

Mit jelent a transzplantációs nephrológia?



Lajos Zsom, M.D.

2015

Transzplantációs nephrológia: beteggondozás egy sebészi beavatkozás előtt és után



- Megfelelő beteg kiválasztása és előkészítése
- Utángondozás nephrológiai, belgyógyászati, toxikológiai és immunológiai szempontból
- Tenni ezt belgyógyászként sebészek között

Transzplantációs nephrológus mint gondolkodó: mit is csinál a vese?

1. Toxikus anyagok eltávolítása „eGFR” : *kis és közepes molekulású, fehérjekötött vagy sem, extra- vagy intracellularis, példa: nátrium* *p cresol, foszfor,*
2. Só és vízháztartás szabályozása: *vérnyomás, euvoémia, folyadékeltávolítás sebessége-* *hemodynamikus stabilitás*
3. A sympathikus idegrendszer aktivitása: *vérnyomás, cardiac output*
4. Elektrolitszintek homeosztázisa: *K, Mg, P, Ca....stb*
5. Pufferek homeosztázisa *a csontpuffer aktivitásának minimalizálása*
6. Hormonelvásztás *erythropoietin, renin, D vitamin*
7. Gyógyszerek metabolizmusa, eltávolítása *insulin, antibiotics....etc*
8. Megfelelő tápláltság *glukoneogenesis, anabolizmus*
9. az immunrendszer *krónikus gyulladás, fertőzések elkerülése*
10. Thrombocyta functio: *vérzézéses szövődmények elkerülése*

Optimális szervpótlás: a vese valamennyi funkciójának az elérhető maximális mértékű pótlása

Életminőség a hemodialízisben-gyakori tünetek

- Kognitív zavarok, szorongás, depresszió
- Étvágytalanság, diétás megszorítások
- Emésztési zavarok, emésztőrendszeri vérzések, székletürítési zavarok
- Fáradtságérzés, heti háromszori szívterhelés (intradialitikus hypotenzió: USA-ban a leggyakoribb tünetek egyike), rossz funkcionális állapot
- Hospitalizáció: kanülfertőzések, szívelégtelenség (folyadékfelvétel elégtelensége)
- Izom-, ízületi- és csontpanaszok (foszforeltávolítás elégtelensége)
- Nemi funkció zavarai, meddőség
- Számos kiegészítő gyógyszer: erythropoetin analóg, vitamin D, foszforkötők, vérnyomáscsökkentők stb.

Hogyan pótoljuk a beteg vesét: elmélet

- Hemodialysis:
 - less clearance
 - oscillating levels of toxins, potassium, water, osmoles
 - frequent hemodynamic compromise-hypervolemia and delayed vascular refill
- Transplantation:
 - clearances up to 60 ml/min
 - continuous clearance
 - frequent hypertension but less hemodynamic compromise
 - lower cardiovascular risk even despite drug effects
 - Anabolism,
 - glukoneogenesis,
 - endocrine production
 - Sexual function, fertility

Transzplantációs nephrológia: kiválasztás

- Kit transzplantáljunk?: a preferált terápia annak, aki
- szervpótló kezelésre szorul krónikus, megfordíthatatlan veseelégtelenség miatt
- **előreláthatólag a közeljövőben** szervpótló kezelésre szorul krónikus, megfordíthatatlan veseelégtelenség miatt (GFR < 20 ml/min alias pre-emptive transzplantáció)

Kit transzplantáljunk-akinek szüksége van rá!

□ Krónikus, megfordíthatatlan

-időbeli dinamika (kivételek, akik alacsony GFR mellett is stabilak évekig)

-a GFR nem minden és nem mindeható

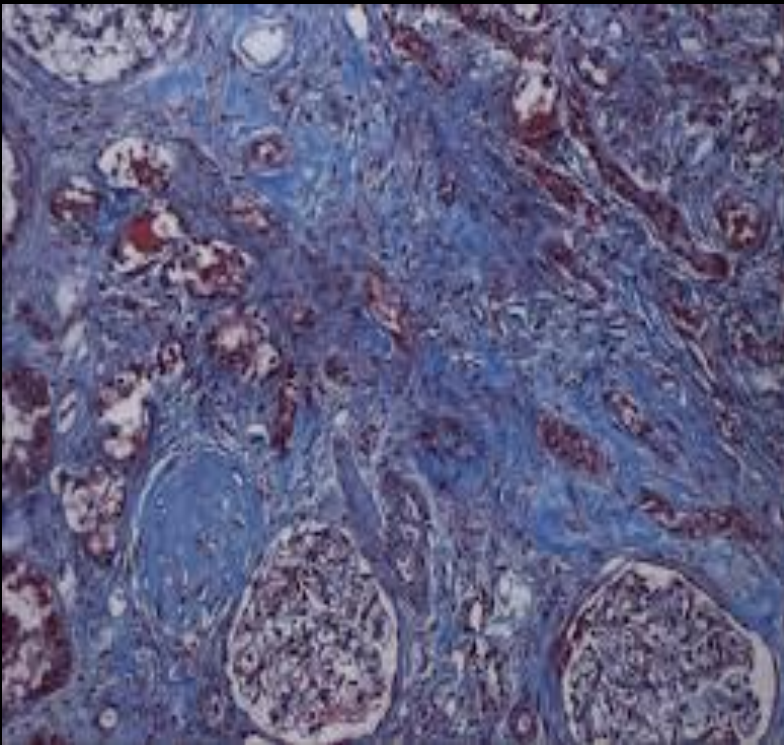
-morphológia (személyes megbeszélés a radiológussal)

-biopszia

A nincs vita dia

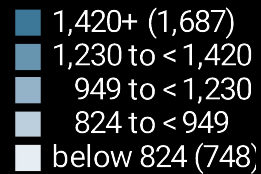
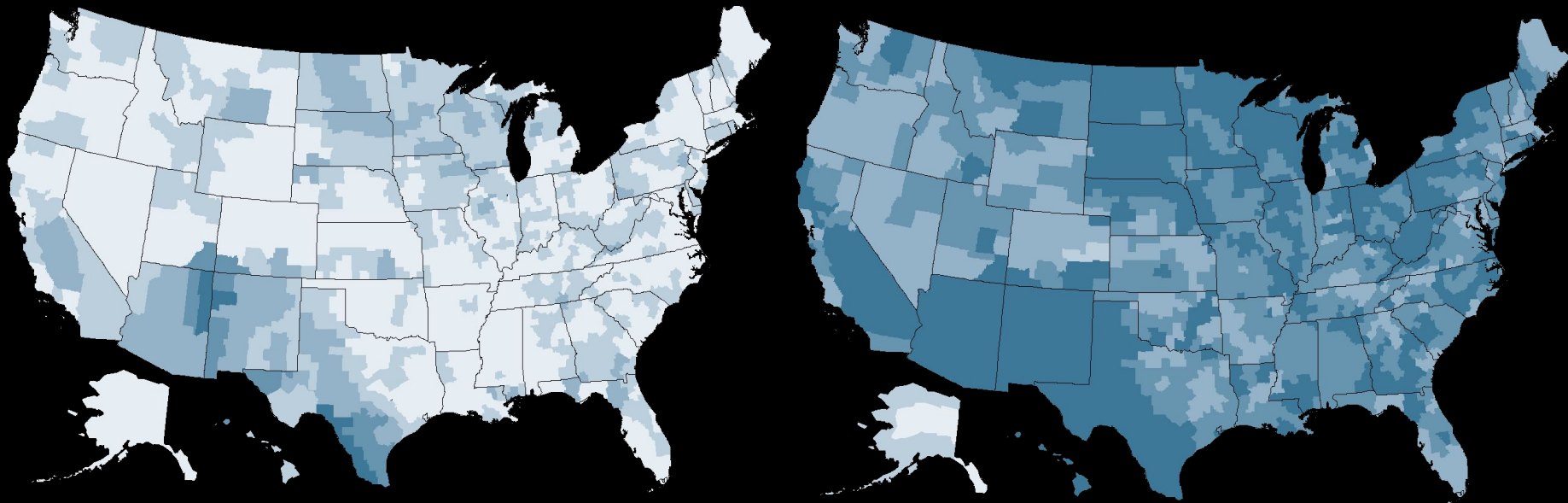
Vesebiopszia: prognózis és rizikó: visszatér-e?

Ide nem kell vesebiopszia...



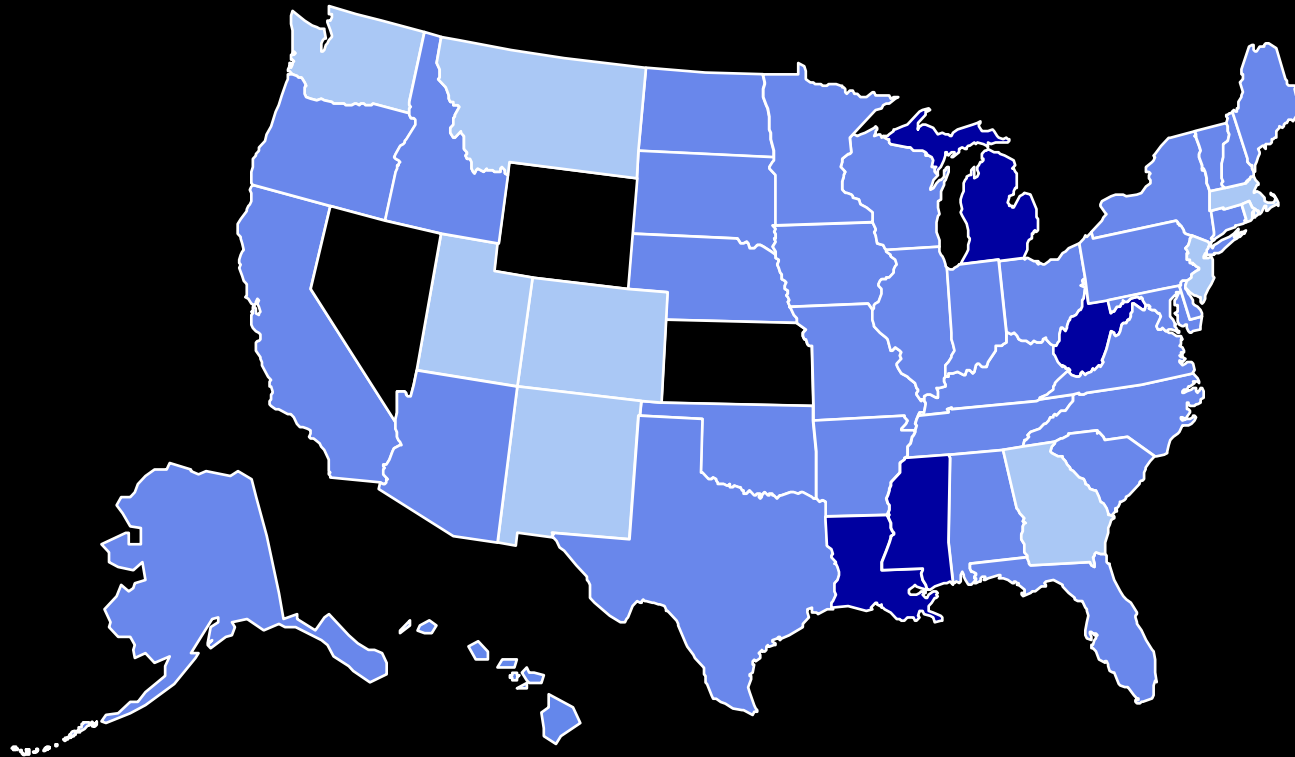
A krónikus veseelégtelenség járványszerűen terjed

