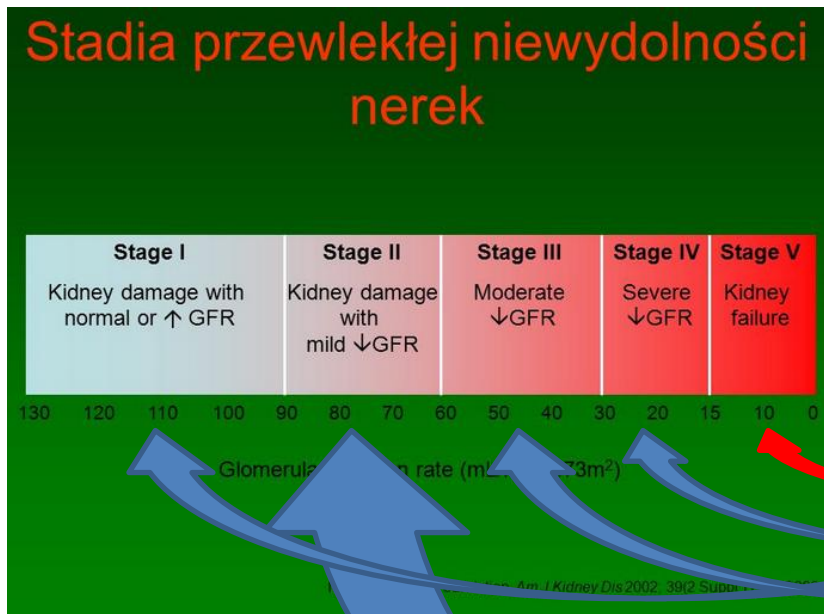
	Biorca / Ośrodek	Grupa krwi	Punkty	Masa ciała	Narządy	Hr tx	Ost. surowica	HBs	anty HBs	anty HBc	antyHCV	HCV RHA (PCR)	EBV	CMV IgG	CMV IgM	PRA	PRA max	Uwagi X-M
1	[redacted] (dawca do 50 kg) Jan Warszawa, ul. Żwirki i Wigury	B	37 ?	15,00	N	1	2016-09-06	neg	10,30	neg	neg		neg	neg	neg	0 2016-08-09	57 2015-05-14	XM dodatni z surowicą historyczną z dnia 14/05/2015

**I.3. Przeszczep obligatoryjny: Dawca do ukończenia 18 r.ż. dla biocyry z listy pediatrycznej**

	Biorca / Ośrodek	Grupa krwi	Punkty	Masa ciała	Narządy	Hr tx	Ost. surowica	HBs	anty HBs	anty HBc	antyHCV	HCV RHA (PCR)	EBV	CMV IgG	CMV IgM	PRA	PRA max	Uwagi X-M
1	[redacted] (dawca 50 kg) Wiktoria Zabrze, ul. 3 Maja	B	47 ?	19,50	N	2	2016-09-12	neg	73,44		neg		poz	neg	neg	0 2016-08-02	0 2016-08-02	
2	[redacted] Katarzyna Szczecin, Mączna	B	41 ?	32,70	N	1	2016-09-06	neg	1325,00		neg		poz	neg	neg	0 2016-07-26	0 2016-07-26	
3	[redacted] (dawca do 50 kg) Jan Warszawa, ul. Żwirki i Wigury	B	37 ?	15,00	N	1	2016-09-06	neg	10,30	neg	neg		neg	neg	neg	0 2016-08-09	57 2015-05-14	XM dodatni z surowicą historyczną z dnia 14/05/2015
4	[redacted] (dawca do 50 kg) Michał Zabrze, ul. 3 Maja	B	33 ?	19,00	N	1	2016-09-12	neg	121,60		neg		neg	neg	neg	0 2016-08-02	0 2016-08-02	



# Powikłania i problemy po transplantacji nerki



Transplantacja nerki to „cofnięcie” postępu przewlekłej choroby nerek do stanu, gdy leczenie nerkozastępcze jest niepotrzebne  
tj. „zastąpienie jednej choroby drugą”

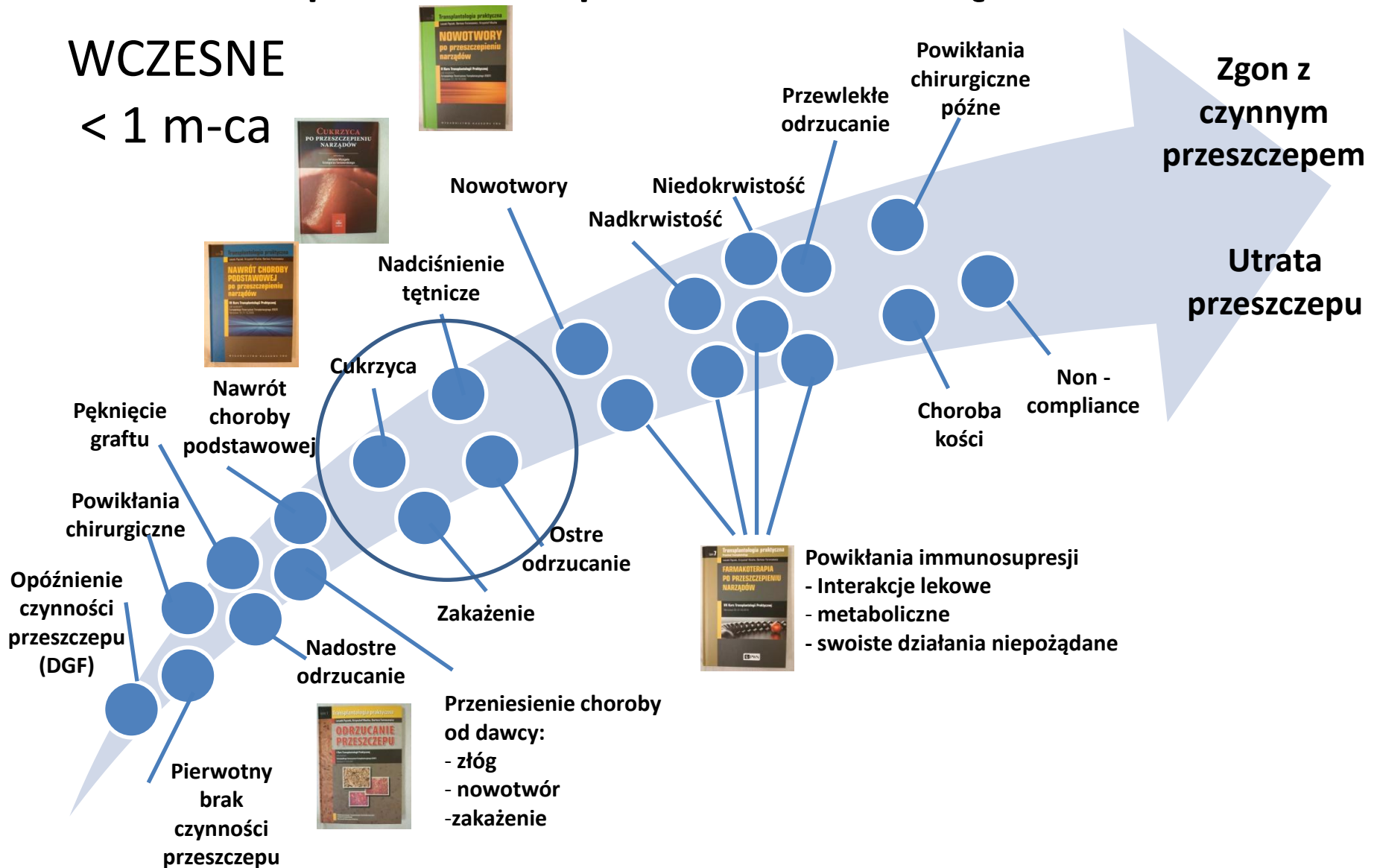
# Powikłania po transplantacji nerki

- ✓ Powikłania/problemy typowe dla przewlekłej choroby nerek (nasilenie zależne od stadium choroby) tj. **medical history\***
  - niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, hiperfosfatemia, kwasica, niedobór wzrostu, niedokrwistość.....
- ✓ Powikłania związane z przeszczepieniem narządu (**zdarzenia niepożądane**)\*

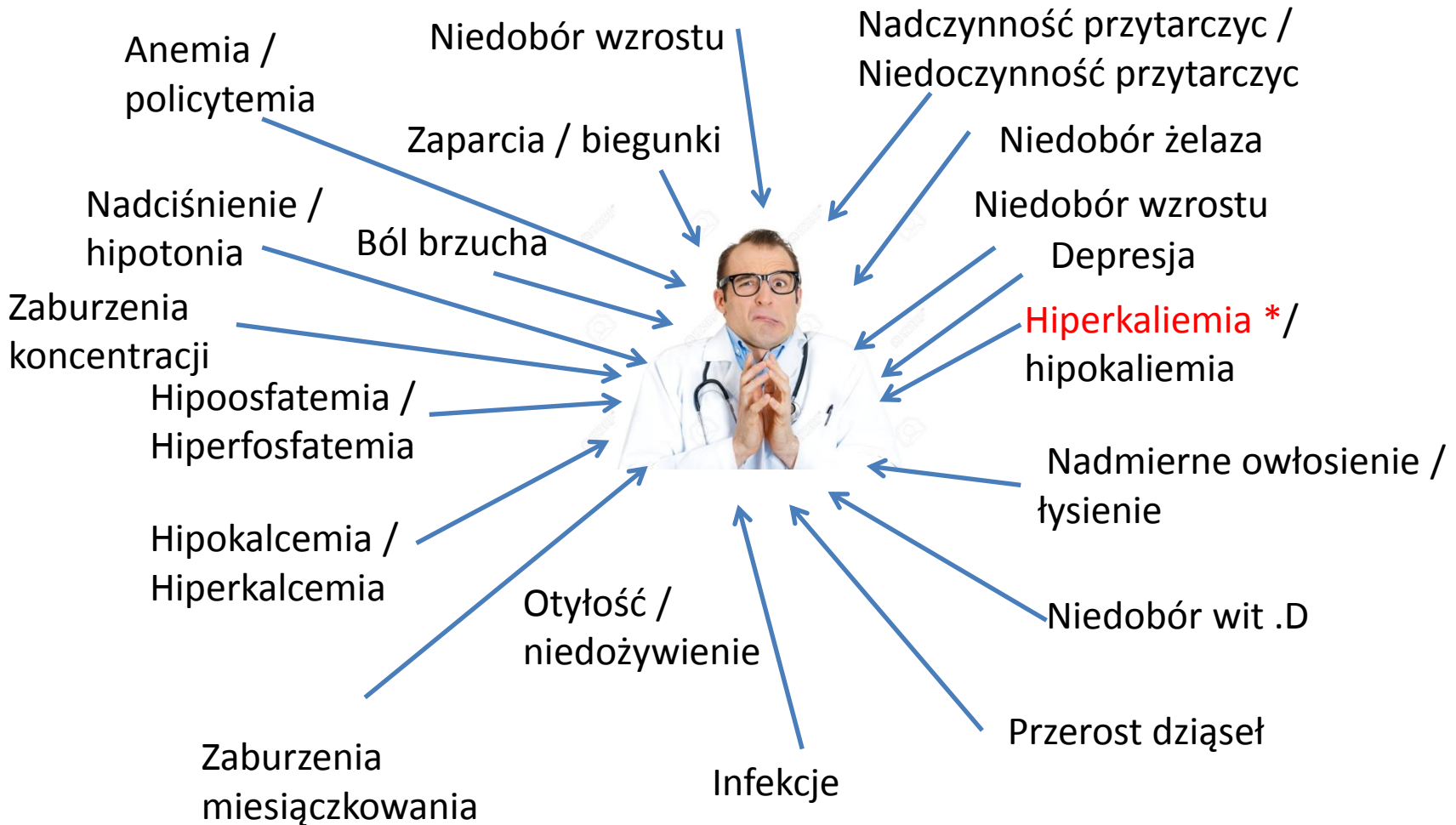
# Powikłania związane z przeszczepieniem narządu