Prevalence of ESRD: 1991 versus 2001 (per million population)



Obesitás is járványszerűen terjed 1991-től

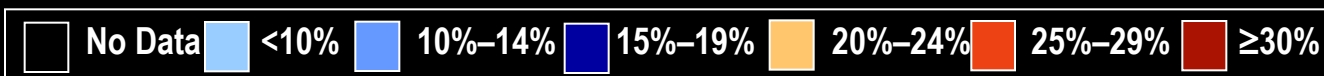
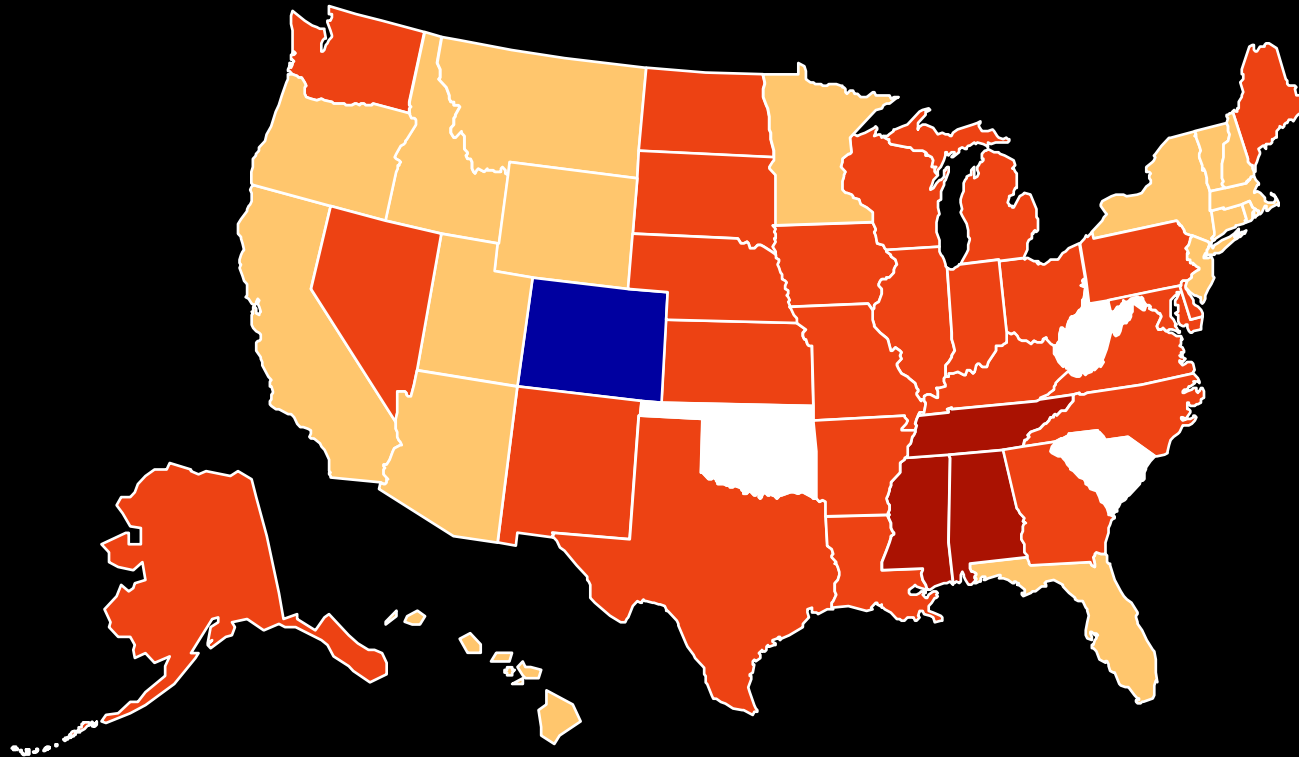
(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs. overweight for 5' 4" person)



2008-ig.... összefüggés: a transzplantációs

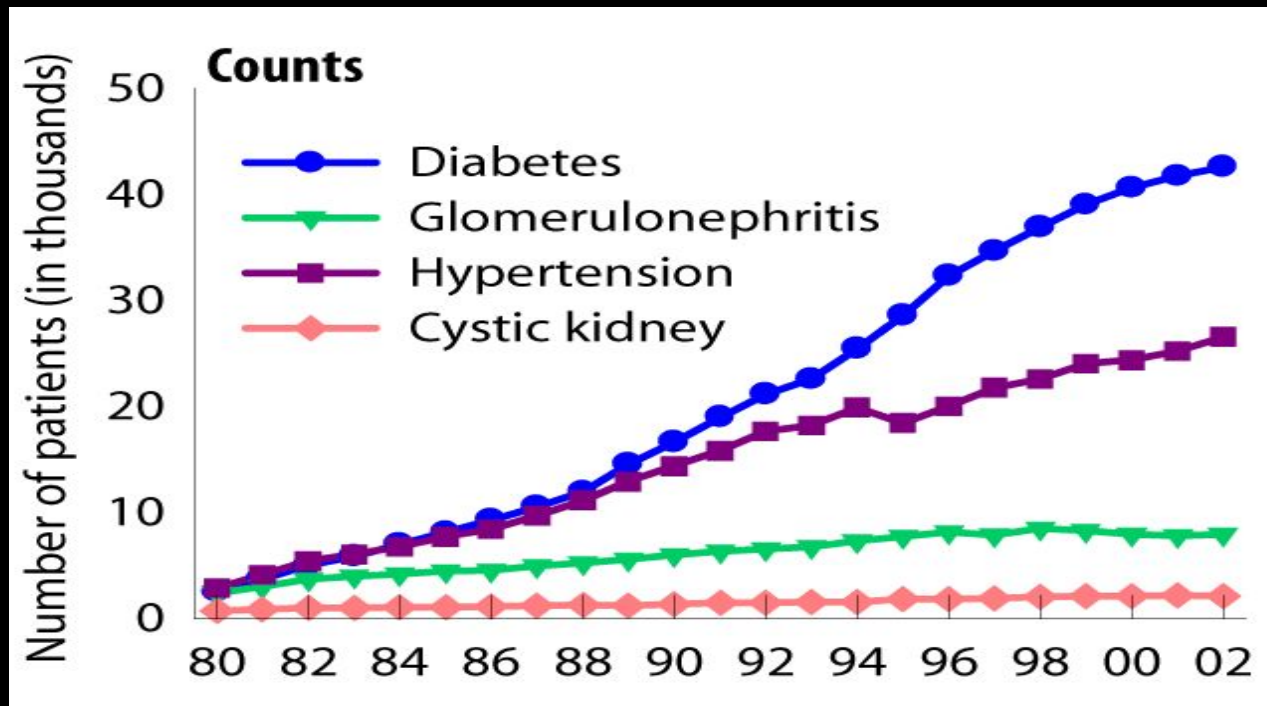
nephrológia és a dietetika

(*BMI ≥ 30 , or ~ 30 lbs. overweight for 5' 4" person)

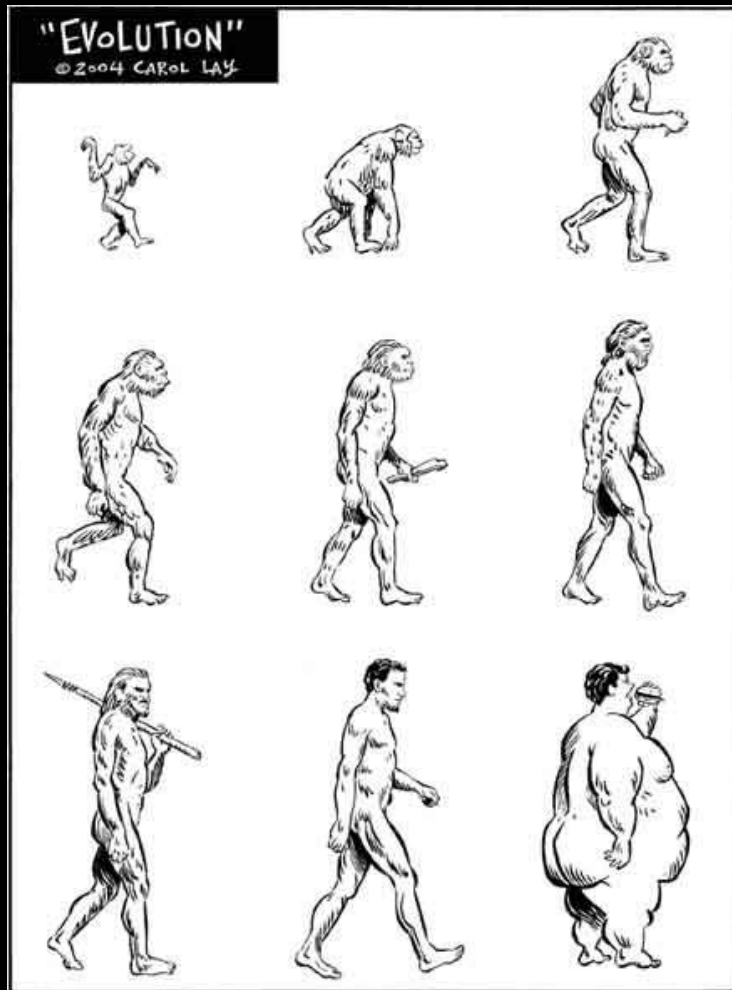


Incident Counts & Adjusted Rates, By Primary Diagnosis

CKD as the extreme of the Metabolic Syndrome

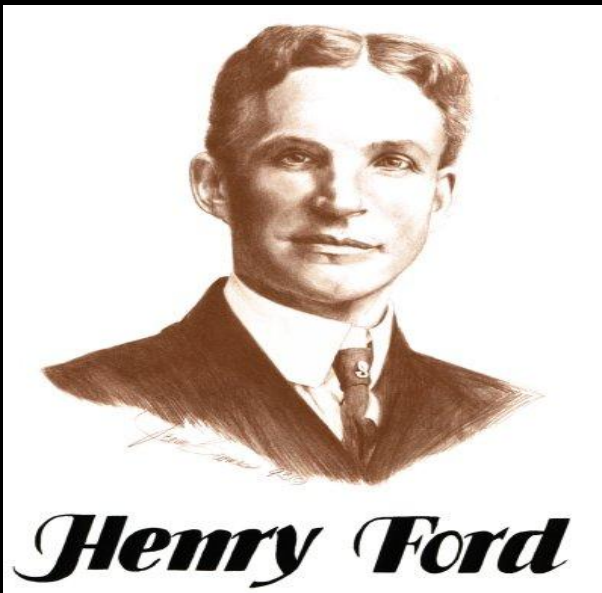


Evolution of *Homo Sapiens* toward *Homo Consumans*



- Hunter-gatherers (tens of thousands of years): more potassium, less salt, less animal and heavy-grain protein (acid), less fat, more exercise, less caloric intake, fiber, fresh food
=very low blood pressure, very low cholesterol and no proteinuria
- Modern man (neolithicum, agriculture, a few millennia): diet loaded with animal-, wheat-, rice-derived protein (acid); salt, excessive calories, mass-produced sugar and industrial chemicals, congested in small urban areas
="normal" or high blood pressure, "normal" or high cholesterol and some proteinuria

Együnk könnyen és gyorsan....