PÓŹNE  
> 1 m-ca

WCZESNE  
< 1 m-ca



# Liczne, czasem przeciwstawne problemy



# Opóźnienie czynności przeszczepu

## DGF (delayed graft function):

### Definicja i rozpoznanie kliniczne:

DGF = Konieczność kontynuacji leczenia nerkozastępczego (HD, DO) po transplantacji

fDGF = Brak spadku stężenia kreatyniny o  $> 20\%$  w pierwszych dobach po transplantacji

**Przednerkowe:** hipotensja, hipowolemia, zaburzenia ukrwienia (u dawcy i biorcy)

### Nerkowe:

Ostra martwica cewek nerkowych (ATN) – często uznawane za synonim DGF,

Nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny (CNI),

Ostre odrzucanie,

Nawrót choroby podstawowej

**Zanerkowe:** zagięcie, niedrożność, ucisk moczowodu

# Opóźnienie czynności przeszczepu

## DGF (delayed graft function):

### Monitorowanie:

Kliniczne, biochemiczne, obrazowe (USG)

W razie wydłużania się DGF – konieczna biopsja przeszczepu

### Leczenie (zależy od przyczyny)

Jeśli ATN – nie wymaga leczenia (tylko nerkozastępcze)

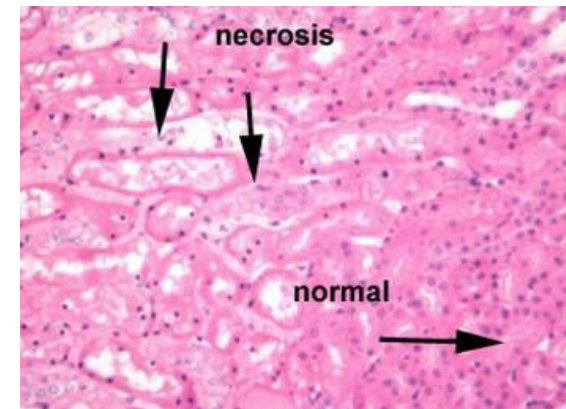
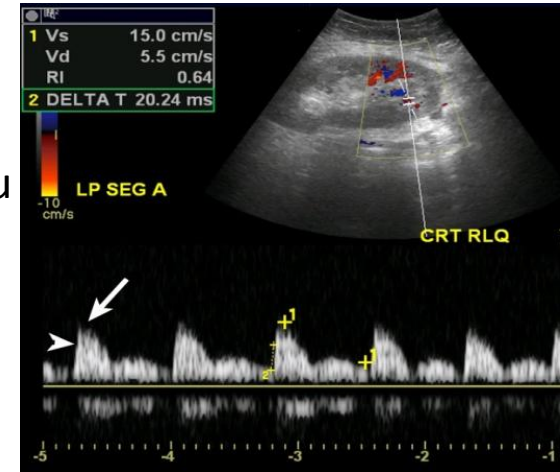
Jeśli ostre odrzucanie – leczenie farmakologiczne

Jeśli ostra toksyczność CNI – redukcja dawki lub konwersja na inny lek (RAPA)

### Konsekwencje

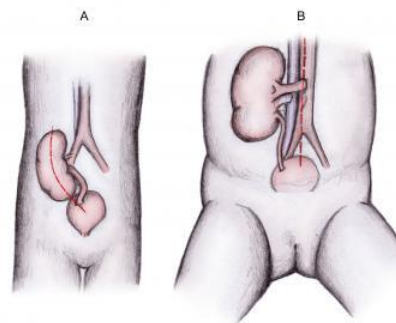
**Wczesne:** konieczność leczenia dializami, wydłużenie czasu hospitalizacji, utrudnienie rozpoznania innych stanów (odrzucanie), zwiększone ryzyko zakażeń

**Późne:** zwiększenie ryzyka odrzucania (odstąpienie antygenów śródbłonna), ryzyko włóknienia i przewlekłej waskulopatii



# Ostra martwica cewek nerkowych

- ✓ Czynniki predysponujące:
  - narząd od dawcy zmarłego
  - starszy wiek dawcy
  - dłuższy czas niedokrwienia zimnego (>24 godz.) i ciepłego
  - podawanie rapamycyny
  - hipowolemia i hipoperfuzja
  - stosowanie inhibitorów kalcyneuryny
- ✓ Przy dłuższym okresie niedokrwienia (CIT >24 godz. – zjawisko spodziewane) – profilaktyczne założenia cewnika do HD
- ✓ Częściej w przypadku dużych różnic wielkości graftu i biorcy (duży przeszczep, mały biorca)



# Pierwotny brak czynności przeszczepu

## Definicja i rozpoznanie:

Gdy przeszczepiony narząd nigdy nie podjął czynności

## Przyczyny:

Najczęściej ciężkie niedokrwienne (martwica kory), nieodwracalne uszkodzenie przeszczepu w czasie pobierania, przechowywania i przeszczepiania

ale też nawrót choroby podstawowej i ciężkie odrzucanie

## Leczenia nie ma – usunięcie graftu

Po potwierdzeniu histopatologicznym martwicy niedokrwiennej nerki przeszczepionej i wykluczeniu przyczyn immunologicznych: ostrego odrzucania i uczulenia pacjenta (pojawienie się przeciwciał DSA) pacjent może być zgłoszony do kolejnego przeszczepienia



# Powikłania chirurgiczne

## wczesne:

- ✓ Krwawienie
  - z zespoień naczyniowych
  - z zespolenia pęcherzowo-moczowodowego
  - z rany
  - łoży graftu
- ✓ Zaburzenia ukrwienia, aż do zakrzepicy
  - utrudnienie odpływu żylnego
  - utrudnienie napływu tętniczego
- ✓ Rozejście się zespolenia pęcherzowo-moczowodowego
- ✓ Niewłaściwa lokalizacja zespolenia moczowodu
- ✓ Limfocele



# Zakrzepica

- ✓ Częstość 3-10 % (zależy od wielu czynników)
- ✓ Czynniki ryzyka

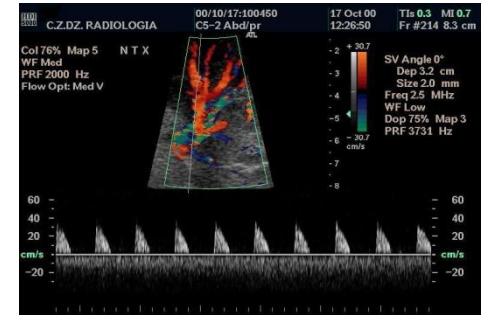
**Dawca:** wiek < 5 lat, mnogie naczynia, pobranie laparoskopowe

**Biorca:** wiek < 5 lat, wrodzona lub nabyta trombofilia, choroba pierwotna np. zespół nerczycowy i aHUS, DO przed tx, klinicznie nieme ostre odrzucania rejection

**Procedura:** wydłużony CIT (>24 godz.)  
wydłużony ATN (> 7 dni), powikłania chirurgiczne

- ✓ Profilaktyka: heparyna drobnocząsteczkowa 14 dni  
lub heparyna niefrakcjonowana

- ✓ Leczenie:  
Chirurgiczne  
Fibrynolityczne



# Powikłania chirurgiczne wczesne (cd):

## ✓ Rozpoznanie

- typowe i nietypowe objawy kliniczne (np. powiększenie obwodu brzucha, zwiększenie nagłe objętości treści z drenu Redona)
- badania dodatkowe: biochemia np. stężenie kreatyniny w drenie Redona, badania obrazowe: USG, USG z dopplerem, scyntygrafia, tomografia

## ✓ Leczenie

- zwykle konieczne pilne leczenie chirurgiczne (rewizja zespoleń, antykoagulacja)
- czasem odroczone leczenie chirurgiczne (odbarczenie limfocele)
- czasem leczenie zachowawcze: płyny, leczenie przeciwkrzepliwe

# Pęknięcie graftu

## ✓ Przyczyna immunologiczna:

odrzucanie nadostre

odrzucanie ostre

## ✓ Przyczyna nieimmunologiczna:

utrudnienie odpływu żylnego

## ✓ Rozpoznanie:

- objawy kliniczne: ból, uwypuklenie okolicy graftu, krwawienie z rany, krwawienie z drenu Redona