- A futószalagon gyártott étel: könnyen felszívódó szénhidrátok, telített zsírsavak, túlzott sóbevitel, ipari színezék és tartósítóanyagok

Metabolic Syndrome and Renal Progression

Table 1. *Fructose feeding results in development of traits of the metabolic syndrome*

Diet	TG, mg/dl	Cholesterol, mg/dl	Uric Acid, mg/dl	Insulin, pM
Normal	161 ± 12.5	76 ± 3.2	1.6 ± 0.10	3.0 ± 0.3
Dextrose	107 ± 8.9*	64 ± 2.4* [‡]	1.7 ± 0.09	3.2 ± 0.3
Fructose	373 ± 38.7*	90 ± 4.3*	1.5 ± 0.12	4.8 ± 0.5*

Diet	Proteinuria, mg/dl	Creatinine, ml/min
Normal	33 ± 5.7	1.23 ± 0.04
Dextrose	35 ± 7.5	1.16 ± 0.08
Fructose	73 ± 15.4*	0.96 ± 0.08*

Transzplantációs nephrológia mint dietetika és általános belgyógyászat

- Obezitás: sebgyógyulás, műtéti technikai nehézségek, csökkent graft túlélés-metabolic mismatch
- NODAT, vagy rosszabbodó cukorbetegség: új cukorbetegség-transzplant gyógyszerek és növekvő étvágy, renális glukoneogenezis
- Hyperlipidemia-transzplant gyógyszerek mellékhatása
- Hypertonia-transzplant gyógyszerek, vagy növekvő étvágy
- Graft dysunctio: cardiovascularis rizikók között ez, s a proteinuria a legfontosabbak között
- A legtöbb transzplantált beteg kardiovaszkuláris okból hal meg működő grafttal

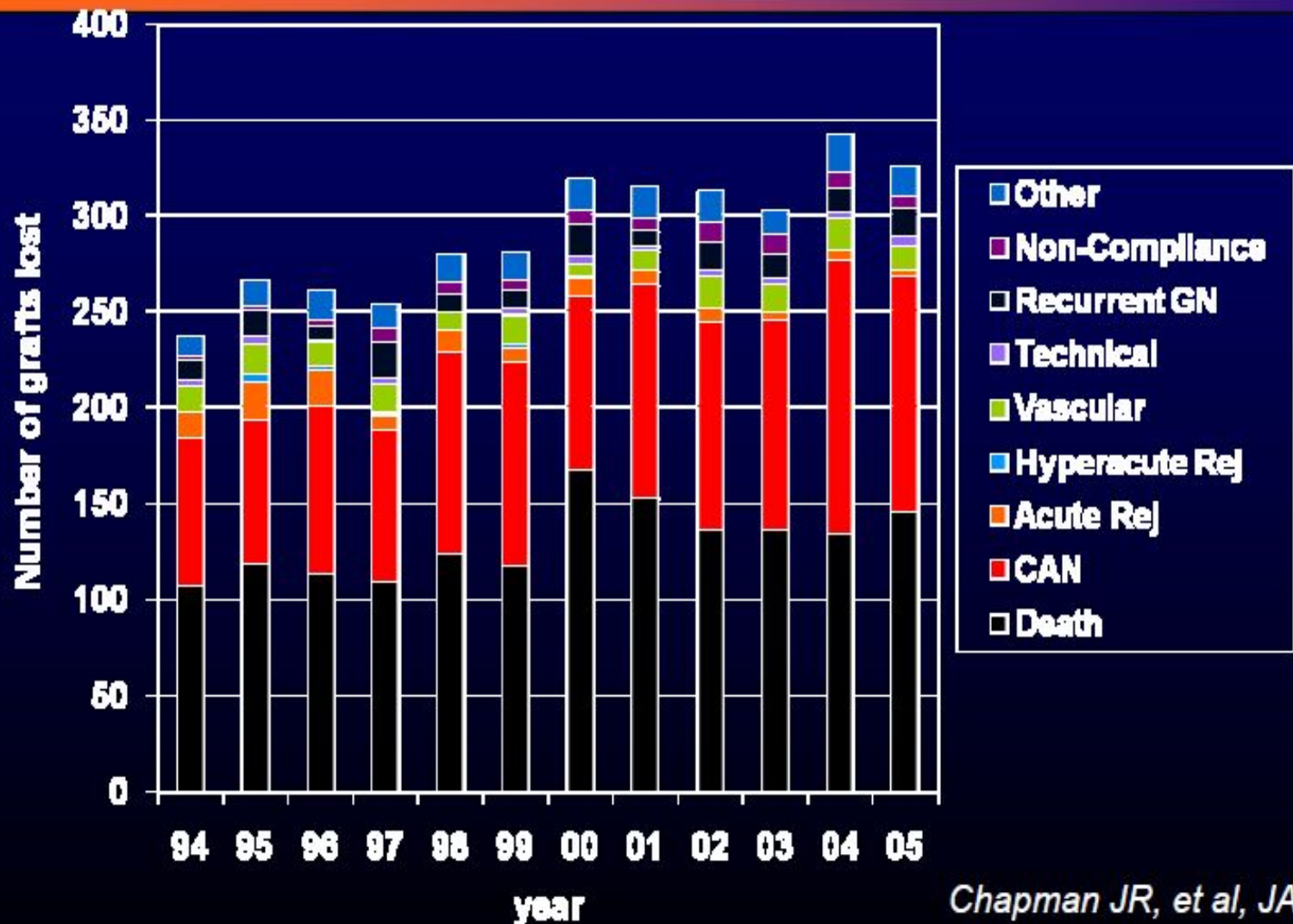
Transplant Menu-High BMI Specials

- Inducing weight gain-steroids
- Inducing hyperlipidemia-steroids, cyclosporine, mTor inhibitors
- Inducing resistant hypertension-steroids, cyclosporine, tacrolimus
- Inducing or worsening impaired glucose tolerance/insulin resistance/post-transplant diabetes mellitus-tacrolimus, steroids, cyclosporine, mTor inhibitors

Működő grafttal bekövetkező halálozás okai transzplantáció után (%)



Causes of kidney graft loss in Australia 1994 – 2006



Kit transzplantáljunk-aki egészségesen akar élni

- a jól táplált (sőt: a kifejezetten kövér) dialízis beteg él a legtovább-**BMI paradox**
- Ennek legvalószínűbb oka-a nem megfelelően dializált beteg szervezetében gyakran időfüggően gyulladás (katabolizmus) és étvágytalanság lép fel-**rezerv hatás vs. surrogate marker?**
- Minél jobb a szervpótlás annál inkább elérhetőek az egészséges ételek, jobb a tápláltsági fok: a transzplantáció biztosítja az ideális táplálkozás és mozgás lehetőségét



Miért is fontos a mozgás-rehabilitáció?

Some of the benefits of exercise in CKD:

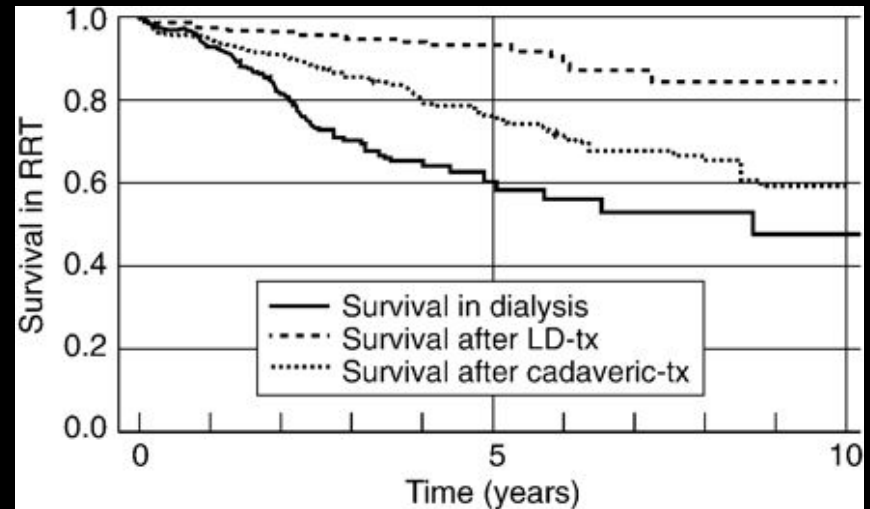
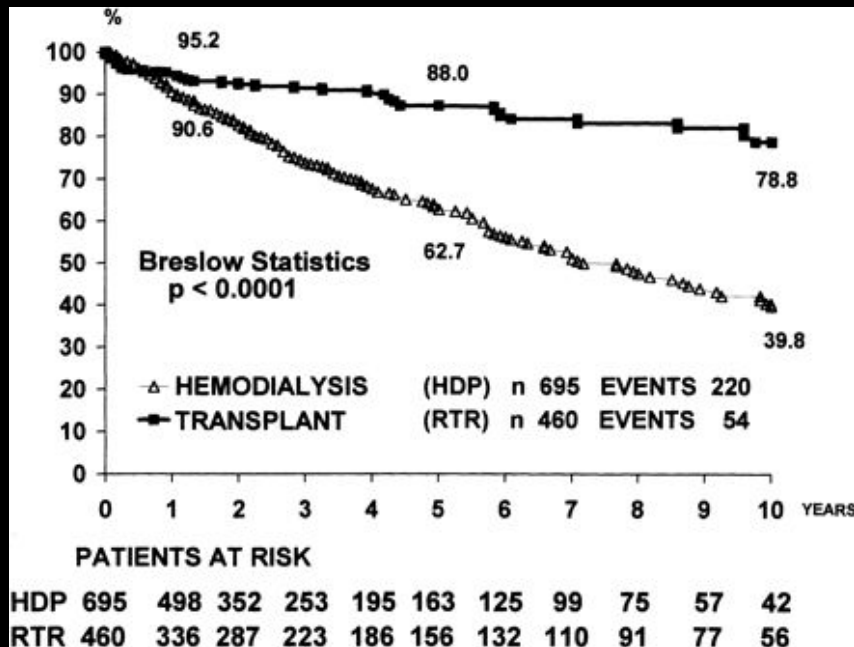
- Better blood pressure control even in ESRD patients
- Better volume control (sweating)
- Less chronic inflammation
- Improved insulin sensitivity
- Less depression=better compliance
- Weight loss=better OSA control