- badania dodatkowe: anemizacja, USG, CT

## ✓ Leczenie:

- chirurgiczne: zeszytie/sklejenie szczeliny pęknięcia, korekcja ułożenia nerki, ważne pobranie śródoperacyjne biopsji (różnicowanie przyczyny)

- farmakologiczne: leczenie odrzucania – steroidy, surowica antylimfocytarna



# Przeniesienie choroby z przeszczepianym narządem

- ✓ Kamica układu moczowego



- ✓ Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze  
CMV, EBV – świadome przeniesienie (profilaktyka lub leczenie wyprzedzające)  
Subkliniczna infekcja u dawcy  
np. zakażenie adenowirusowe u trzech biorców narządów (2 x nerka + wątroba)
- ✓ Choroba nowotworowa  
np. mały, niewidoczny w USG rak brodawkowy

# Nawrót choroby podstawowej

- ✓ Kłębuszkowe zapalenie nerek (szczególnie FSGS)
  - ✓ Atypowy zespół hemolityczno – mocznicowy (aHUS)
  - ✓ Oksaloza (pierwotna hiperoksaluria)
  - ✓ Uszkodzenie nerki wtórne do dysfunkcji pęcherza
- 
- ✓ Niektóre choroby nawracają w sposób piorunujący (pierwsze godziny/doby po tx) – FSGS, aHUS
- 
- ✓ W niektórych przypadkach skrajnej dysfunkcji pęcherza wykonuje się transplantację z „ominięciem pęcherza”

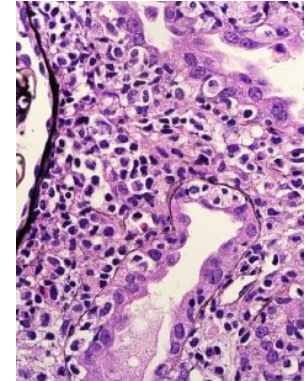
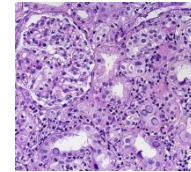
# Odrzucanie ostre

- ✓ Może do niego dojść w każdym czasie po transplantacji, najczęściej w pierwszym roku i pierwszym miesiącu po transplantacji
- ✓ Obecnie, w pierwszym roku występuje u około 10-15% pacjentów
- ✓ Często jedynym objawem jest pogorszenie czynności przeszczepu (↑ stężenia kreatyniny w surowicy), stąd w niektórych ośrodkach wykonuje się tzw. biopsje protokolarne
- ✓ Wymaga różnicowania z innymi przyczynami np. odwodnieniem, utrudnieniem odpływu moczu, toksycznością leków np. CNI, zakażenie
- ✓ Ostatecznym potwierdzeniem odrzucania jest wynik badania histopatologicznego
- ✓ Objawy dawniej opisywane tj. ↓ diurezy, gorączka, krwiomocz, ból okolicy graftu, zaburzenia perfuzji w USG, duży białkomocz – we wczesnej fazie odrzucania występują rzadko

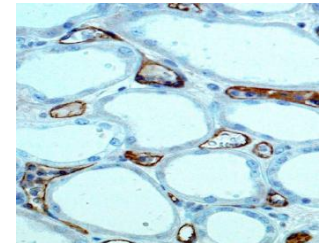
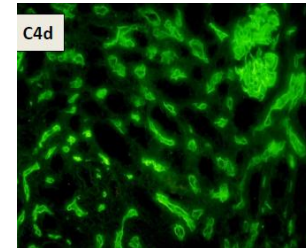
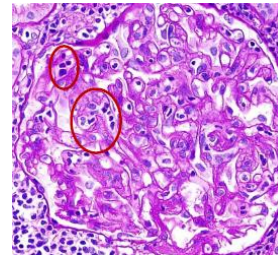
# Odrzucanie ostre (cd - 2)

✓ Zwykle odrzucanie ma charakter mieszany, ale w praktyce klinicznej wyróżniamy:

- **ostre odrzucanie komórkowe** – widoczne nacieki komórek jednojądrzastych niszczących cewki, brak jest cech aktywacji układu dopełniacza tzn. C4d (-)



- **ostre odrzucanie humoralne** – widoczne zmiany w naczyniach krwionośnych kłębuszka *capillaritis*, reakcja C4d (+) w kapilarach okołokłębuszkowych



-Leczenie

**Pierwszy rzut** – dawki pulsowe metylprednizolonu (kryterium kliniczne steroidooporności)

**Drugi rzut** – w razie steroidooporności surowica antylimocytna poliklonalna (ALG lub ATG) lub monoklonalna anty CD-20 (rituximab), czasem plazmaferezy

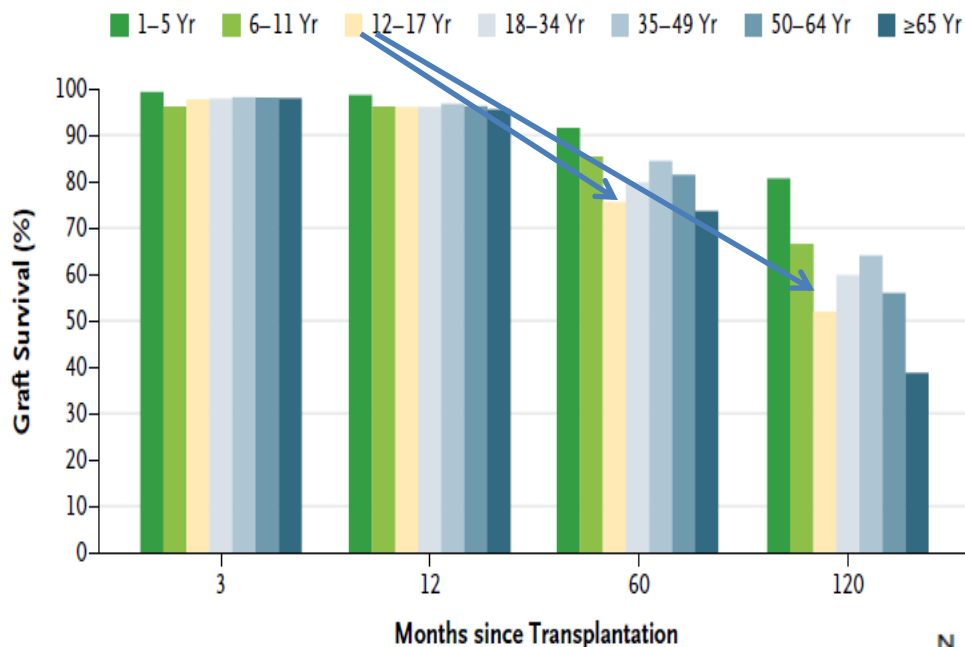


# NON-COMPLIANCE compliance

## Powikłania emocjonalne

- ✓ Nieprzestrzeganie zaleceń szczególnie częste zjawisko wśród nastolatków
- ✓ W różnych raportach częstość od 15 do 70%
- ✓ Częściej wśród dziewcząt (efekt kosmetyczny immunosupresji), w rodzinach o niskich dochodach, w przypadku rodziców niezaangażowanych w leczenie, ale też nadaktywnych (wyraz buntu i manifest niezależności), sprzyjają złe relacje z lekarzem, często po przekazaniu do ośrodka dla dorosłych
- ✓ Najczęstsza przyczyna utraty przeszczepu u nastolatków
- ✓ Zwykle po kilku latach od transplantacji

A Living-Donor Graft Survival According to Age of Recipient at Transplantation



# Nadciśnienie tętnicze po przeszczepieniu

Pediatr Nephrol (2009) 24:959–972  
DOI 10.1007/s00467-007-0627-7

EDUCATIONAL FEATURE

## Hypertension after renal transplantation

Tomáš Seeman

Częstość występowania:

od 60-90% biorców w zależności od metody pomiaru i definicji

Table 1 Prevalence of hypertension in children after renal transplantation

Author	Method of BP measurement	Definition of HT	Number of patients	Prevalence of HT
Baluarte et al. 1994 [2]	Casual BP	Use of antihypertensive drugs regardless of BP level	277	59%
Sorof et al. 1999 [3]	Casual BP	Use of antihypertensive drugs regardless of BP level	5251	58%
Lingens et al. 1997 [21]	ABPM	BP >95th centile for clinic BP or use of drugs	27	70%
Giordano et al. 2000 [23]	ABPM	BP >95th centile	37	62%
Sorof et al. 2000 [24]	ABPM	BP load >25% (95th centile for clinic BP)	42	83%
Morgan et al. 2001 [25]	ABPM	BP >95th centile for clinic BP and BP load >30%	45	62%
Serdaroglu et al. 2005 [26]	ABPM	BP >95th centile for ABPM and BP load >30%	26	73%
Seeman et al. 2006 [28]	ABPM	BP >95th centile for ABPM or use of drugs	36	89%

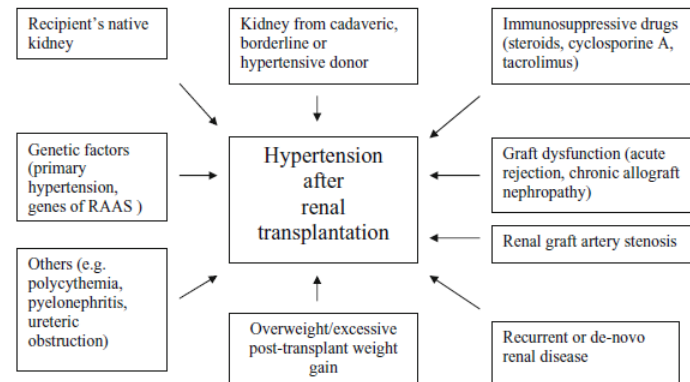
BP blood pressure, ABPM ambulatory blood pressure measurement, HT hypertension

### Przyczyny niezwiązane z transplantacją:

- choroba własnych nerek
- otyłość
- dieta.....

### Przyczyny związane z transplantacją:

- leki immunosupresyjne (CNI, CS)
- zwężenie, zagięcie tętnicy przeszczepu
- przewlekła nefropatia przeszczepu (włóknienie i zarastanie naczyń)



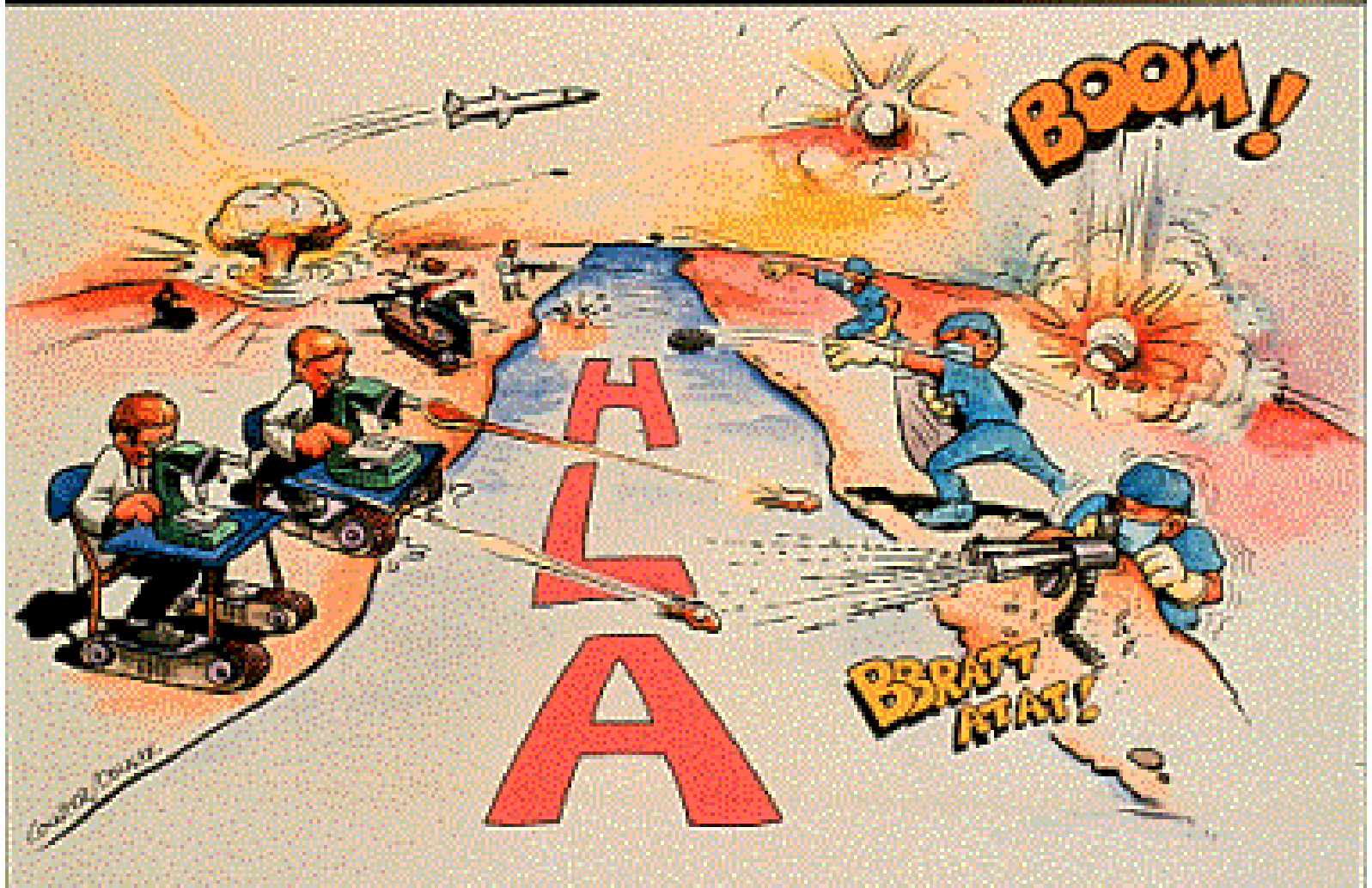
# Powikłania związane z leczeniem immunosupresyjnym:

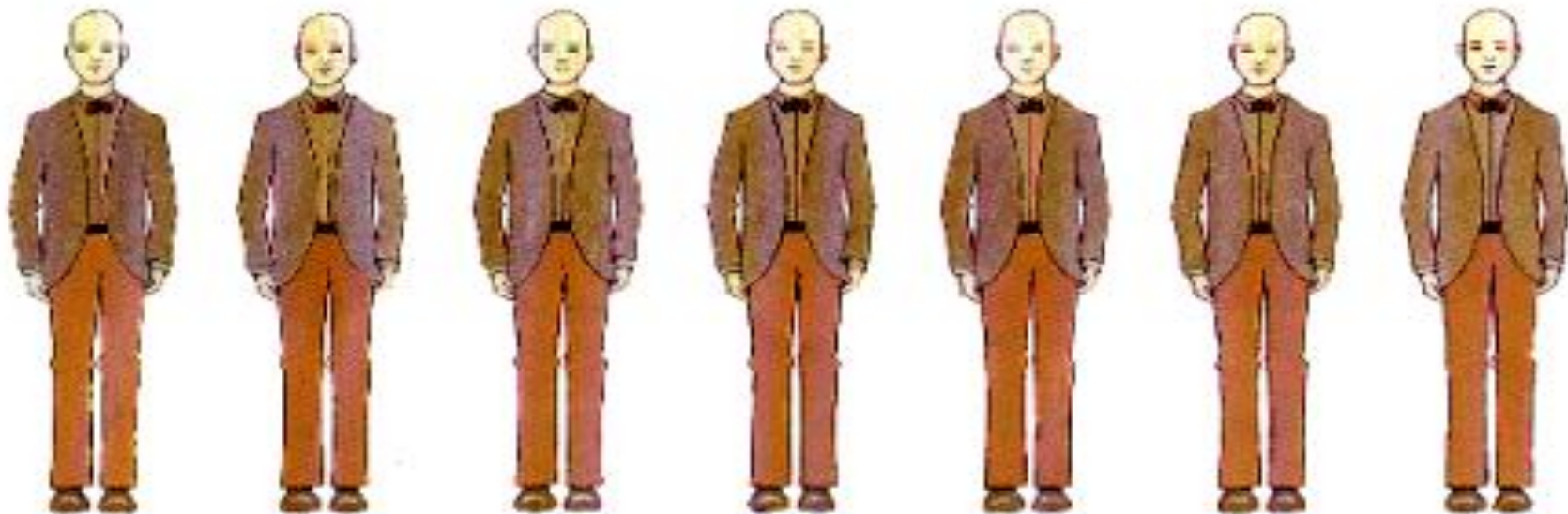
- ✓ Swoiste działania niepożądane – wiadomo który lek odpowiada za efekt np. przerost dziąseł - CsA
- ✓ Swoiste ale zsumowane – działania kilku leków składają się na efekt np. cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia – takrolimus + steroidy
- ✓ Nieswoiste – skumulowane działanie immunosupresyjne np. obniżenie odporności powodujące zakażenia wirusowe (CMV, EBV, Polyoma BK)

# Cele kliniczne leczenia immunosupresyjnego w transplantologii

- Zapewnienie jak najdłuższego przeżycia pacjenta i przeszczepu
- Zapewnienie jak najlepszej jakości życia i zdrowia (minimalizacja toksyczności)







Samma dos till alla patienter...



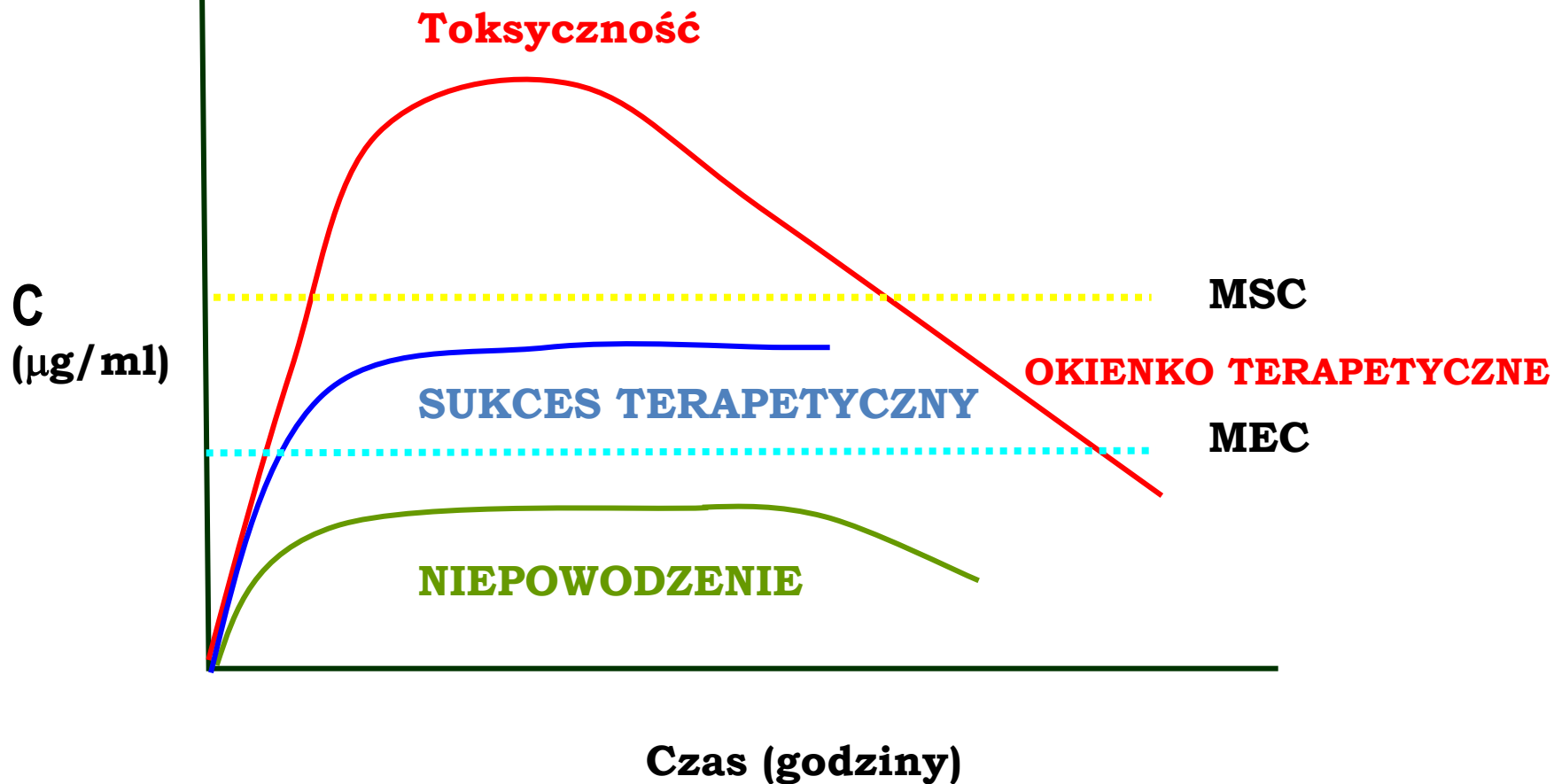
eller individuell dosering?