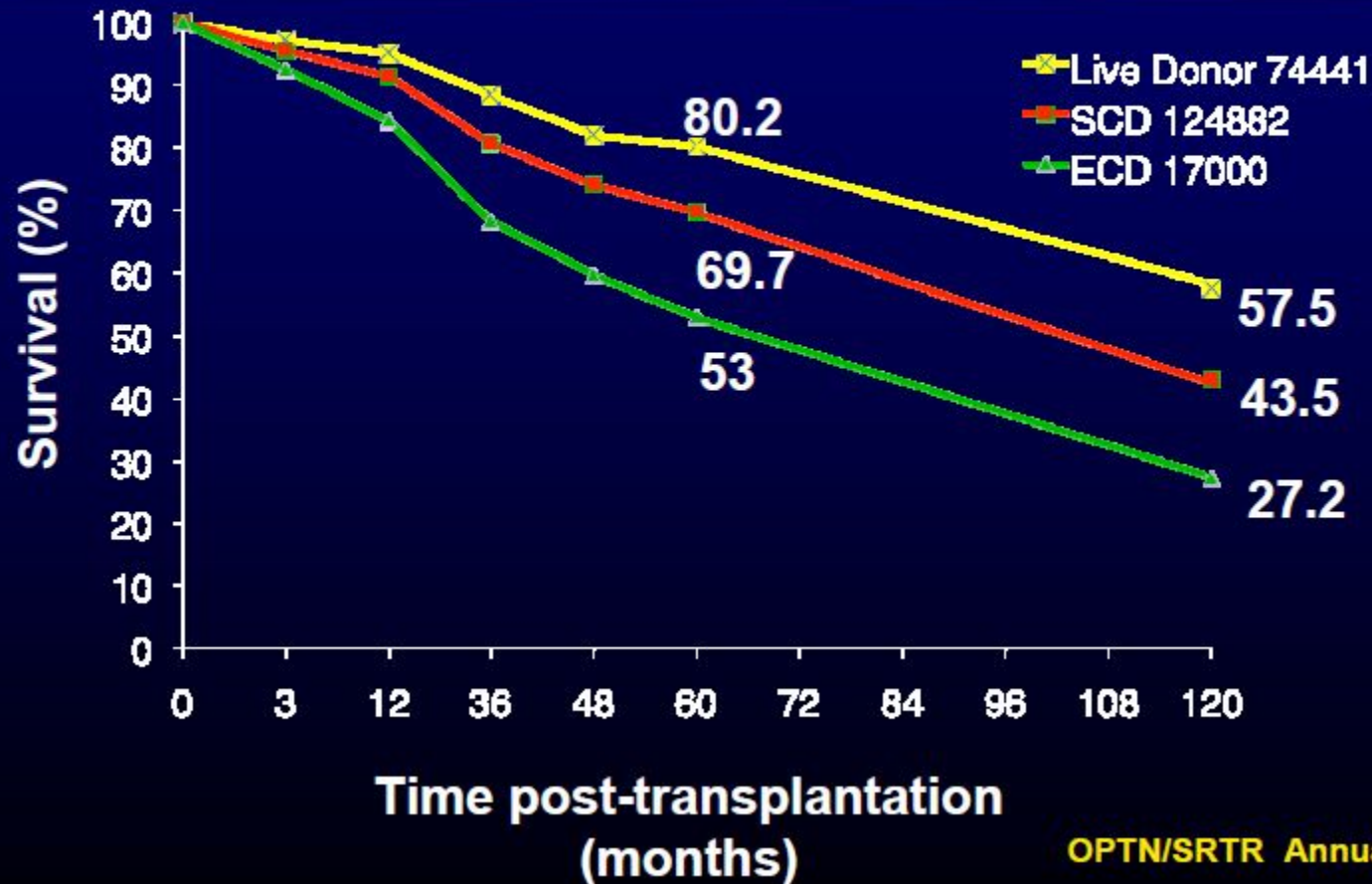
Kit transzplantáljunk-aki hosszú életet akar

Beteg túlélés tx vs dialízis

Beteg túlélés-élődonor



Kidney-Only Graft Survival



Mortality and graft loss is influenced by prior dialysis vintage

Relative risk of mortality by prior dialysis vintage (in years)

□ Pre-emptiv (0)

0.75 (0.70-0.81) <.0001 Graft Survival
 0.78 (0.72-0.85) <.0001 Death Censored
 0.68 (0.61-0.76) <.0001 Death

□ 1-<2

1.09 (1.04-1.14) 0.0002 Graft Survival
 1.01 (0.96-1.07) Death Censored
 1.22 (1.14-1.30) <.0001 Death

□ 2-<3

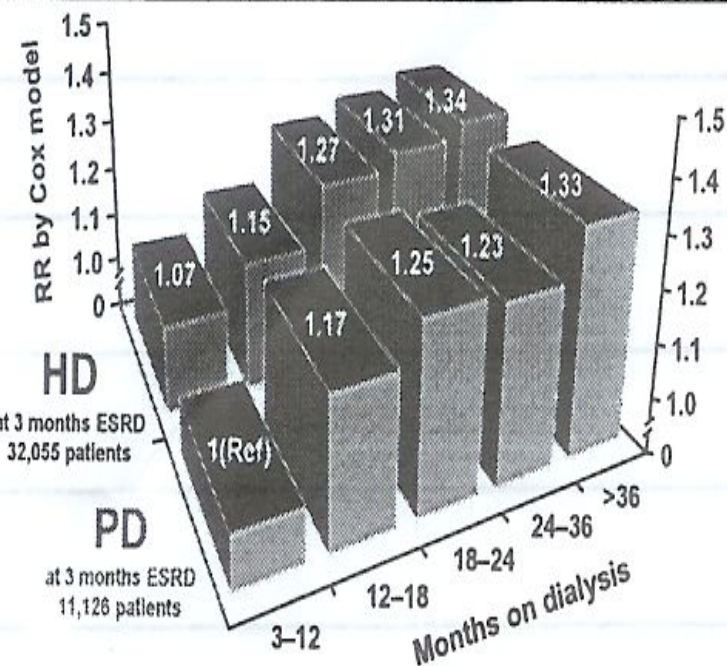
1.11 (1.06-1.17) <.0001 Graft Survival
 0.99 (0.93-1.06) Death Censored
 1.32 (1.23-1.42) <.0001 Death

□ 3+

1.16 (1.10-1.22) <.0001 Graft Survival
 0.97 (0.92-1.04) 0.42 Death Censored
 1.49 (1.39-1.59) <.0001 Death

USRDS Annual Report
 2002

Relative risk by Cox proportional hazard model for death-censored graft loss



Meler-Kriesche HU, et al. Am J Transplant 2001;1(Suppl. 1):164 (Abstract 116)

Who benefits most? Diabetics and the elderly.....

Patient Group	Annual Death Rate Among WLD (%)	Days to Equal Risk	Days to Equal Survival	RR ^a (P Value)	Projected Extra Lifetime (yr)
All	6.3	185	531	0.75	5.1
Age (yr)					
18–29	2.2	163	547	0.85	6.4
30–44	5.4	134	309	0.78	4.9
44–54	6.5	196	521	0.70	6.3
55–64	6.5	193	580	0.66	7.3
≥65	10.0	171	475	0.71	3.8
Race					
white	7.5	184	481	0.68	5.9
black	4.8	172	691	0.86	3.1
other	6.3	211	513	0.59	9.9
Gender					
male	6.3	185	526	0.74	5.1
female	6.3	184	528	0.73	5.4
Cause of ESRD					
glomerulonephritis	4.3	192	501	0.82	4.6
hypertension	4.3	169	>700	0.71	8.5
diabetes mellitus	10.8	164	352	0.62	5.6
other diagnoses	4.3	194	663	0.75	6.7

A dialízis és transzplantáció: amerikai eredmények

- A halálozás magasabb a várólistán, mint a transzplantáció után, különösen cukorbetegék és idősek esetében (Ojo et al JASN 2001)
- A transzplantációs halálozás és a transzplantált vese túlélésének egyik rizikófaktora a dialízis előzetes tartama (Meier-Kriesche et al Am J Transplant 2001)
- A beteg életminősége gyakran sokkal rosszabb a művesén (mindennapi tapasztalat)

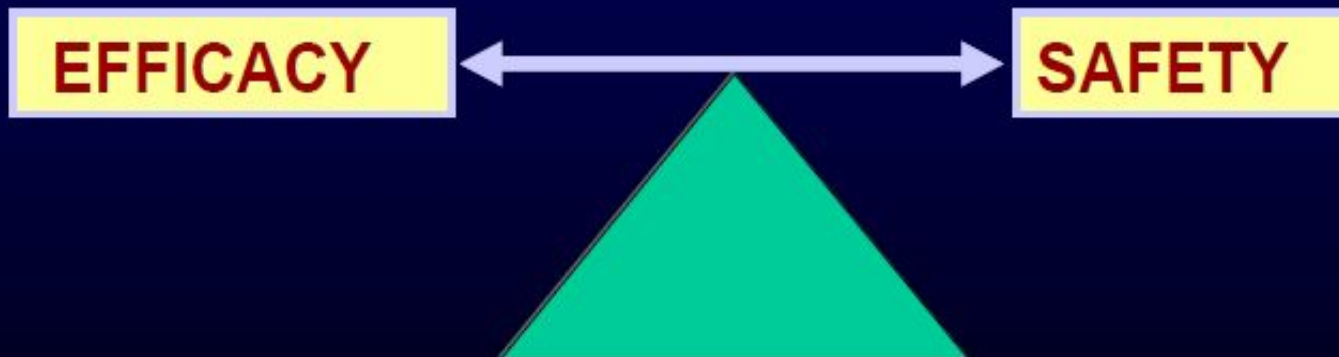
Transzplantáció: a másik oldal

- A legtöbb beteg ugyan sokkal kevesebb rizikóval, mint dialízisben, de még mindig kardiovaszkuláris okok miatt hal meg
- Ebbe belejátszanak a kilökődés-ellenes gyógyszerek mellékhatásai is
- A második leggyakoribb halálok: malignitás, melyre az immunszuppresszió hajlamossá tesz
- Súlyos, oportunistá és ritka fertőzések CMV, PCP, BKV...és tumort okozó fertőzések PTLD kialakulhatnak
- Diabetes és obezitás kezelése jóval nehezebb transzplantáció után
- Thrombózis gyakrabban fordul elő, mint a dialízisben
- A kilökődés-ellenes gyógyszereknek számos egyéb kellemetlen mellékhatását kezelni kell, közöttük egy: nephrotoxicitás....
- Immunizált betegek /transzfúzió, szülések, előző transzplant, fertőzések/ minden terápia ellenére kilökődhetnek
- Mindezeket magasan specializált orvos kezeli: a.....transzplant nephrológus

Immunosuppressive Therapy

- Cellular response
- Humoral response

- Nephrotoxicity
- Cardiovascular RF
- Cancer
- Opportunistic Infections



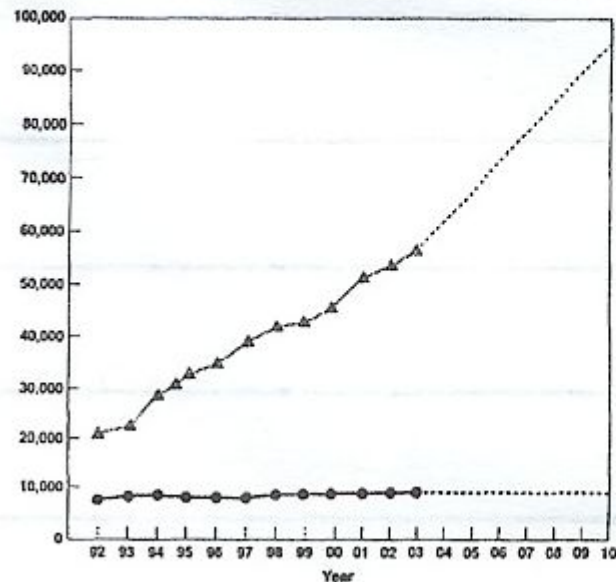
LONG-TERM RESULTS ON RENAL TRANSPLANTATION

Kit NE transzplantáljunk, hogyan csökkentjük a rizikót?