Lennart K. Paalzow

# Założenia farmakokinytyki

- Działanie leku (dobre i złe) zależy od jego stężenia w płynach otaczających miejsce docelowe, a stężenie to zależy od stężenia we krwi
- Zbyt małe stężenie → brak efektu = odrzucanie
- Zbyt duże stężenie → toksyczne działanie
- Przedział między stężeniem efektywnym i toksycznym = „okienko terapeutyczne”
- Zwiększenie dawki spowoduje proporcjonalne do niej zwiększenie stężenia

**MSC = Maximum Safety Concentration**  
**MEC = Minimum Effective Concentration**



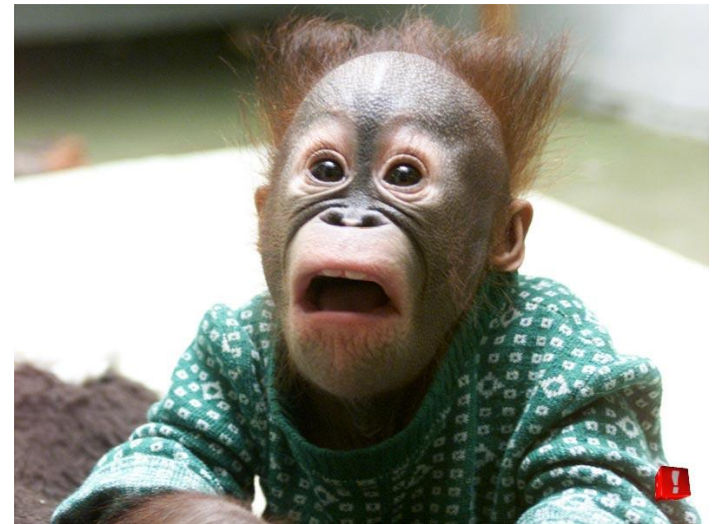


# Dlaczego w klinice monitoruje się farmakokinetykę leków immunosupresyjnych

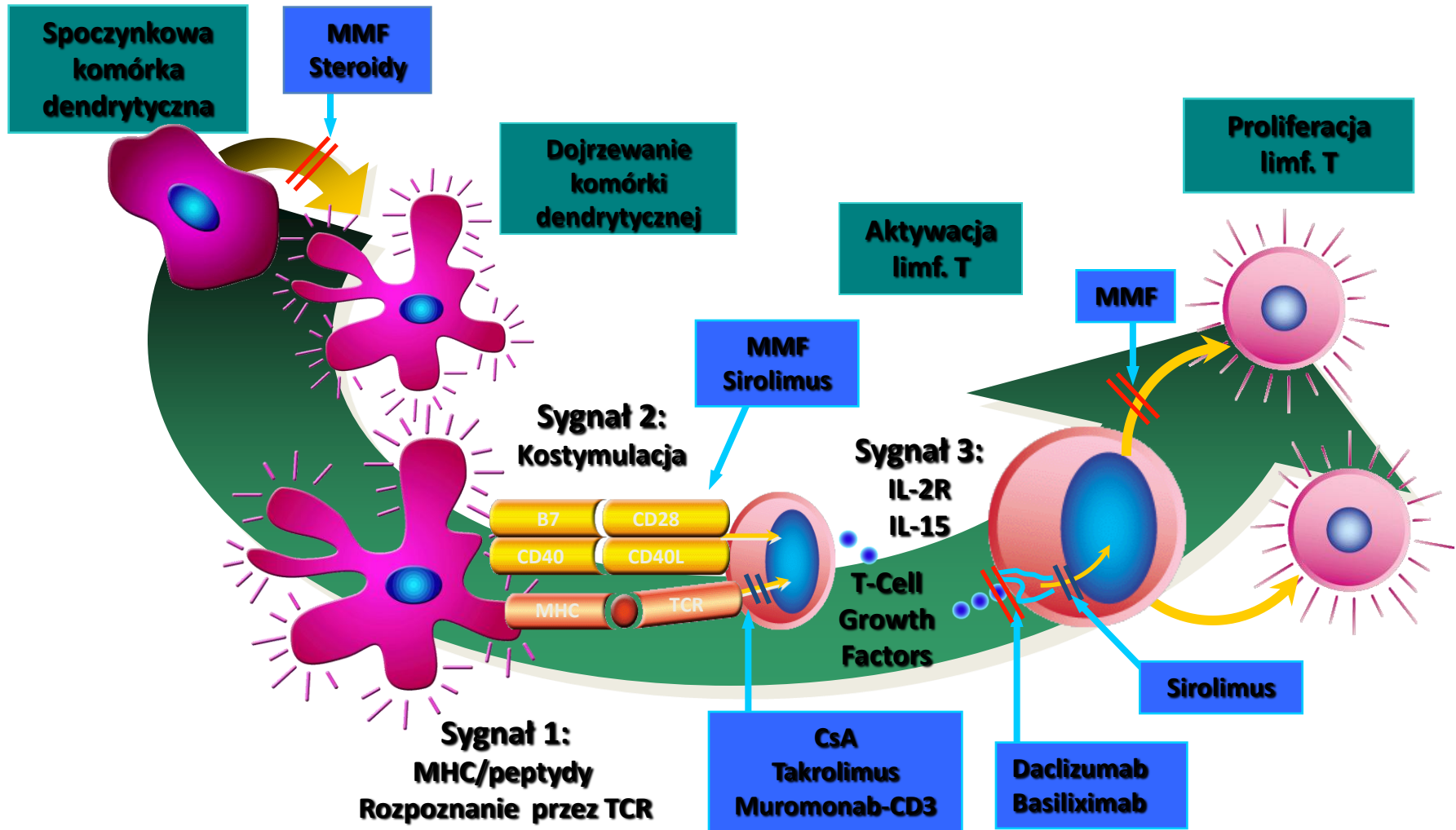
- Okazało się, że zależność między efektem (toksycznością) leku i jego stężeniem jest silniejsza, niż między dawką a efektem
- Wiele leków immunosupresyjnych ma wąskie okienko terapeutyczne („narrow therapeutic window) tj. CNI, mTOR
- Wiele leków wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą
- Wiele leków immunosupresyjnych wykazuje interakcje z innymi lekami (w tym też immunosupresyjnymi) na różnych etapach: wchłanianie, wiązanie z białkami, metabolizm, wydalanie
- **Pojawiają się leki odtwórcze (generyki)**  
**Biorównoważny ≠ identyczny**

# Schematy immunosupresji

Jednoczesne podawanie kilku leków o uzupełniającym się mechanizmie działania, czego celem jest zwiększenie skuteczności i zmniejszenie toksyczności (zwykle mniejsze dawki)



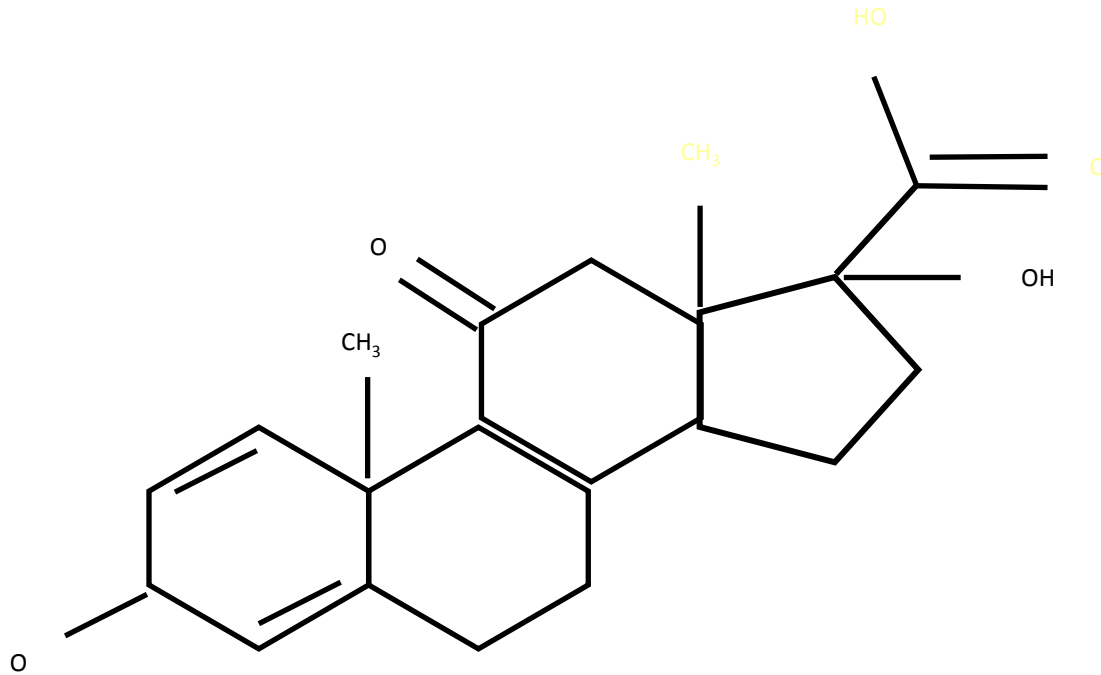
# Odpowiedź immunologiczna na obecność obcych antygenów → punkty uchwytu leków immunosupresyjnych