- Kardiovaszkuláris kivizsgálás: a veszélyeztetettek igen, az esetleg még tünetmentes, de funkcionálisan gyenge, súlyos szívbetegek csak kezelést követően, vagy szívtranszplantációval együtt
 - kezeletlen, aktív, lappangó fertőzöttek nem
 - kezeletlen malignus tumorok nem, várakozási idő gyógyulás után
 - más irreverzibilis szervi károsodás kombinált transzplant
 - magas perioperatív rizikó-részletes kivizsgálás
 - bizonyos gyógyszerkombinációk kevésbé okoznak virális és malignus mellékhatást /bár másokat igen/
 - személyre szabott és kórlefordás szerint változó immunosuppresszív terápia, szoros utánkövetés
 - transzplantáció előtt: antitestek követése, keresztpróba beteg szérum, donor sejtek között

Welcome to the Waiting List!

Current and projected waitlist for deceased donor kidneys



As of May 2003

54,000 awaiting CRT

Projected waitlist

95,550 in 2010 (Xue et al. JASN12:2753,2001)


Approx 9,000 CRTs per annum

Kevés a szerv! Mit tegyünk?

- Betegek és általános populáció tájékoztatása: élődonoros transzplantáció
- Transzplantációs kereszt-vagy láncdonáció
- ABO inkompatibilis szervek, szuboptimális szervek elfogadása
- Jó kapcsolatok kiépítése referáló centrumokkal

First Transcontinental Kidney Transplantation Chain



 = Kidney removed and flown to transplant recipient

Élődonoros transzplantáció

- Donor egészséges, vesebetegségre kockázata minimális kell legyen
- Vércsoport-kompatibilitás alapfeltétel
- Rokonsági, vagy házastársi kapcsolat előny, de nem feltétlen szükséges
- Negatív keresztpróba /donor lymphocytákat a recipiens szérumban meglévő preformált antitestek nem támadják meg/
- Jobb túlélés, kevesebb gyógyszer, kevesebb szövődmény

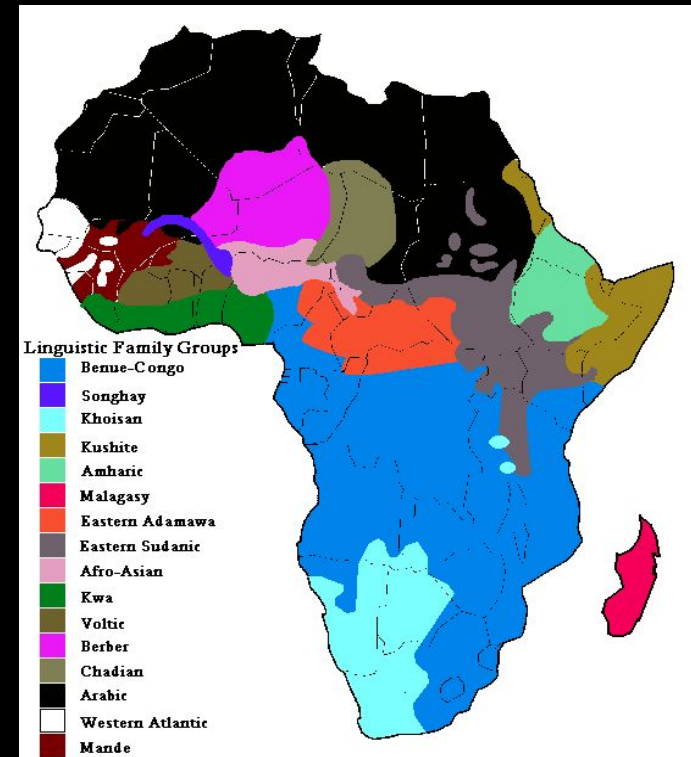
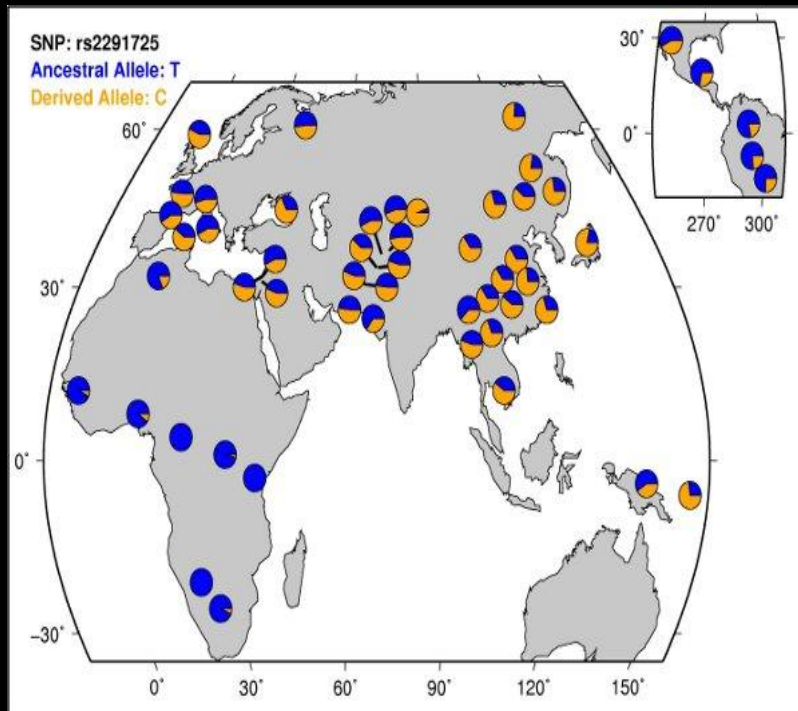
Beteg életkilátásai transzplantáció után: megelőzni a graft dysfunctio-t és a proteinuriát

- Megelőzni az eredeti vesebetegség visszatérését, vagy hamar felismerni és kezelni /glomerulonephritis FSGS, IgA nephropathia, TMA/
- Megelőzni és kezelni a Diabeteses nephropathia-t: vércukor, vérnyomás ace gátlás, diéta
- Szorosan kezelni a hypertonia-t: 130/80 consensus, különösen, ha proteinuria
- Megelőzni és kezelni a proteinuriát: só, vérnyomás, fogyás, eredeti ok kezelése
- Megelőzni és kezelni a kilökődést: akut, krónikus, celluláris, humorális-HLA matching

Legnagyobb genetikai és nyelvi heterogenitás = Afrika

Ösgének-a genetikai heterogenitás kisebb Afrikán kívül

Nyelvi heterogenitás



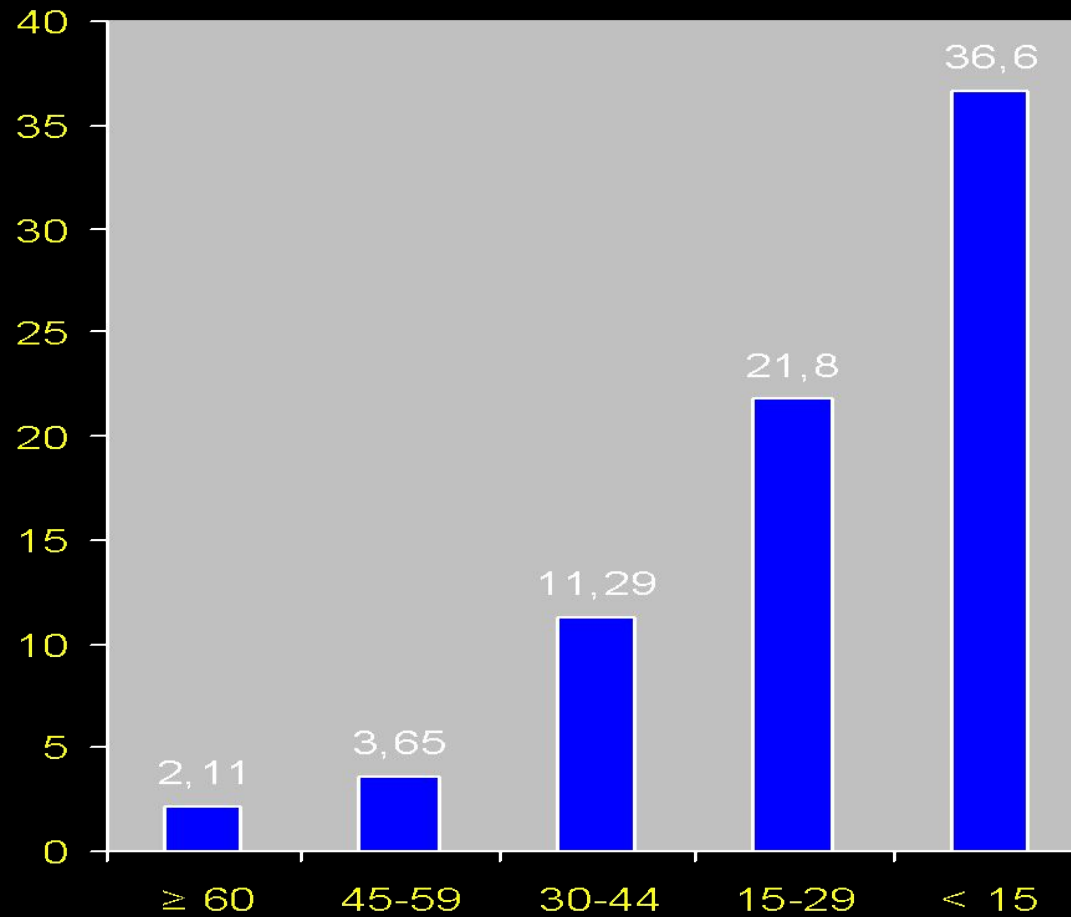
CKD: Problem for the Internist

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII)

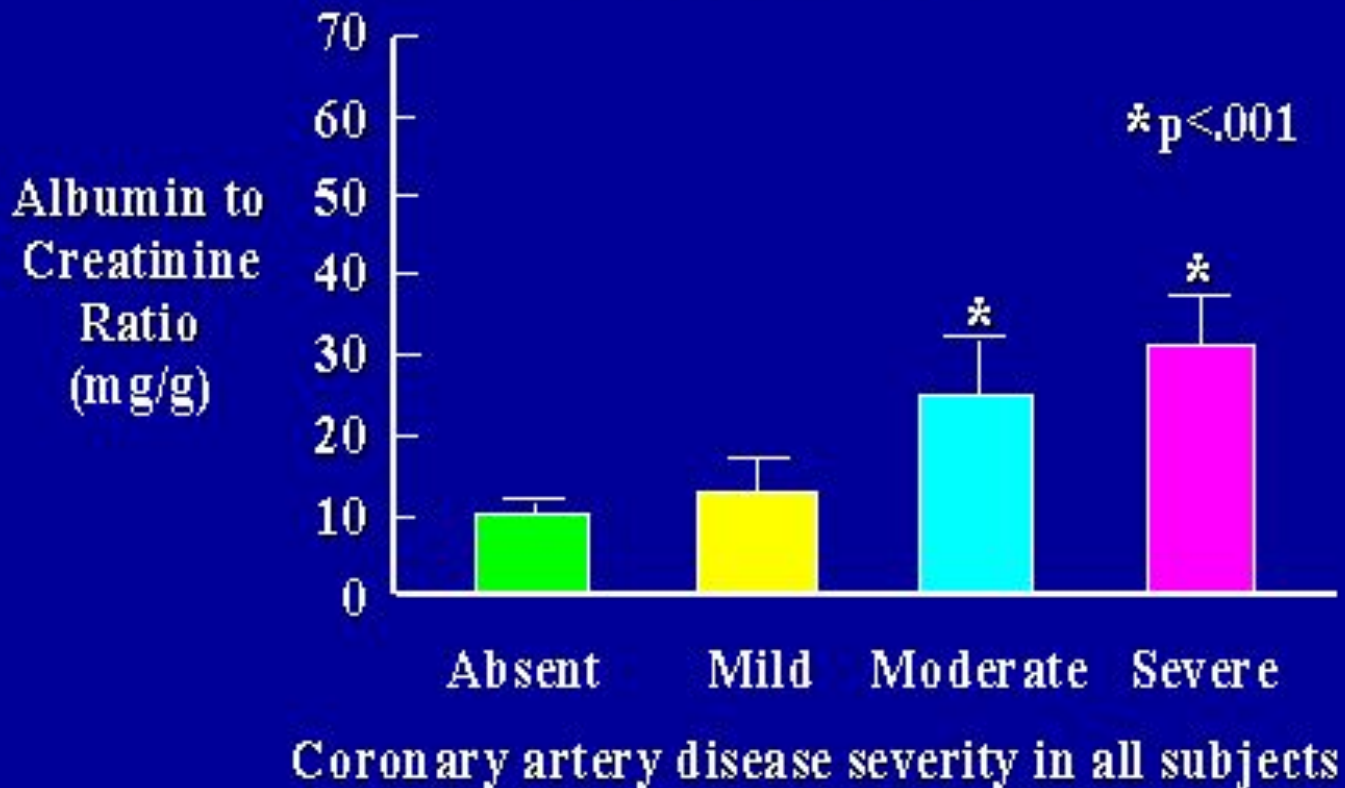
Major Cardiovascular Risk Factors:

- -Hypertension
- -Cigarette Smoking
- -Obesity (BMI>30)
- -Physical Inactivity
- -Dyslipidemia
- -Diabetes Mellitus
- **-Microalbuminemia or Estimated GFR<60**
- -Age (>55 for men, >65 for women)
- -Family history of premature coronary artery disease (men<55, women<65)

CKD Predicts CVD



Degree of Albuminuria Predicts Severity of CAD



Chronic Kidney Disease = $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ or persistent albuminuria

Nephrotic Range Proteinuria: Etiology

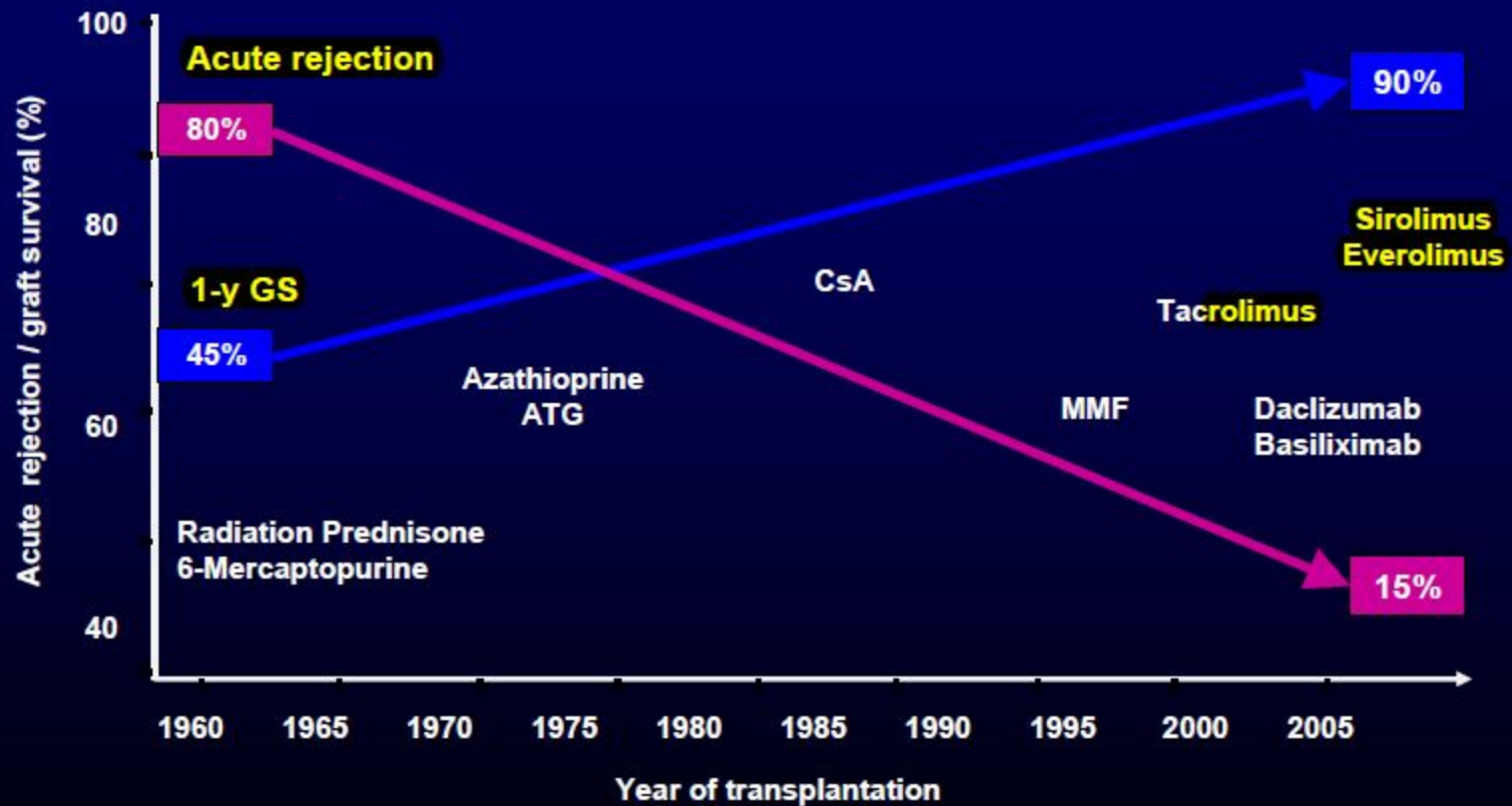
Primary (cause unknown, not associated with systemic illness):

- Minimal Change Disease (MCD)
- Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS)
- Membranous Nephropathy (MN)
- Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN)
- Fibrillary/immunotactoid Glomerulonephritis
- others

Secondary/ multisystem illnesses:

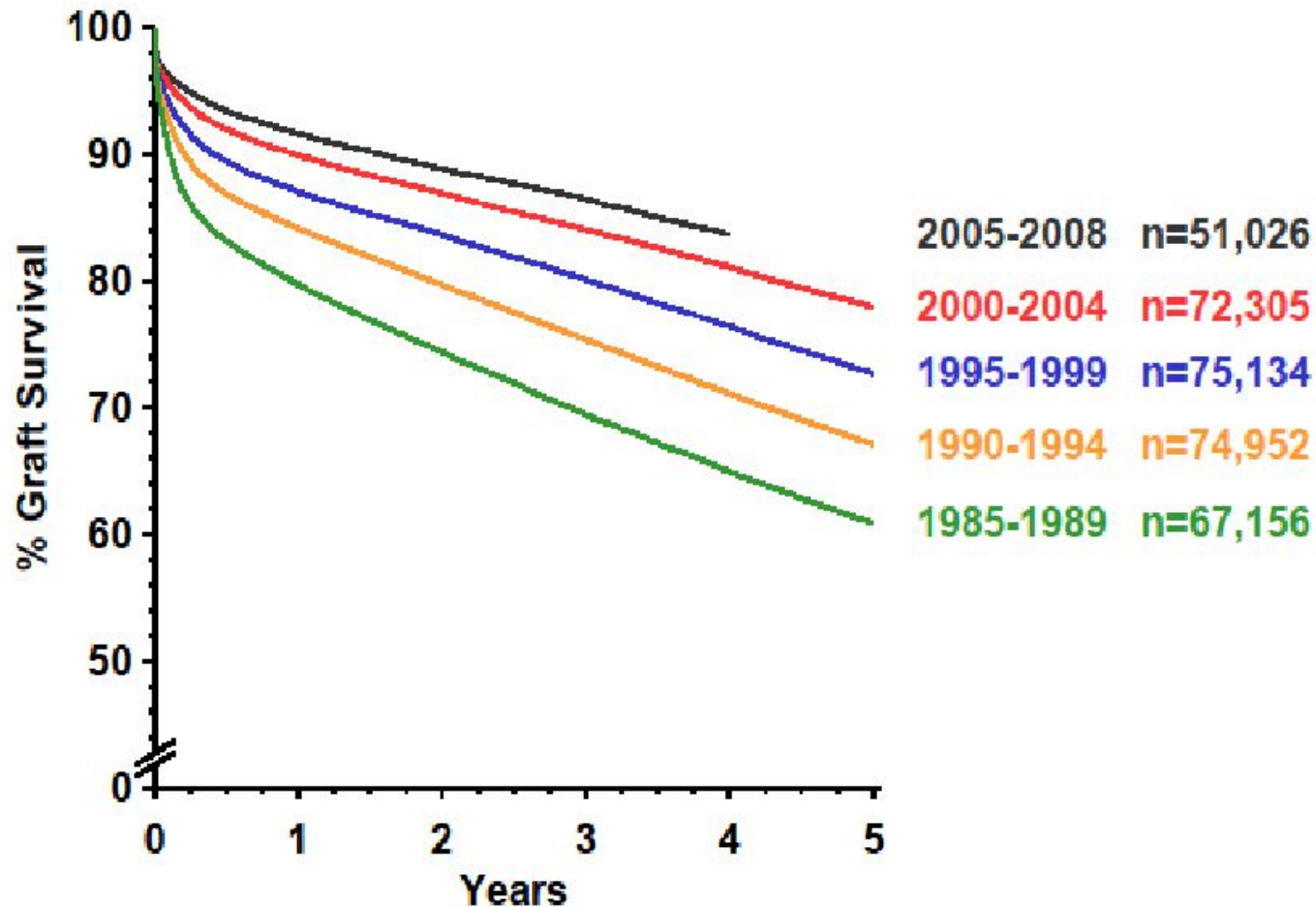
- NSAIDS
- Other medication-induced
- Infections: endocarditis, HBV, HCV, HIV, malaria, toxoplasma, parvovirus B19, schistosomiasis
- Malignancy: GI, lung, Hodgkin's, dysproteinemias (especially multiple myeloma)
- Multisystem diseases: SLE, HSP, Amyloidosis
- Metabolic: Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, ORG
- Others: Pregnancy (preeclampsia), CAHR, Transplant Glomerulopathy, CNI, mTor

Improvement in acute rejection and short-term graft survival

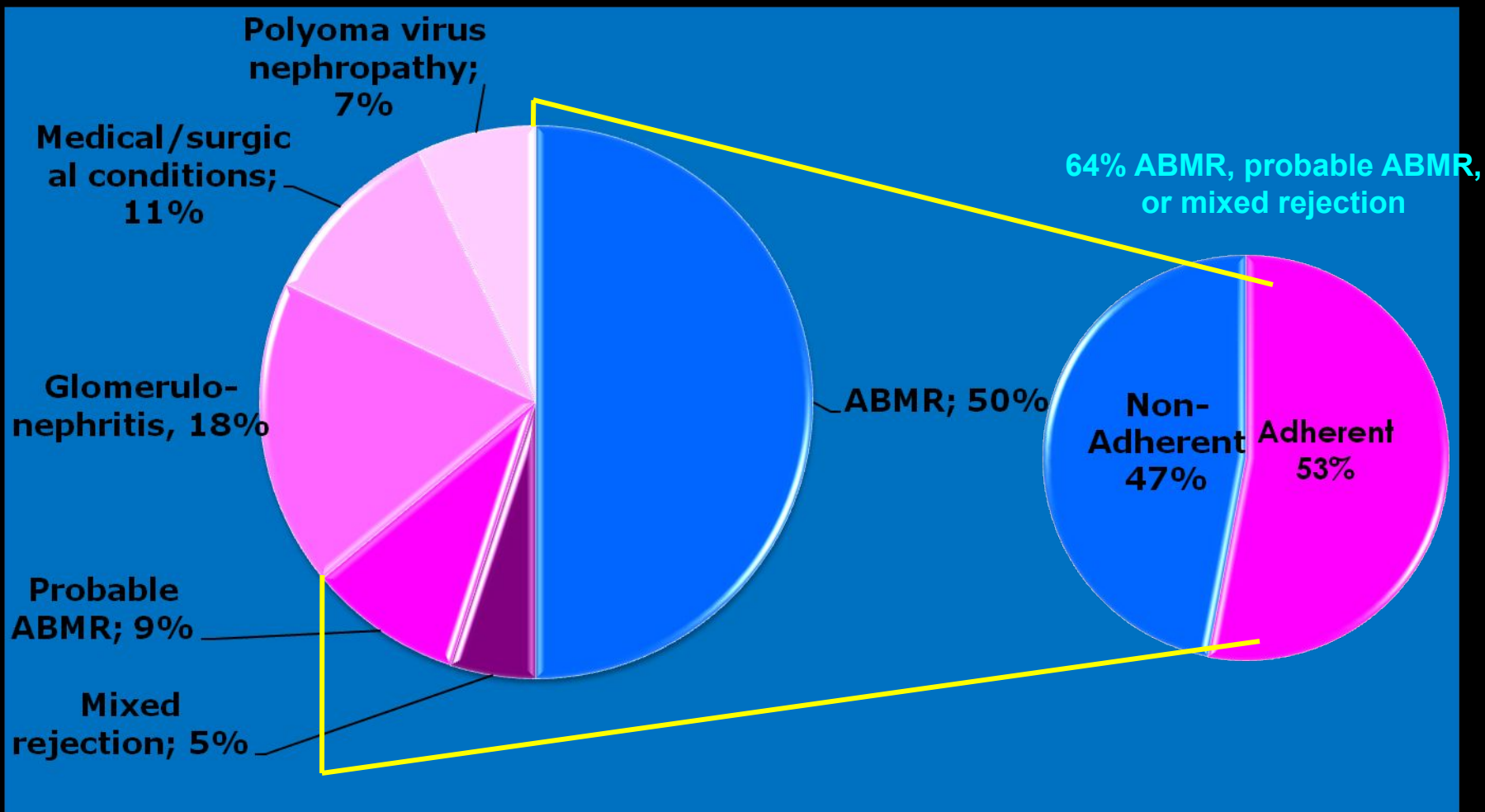


GS. graft survival; CsA. cyclosporin A; ATG. antithymocyte globulin; MMF. mycophenolate mofetil

A vesegraft túlélése: a transzplantáció évétől függően: korai eredmények javulnak, egy éven túl a vonalak nagyjából párhuzamosak

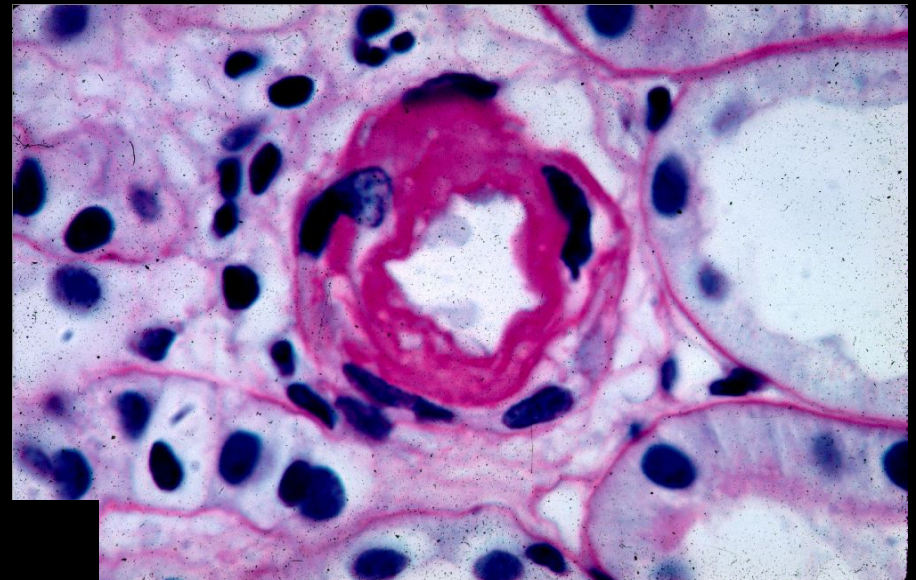
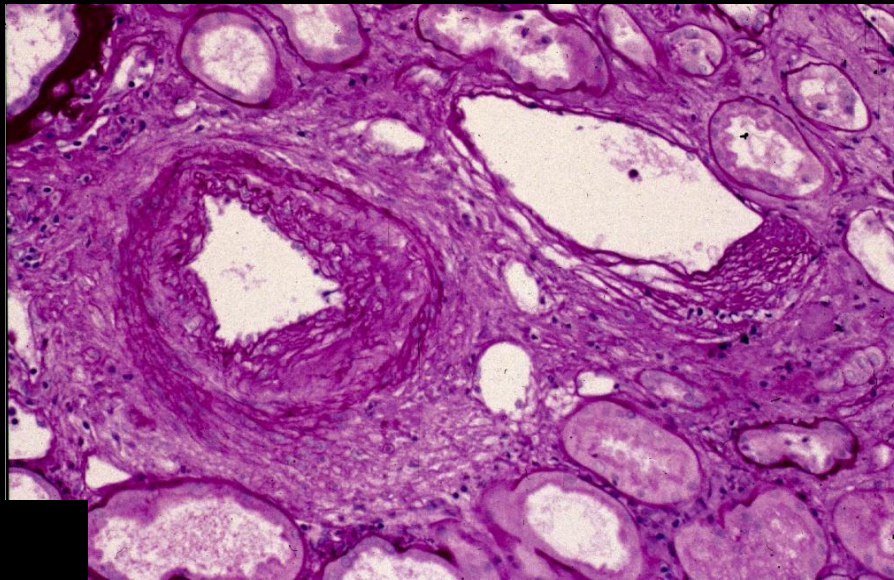
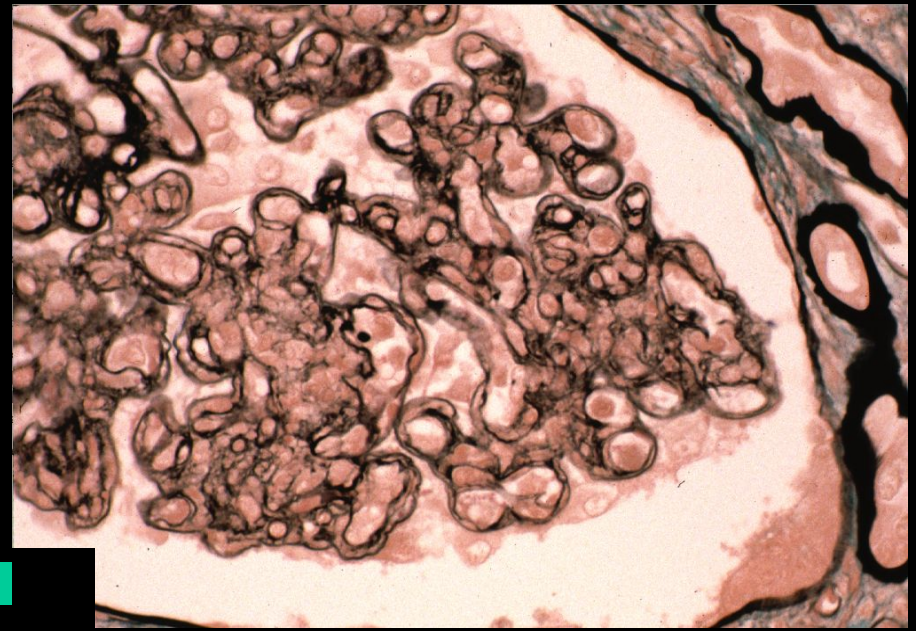
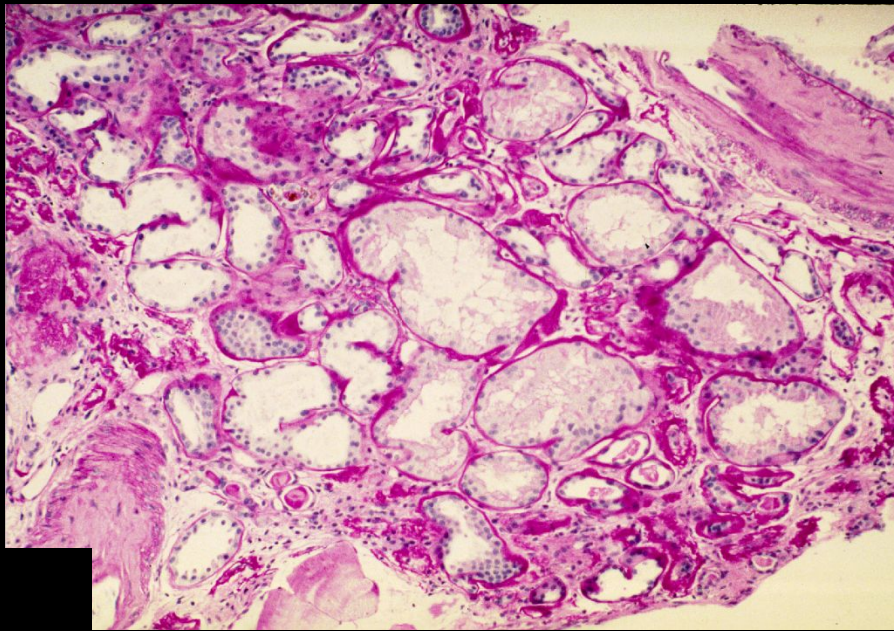


Amerikai tanulmány-klinikai probléma miatti biopsziák eredményei: a graftvesztés okai avagy ADHERENCE!!!