# Leki o podobnym mechanizmie działania

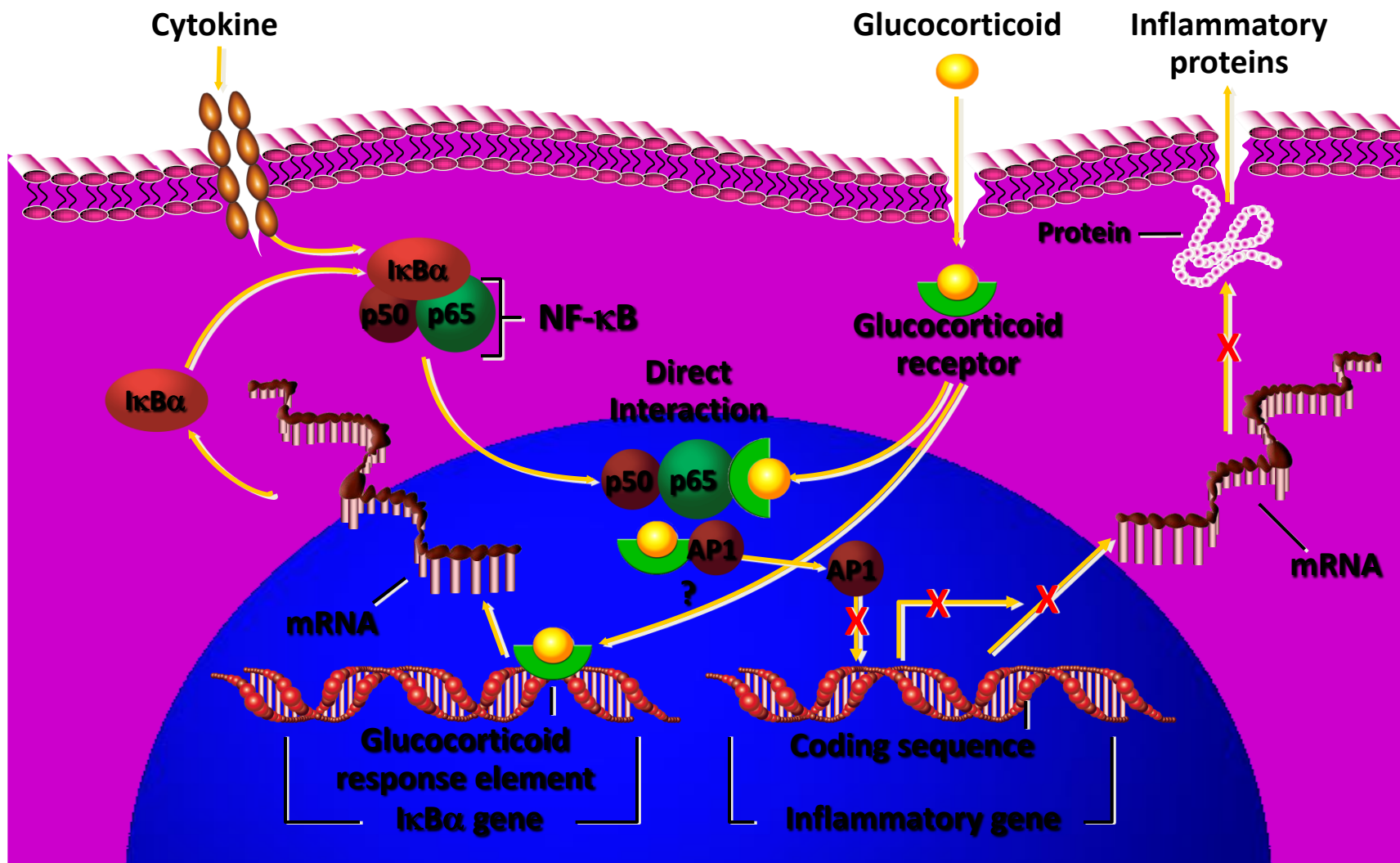
- Przeciwciała monoklonalne przeciw receptorowi dla IL-2
  - Basiliximab
  - Daclizumab
- Inhibitory kalcyneuryny
  - Cyclosporyna A
  - Takrolimus
- Steroidy
- Antymetabolity
  - Azatiopryna
  - Mykofenolan mofetylu i sodu
- Inhibitory m-TOR
  - Sirolimus
  - Everolimus

# Kortykosteroidy



**Prednison**

# Zaburzenie transkrypcji wywołane glikokortykoidami



# GS - objawy uboczne

- **Dyslipidemia**
- **Nadciśnienie tętnicze**
- **Nietolerancja glukozy/cukrzyca (głównie poprzez insulinooporność)**
- **Neurotoksyczność (psychozy, pseudoguzy)**
- **Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: choroba wrzodowa, zapalenie trzustki**
- **Zaburzenia endokrynne: opóźniony wzrost, wtórny brak miesiączki**
- **Upośledzone gojenie ran, trądzik posterydowy**
- **Otyłość centralna/wygląd cushingoidalny**
- **Powikłania oczne: jaskra, zaćma podtorebkowa tylna**
- **Osteopenia/oosteoporoza - głównie dotyczy kości beleczkowych (zmniejszony obrót kostny: hamowanie funkcji osteoblastów - niskie stężenie osteokalcyny w surowicy)**
- **Miopatie**
- **Zwiększona częstość infekcji**

# Kortykosteroidy – nowe trendy

- Odstawianie steroidów (*steroids withdrawal*) – powoli, nie w sytuacji dużego ryzyka odrzucania i utraty graftu
- Ograniczenie steroidów (np. tylko pierwsze 3-7 dni) + indukcja przeciwciałami (*steroids avoidance*): wyselekcjonowana grupa pacjentów, zwiększone ryzyko odrzucania, ale wyraźnie mniejsza częstość działań niepożądanych
- Schematy bezsterydowe (*steroids free*) + indukcja przeciwciałami – znacznie podwyższone ryzyko odrzucania

Steroidy nadal obecne w > 80% protokołów potransplantacyjnych – „boimy się ich toksyczności, ale też ich odstawienia”

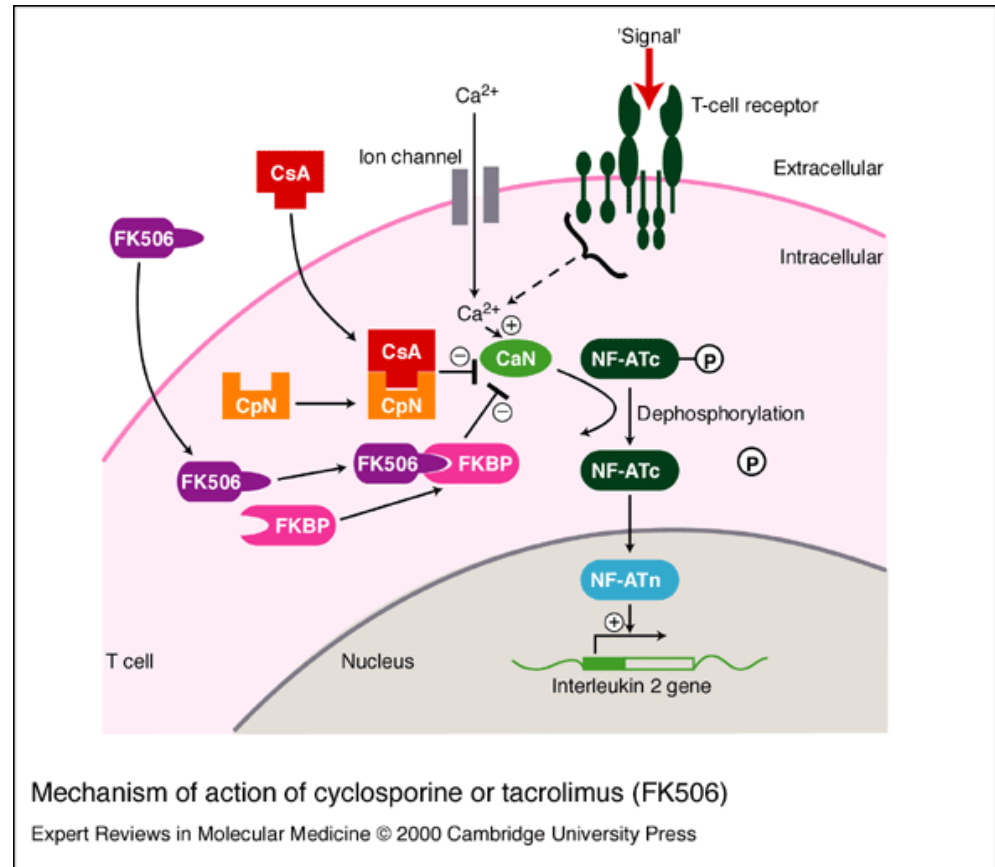


# Inhibitory kalcyneuryny (CNI)

- Cyclosporyna A (CyA) (Neoral<sup>®</sup> + generyki)
  - wiąże się z białkiem wewnątrzkomórkowym - cyklofiliną
    - aktywny dopiero po związaniu
- Tacrolimus (TAC=FK506) (Prograf<sup>®</sup> & Advagraf<sup>®</sup> & Modigraf<sup>®</sup> + generyki)
  - wiąże się z białkiem wewnątrzkomórkowym, FKBP-12
    - aktywny dopiero po związaniu

- Cyklosporyna A i takrolimus mają taki sam mechanizm działania i szlak metabolizmu

- Nigdy nie stosuje się ich razem (addytywna nefrotoksyczność). Przy konwersji 12 – 24 godz. przerwa



- Różnią się skutecznością i działaniami niepożądanymi

# CsA i TAC - zastosowanie

Immunosupresja podtrzymująca (zapobieganie odrzucaniu) po transplantacji nerki, w różnych schematach:

- CsA lub TAC + GS + AZA
- CsA lub TAC + GS + MMF
- CsA lub TAC + GS + Sirolimus
- Niska dawka CsA lub TAC + anty CD25 + GS + MMF
- CsA lub TAC + GS
- CsA lub TAC + MMF/AZA
- Monoterapia CsA lub TAC

# Interakcje CsA i TAC

- **Inhibitory CYP3A4**  
(↑ AUC) – ryzyko toksyczności

- **klarytromycyna**
- **erytromycyna**
- **danazol**
- **GS (duże dawki)**
- **flukonazol**
- **klotrimazol**
- **itakonazol**
- **ketokonazol**
- **mikonazol**
- **ranitydyna**
- **sok grejfrutowy**
- **verapamil**
- **diltiazem**
- **metoklopramid**

- **Induktory CYP3A4**  
(↓ AUC) ryzyko nieskuteczności

- **karbamazepina**
- **fenobarbital**
- **fenytoina**
- **rifampicyna**
- **barbiturany**
- **troglitazone**
- **tiklopidyna**

---

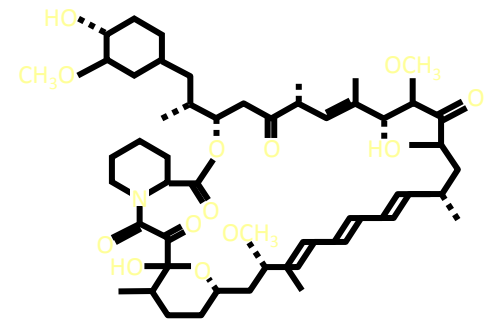
<b>Objaw uboczny</b>	<b>CsA</b>	<b>TAC</b>
<b>Nefrotoksyczność</b>	++	++
<b>Neurotoksyczność</b>	+	++
<b>Nadciśnienie</b>	++	+
<b>Cukrzyca potransplantacyjna</b>	+	++
<b>Hiperlipidemia</b>	++	+
<b>Hiperurykemia</b>	++	+
<b>Alopecia</b>	+ / -	++
<b>Hirsutyzm</b>	++	+ / -
<b>Przerost dziąseł</b>	++	+ / -
<b>HUS</b>	++	+
<b>Hiperkaliemia</b>	++	++
<b>Hipomagnezemia</b>	++	++
<b>Hepatotoksyczność</b>	++	+
<b>Przewód pokarmowy</b>	+ / -	++

---

# Inhibitory kalcyneuryny (CNI) – nowe trendy

- Większy udział TAC niż CsA (TAC > CsA w transplantologii, ale nadal CsA > TAC w nefrologii – badane nowe zastosowania)
- Minimalizacja stosowania CNI pod osłoną MPA i RAPA
- Obniżenie zakresu terapeutycznego TAC w immunosupresji podtrzymującej z 5-10 do 3-7 ng/ml?
- Zamiana Prografu na Advagraf – łatwiejsze dawkowanie

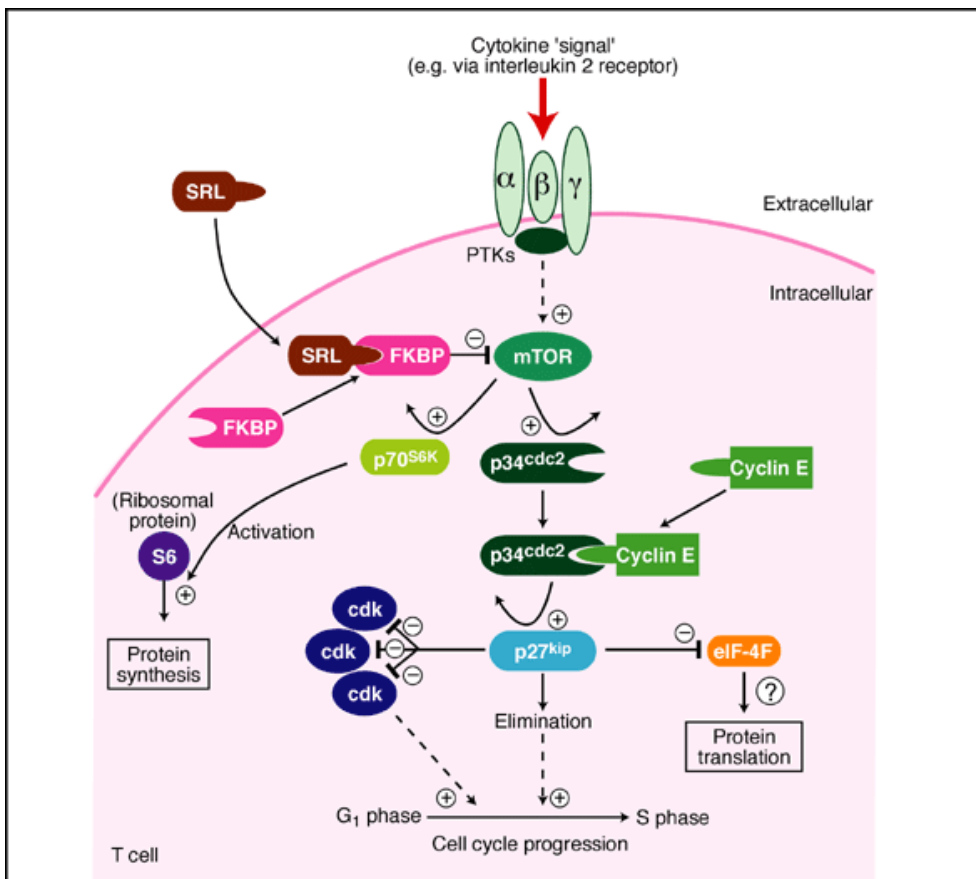
# Inhibitor m-TOR Sirolimus (Rapamycyna)



Sirolimus

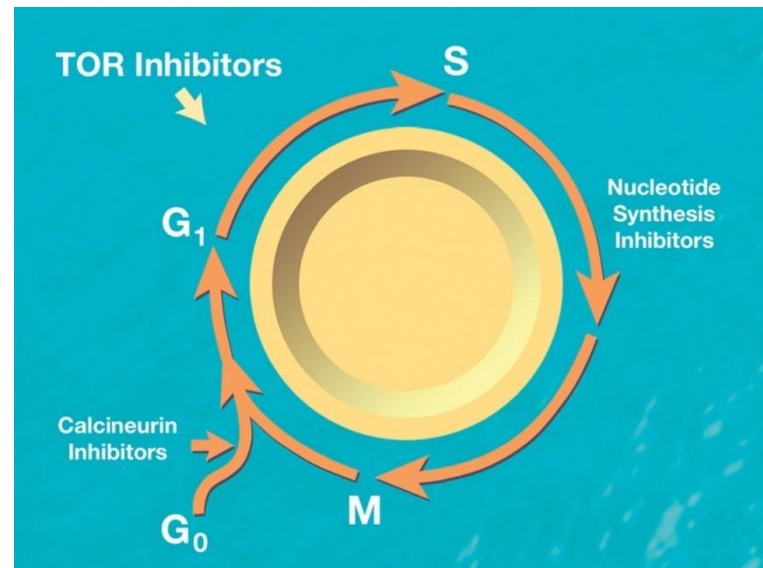
- Antybiotyk makrolidowy
  - Wiąże się z cyklofiliną (jak CyA & TAC)
    - Ta sama co TAC, FKBP-12
- NIE hamuje transkrypcji genu dla cytokin (np. IL-2)
- Kompleks ten hamuje białko m-TOR
  - Blokuje kilka kolejnych etapów pobudzenia
    - m.in. aktywację kinazy p70S 6
  - Hamuje transdukcję sygnału mediowanego przez IL-2 do jądra komórkowego
    - Cykl komórkowy hamowany w fazie G1-S
- Hamuje również proliferację komórek guza i mięśni gładkich (CAN)

# SIROLIMUS: mechanizm działania



Mechanism of action of sirolimus (rapamycin)

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2000 Cambridge University Press



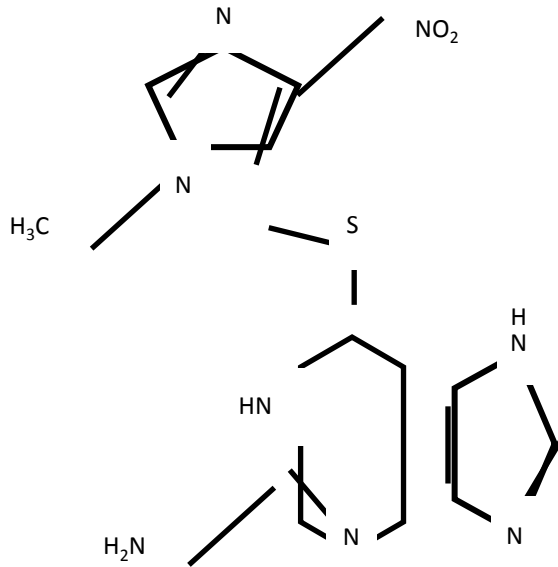
Działa obwodowo w stosunku do CNI – racjonalne kojarzenie tych leków



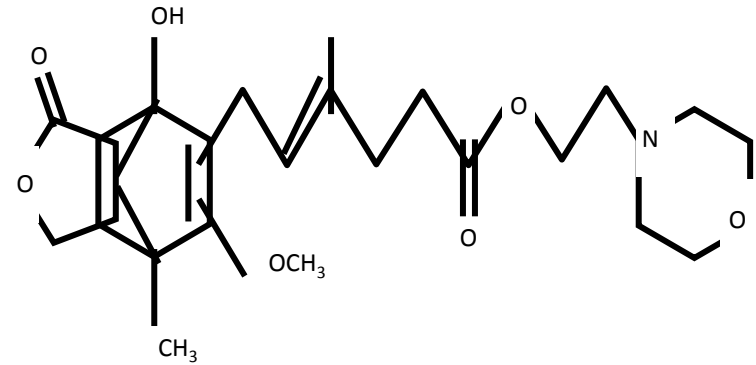
# Sirolimus: działania niepożądane (inne niż CNI)

- Nefrotoksyczność (inny mechanizm niż CNI):
  - Opóźnienie ustępowania ATN po transplantacji
  - Nasila nefrotoksyczność CsA
  - **Wywołuje białkomocz**
  - Wykazuje tubulotoksyczność
  - Wywołuje HUS
- **Zaburzenie gojenia ran i tkanek**
- **Owrzodzenia jamy ustnej**
- Dyslipidemia (podwyższenie LDL i TG).
- Zapalenia płuc.
- Małopłytkowość