Kilökődés: T sejt, B sejt, akut, krónikus

- T sejt rejekeció gyakran az első néhány hónapban, kreatinin emelkedés, megelőzhető, kezelhető
- Késői T sejt: non-adherencia, rosszabb prognózis, kreatinin emelkedés nem javul
- Korai akut humorális: nehezen kezelhető, preformált antitestek /nem mindig mutatják ki a keresztpróba, vagy pre-transzplant antitest tesztek/ okozzák, proteinuria, kreatinin emelkedés, rossz prognózis
- Késői krónikus humorális rejekeció: proteinuria, lassú graft dysfunkció romlás, non-adherencia, preformált antitestek, nagyon nehezen kezelhető, korai graftvesztés



A Krónikus allograft nephropathia szövettana: A. Tubuláris atrophia / interstitial fibrosis; B. Transplant glomerulopáthia; C. Fibrózus intima megvastagodás; D. Arterioláris hyalinosis (Womer and Sayegh 2005)

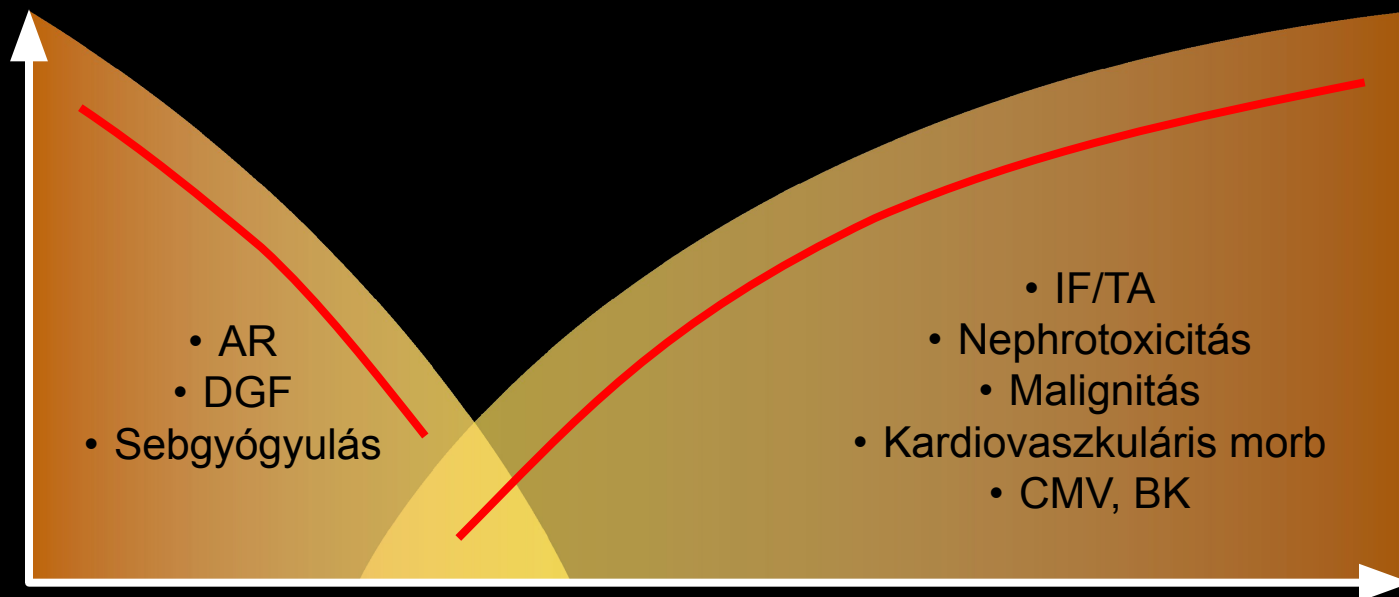
Kilökődés megelőzése: egyénre szabott kombinált terápia

- **Indukció:** magasabb immunrizikót jelentő /előző transzplant, immunizált beteg, kevés egyezés, idősebb donor/ betegeknél az első napokban adott T sejteket elnyomó, vagy ideiglenesen depletáló gyógyszerek
- Fertőzéses és tumor rizikó nagyobb a későbbiekben
- Manapság a betegek nagy része megkapja
- Fontos, hogy jó állapotban legyenek a transzplantáció idején

Fenntartó terápia: egyénre szabva

- Kombinált gyógyszerek kezdetben magas dózisban, aztán csökkenhetnek
- Kombinációk változtatása a kilökődés veszélye /antitestek, kreatinin, vérnyomás, proteinuria, biopszia monitorizálása/ és a mellékhatások szerint
- Szoros kontroll: gyógyszerszintek, mert szűk terápiás tartomány, toxicitás veszélye
- Mellékhatások a non-adherenciát növelhetik

Adódik a stratégia: eleinte az immun sérülés legyen a fő szempont, aztán a toxicitás és a beteg túlélés

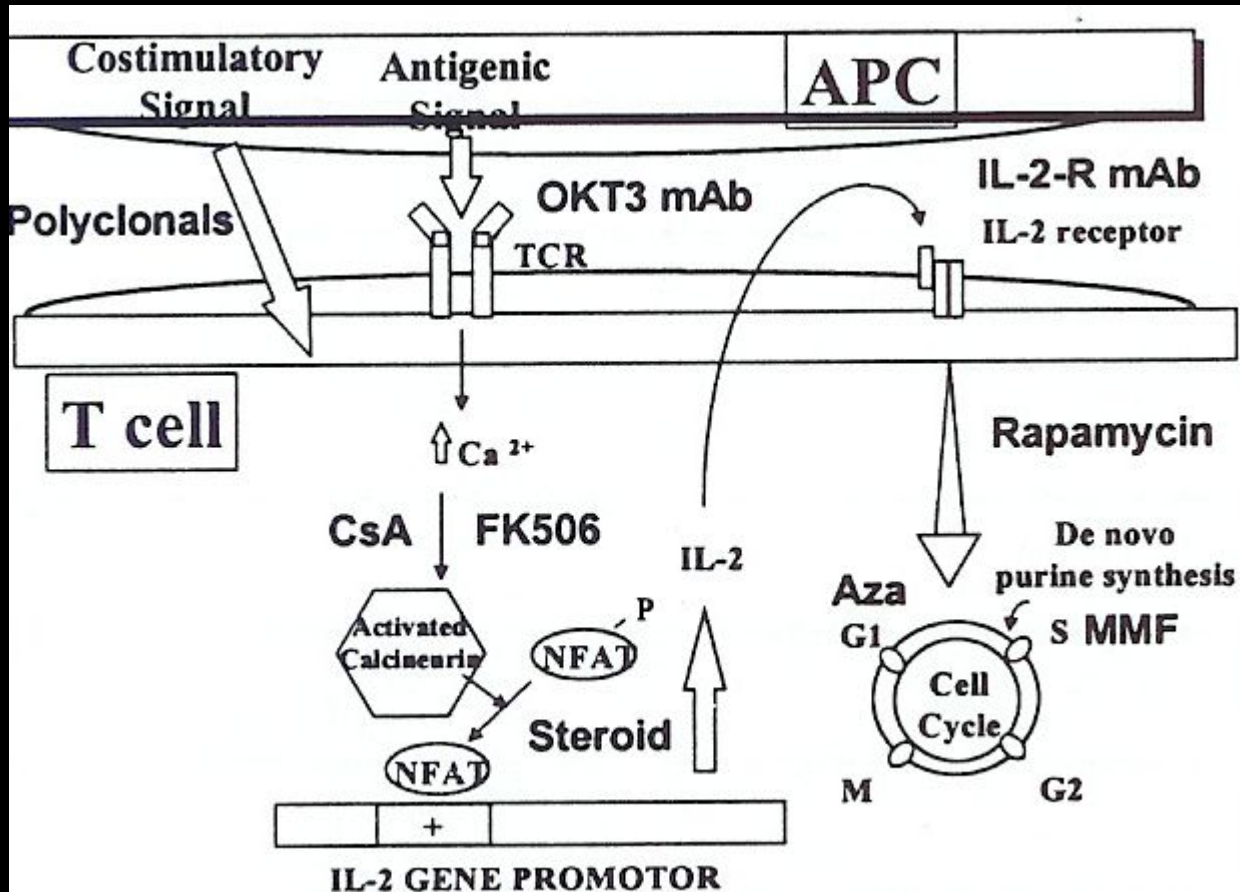


Hatásos kombináció, CNI és indukció



CNI csökkentés vagy elhagyás

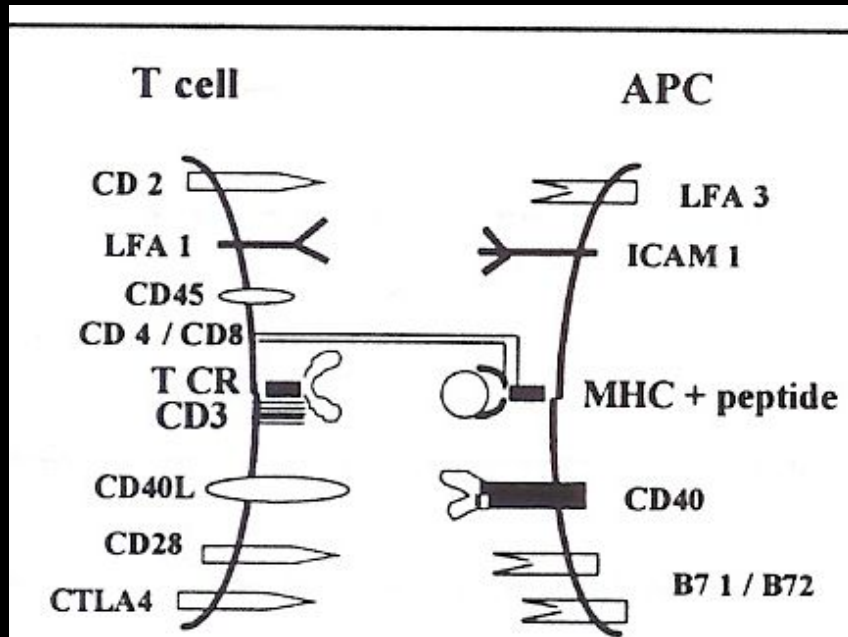
Immunosuppressive Agents: Mode of Action



Főbb fenntartó immungyógyszerek

- Calcineurin inhibitorok: Cyclosporine és tacrolimus gyakran használt, hatékony bázis immunoszuppresszió, de malignitást, fertőzéseket és nephrotoxicitást, diabetest és más mellékhatásokat okozhatnak
- Steroidok: kezdetben nagy, aztán kis dózisban, nagyon erős hatású, de számos metabolikus mellékhatás
- MMF: kombinációban más gyógyszerekkel jó hatású immunoszuppresszió, de csontvelődepresszió és gastrinestinalis mellékhatások, vírusfertőzések
- mTor: tumor és vírusellenes, de antitestek ellen kevésbé hatékony, hyperlipidémiát é proteinuriát okozhatnak

Blocking Costimulation: a New Hope alias Belatacept



- Hope to induce antigen specific immune tolerance: antigen recognition with no immune response
- Immune tolerance may be persistent
- Problem: multiple pathways need to be blocked
- Just came out: benefit study good results less toxicity but expensive

A legjobb amit tehetünk: egyénre szabott kombinált terápia

- Mellékhatások szűrése: metabolikus és tumorok, fertőzések
- Gyógyszorszintek monitorozása: dózisbeállítás
- Mellékhatás: alternatív gyógyszer, vagy dóziscsökkenés
- Általános nephrológiai gondozás: vérnyomásbeállítás, ACE gátlók, anémia kezelése, CA, P anyagcsere beállítása
- Átlagos vesetúlélés 10 év cadaver, 12-15 év élő, ezután lassan felkészülés dialízisre, újabb transzplant előkészítés

Konklúziók

- A transzplantáció nephrológus a transzplantációra alkalmas betegek kiválasztásával, műtéti előkészítésével, majd a transzplantált betegek utógondozásával foglalkozik
- A transzplantációs nephrológia nagyon magasan specializált, kivételesen bonyolult, nagy rizikójú betegcsoporttal foglalkozó diszciplína
- A transzplantációs betegek túlélése és életminősége bár elmarad az ép veséjű populációtól, de a dializáltakéhoz képest magas
- Ennek feltétele a részletes műtét előtti kivizsgálás, egyénre szabott terápia az immunizáltsági fok, egyezés, donorminőség szerint, folyamatos monitorozás és mellékhatások felismerése alapján
- Az immunszuppresszis gyógyszerek beállítása, a kardiovaszkuláris és tumorrizikó monitorozása a transzplant graft teljes élettartama alatt szoros ellenőrzést tesz szükségessé