# Antymetabolity = leki antyproliferacyjne



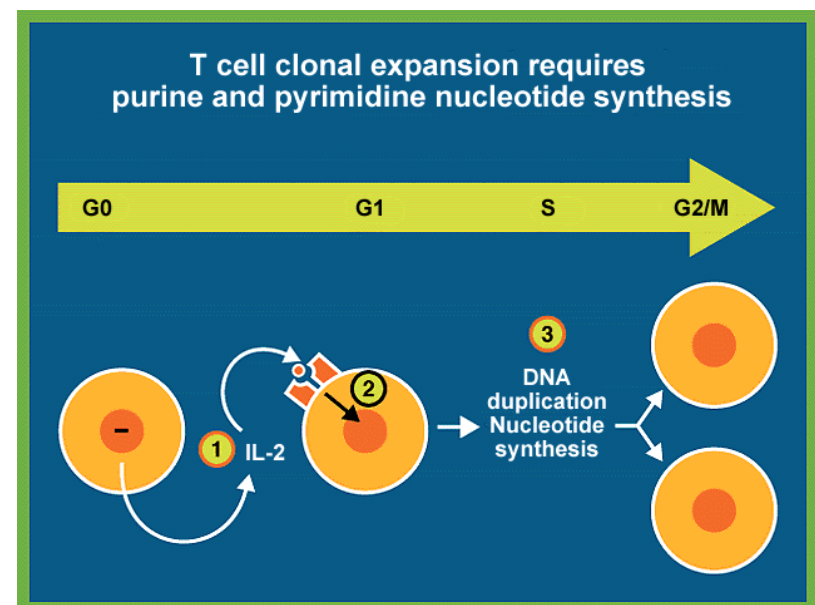
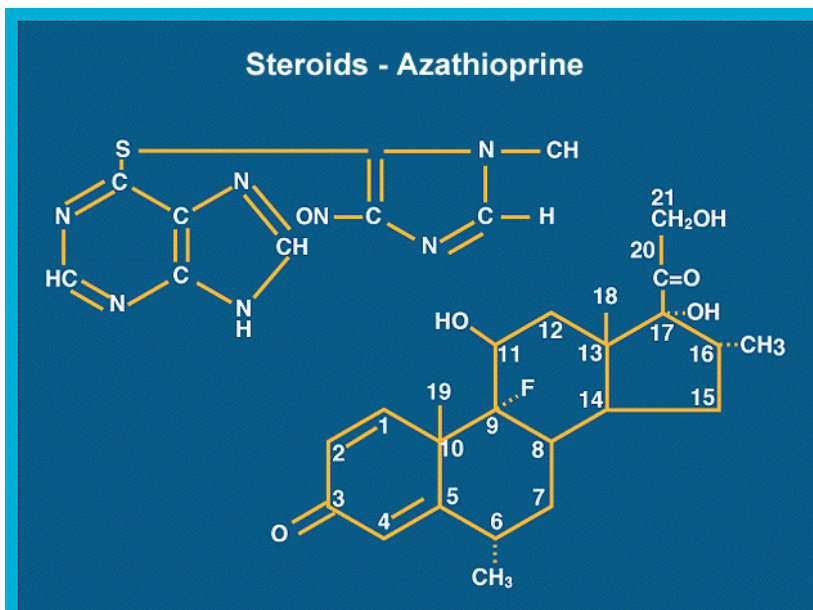
**Imuran**



**MMF**

# AZATIOPRYNA - MECHANIZM DZIAŁANIA

- ✓ Analog puryn, po wbudowaniu w RNA hamuje syntezę DNA i RNA
- ✓ Hamuje syntezę puryn *de novo*
- ✓ Wpływa na proliferację limfocytów B i T oraz wytwarzanie przez nie przeciwciał, nie wpływając na sekrecję limfokin



# Azatiopryna - objawy uboczne

- mielosupresja (granulocytopenia)
- hepatotoksyczność, ostra cholestaza, zwężenie żył wątrobowych, zapalenie trzustki
- śródmiąższowe zapalenie płuc (rzadko)
- częstsze występowanie infekcji, chorób nowotworowych

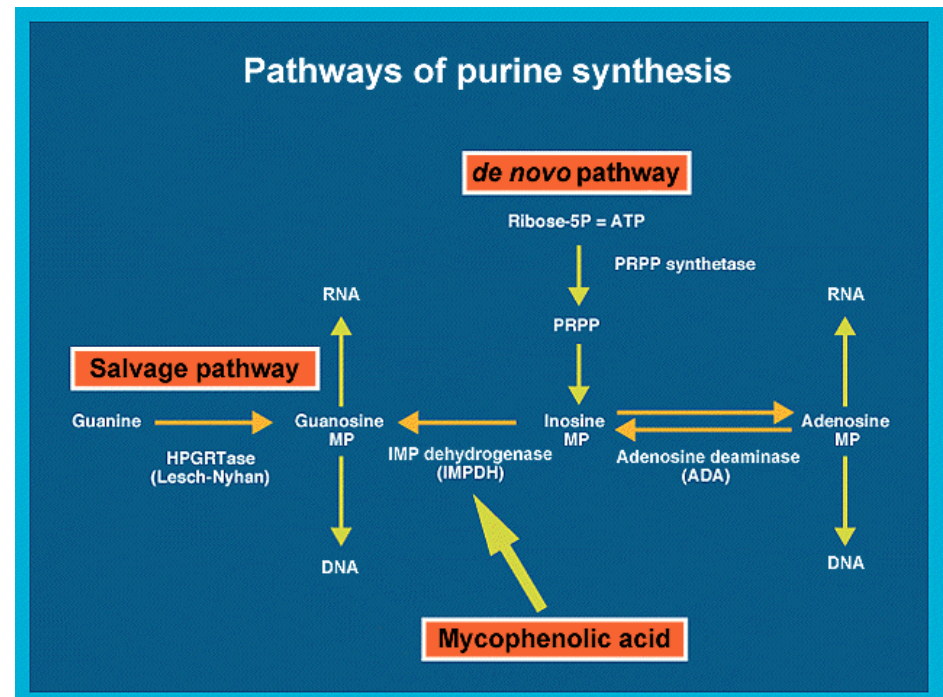
# Kwas mykofenolowy

Mykofenolan mofetylu (MMF) (CellCept<sup>®</sup>) i  
mykofenolan sodu w tabletkach dojelitowych  
(Myfortic<sup>®</sup>)

- proleki kwasu mykofenolowego (MPA) –  
inhibitora dehydrogenazy monofosforanu inozyiny  
(IMPDH)

# Kwas mykofenolowy

- Inhibitor dehydrogenazy monofosforanu inozyny (IMPDH)
- Selektywnie i odwracalnie hamuje proliferację limfocytów T i B
- Nie zaburza syntezy DNA (nie wywiera efektu mutagennego)



# Zasady leczenia immunosupresyjnego – czas trwania

- Leczenie prowadzone przez cały czas funkcjonowania przeszczepu
  - często rozpoczynane przed transplantacją  
(dawka dożylna CS w czasie zabiegu tx, podanie MMF i CsA lub TAC z wyprzedzeniem u biorcy od dawcy żywego)
  - szczególnie ważne pierwsze tygodnie  
(monitorowanie!!!, właściwa postać leku)
  - przerywane dopiero w momencie utraty czynności przeszczepu (np. nerki) lub zgonu pacjenta (np. serce)  
(duży problem – non-compliance)

# Zasady leczenia immunosupresyjnego – schematy immunosupresji

- Pacjent otrzymuje kilka leków (schemat, protokół), co umożliwia wykorzystanie addytywnego efektu (różny mechanizm działania) oraz łagodzenie działań niepożądanych (redukcję dawek w celu unikania efektów toksycznych)
- Początkowo (3-6 miesięcy) dawki (stężenia) leków są wysokie, potem stopniowo zmniejszane do dawek podtrzymujących

(w przypadku leków monitorowanych stężeniem dawki dostosowuje się do poziomu – CsA, TAC, RAPA; dawki innych leków np. CS zmniejsza się zgodnie z określonym protokołem)

**Nie zmniejszać dawek dwóch leków jednocześnie !!!**



# PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI

---

- **CsA / Tac +Aza+ GS**
- **CsA / Tac + MMF ± GS**
- **CsA / Tac + Rapa ± GS**
- **Rapa + MMF ± GS**
- **Niska dawka CsA / Tac + Rapa ± MMF**
- **Indukcja ATG, OKT3 lub anty-IL-2R**

**Nie kojarzy się CsA i TAC**

# Od czego zależy wybór schematu immunosupresji i dobór stężeń leków

- Rodzaj narządu: serce, wątroba, nerka
- Przeszłość immunologiczna pacjenta (uczulenie na antygeny HLA, kolejny przeszczep)
- Wiek pacjenta
- Dobór HLA, odsetek PRA
- Jakość narządu
- Okres zimnego i ciepłego niedokrwienia
- Choroby towarzyszące (cukrzyca, nadciśnienie, otyłość itp.)
- **Udział pacjenta w badaniach klinicznych leków immunosupresyjnych\***

# Profil toksyczności współczesnych leków immunosupresyjnych

Działanie	CsA	FK	Rapa	MMF	Aza	IL2rm Ab	Cs
Nadciśnienie	+++	++					++
Nefrotoksyczność	+++	++					
<u>Neurotoksyczność</u>	+++	+++					
Cukrzyca	++	+++					++
Hiperlipidemia	++	+(+)	+++				++
<u>Przewód pokarmowy</u>	+	+	+	+++			
Supresja szpiku			++	+++	+++		
<u>Zmiana wyglądu</u>	++	+					+++

# Zasady leczenia immunosupresyjnego – modyfikacja schematu immunosupresji

- braku skuteczności

Po ostrym odrzucaniu: CsA → TAC lub AZA → MMF

W razie stwierdzenia humoralnej komponenty przewlekłego odrzucania (C4d) w bioptacie nerki: CsA → TAC oraz AZA → MMF

Leczenie odrzucania monitorowane biopsją – przynajmniej przed leczeniem, biopsja protokolarna??? (odróżnienie odrzucania od toksyczności)

- dobrych wyników leczenia i pojawienia się ważnych celów strategicznych

Słabe tempo wzrastania u dziecka: powolne odstawienie CS

Planowana ciąża u pacjentki – ostawienie AZA/MMF

**Dziękuję za  
uwagę....**

