

# Priprema bolesnika za transplantaciju bubrega

## Evaluation of patients for kidney transplantation

Branka Sladoje-Martinović\*, Lidija Orlić, Stela Živčić-Ćosić, Sretenka Vuksanović-Mikuličić

Zavod za nefrologiju i dijalizu,  
Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka

Prispjelo: 12. 7. 2010.

Prihvaćeno: 15. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

\*Branka Sladoje-Martinović, dr. med.

Zavod za nefrologiju i dijalizu

Klinika za internu medicinu

KBC Rijeka

T. Strižića 3, 51 000 Rijeka

e-mail: martinovic.branka@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** Oko 30 % bolesnika s terminalnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja (TBZ) koji se liječe dijalizom nalazi se na listi čekanja za transplantaciju bubrega od umrle osobe u Hrvatskoj. U većine ostalih bolesnika postoje kontraindikacije za transplantaciju. Glavni je uzrok sve starija životna dob bolesnika i zbog toga veća učestalost kardiovaskularnih bolesti, kao i šećerne bolesti. Prije uvrštavanja na listu čekanja, bolesnike s TBZ potrebno je opsežno i temeljito obraditi. Potrebno je liječiti prateće bolesti koje mogu utjecati na preživljavanje transplantata i preživljavanje bolesnika. Nakon uvrštavanja bolesnika na listu čekanja obavezno je ponovno učiniti pretrage i u slučaju pojave kontraindikacije za transplantaciju privremeno ili trajno brisati bolesnika s liste čekanja.

**Ključne riječi:** kontraindikacije za transplantaciju bubrega, lista čekanja, transplantacija bubrega

**Abstract.** Only one third of those patients with end-stage renal disease (ESRD) who received dialysis treatment in Croatia are registered on the waiting list for a cadaveric kidney transplant. For majority of patients transplantation is not possible because of various contraindications. The main reason is a steadily growing age and therefore higher incidence of cardiovascular disease and diabetes. Before including patients in the waiting list, potential kidney transplant recipients should undergo a rigorous selection and evaluation. It is necessary to treat concomitant diseases which can influence patient's and transplant's survival. After including patients on waiting list, it is obligatory to evaluate them and look for potential contraindications. In that case they have to be temporarily or permanently removed from the waiting list.

**Key words:** contraindications, kidney transplantation, waiting list

## UVOD

Transplantacija bubrega metoda je izbora za liječenje bolesnika s terminalnim stadijem kroničnog bubrežnog zatajenja (TBZ). Svi bolesnici s TBZ kandidati su za transplantaciju ako nemaju apsolutnih kontraindikacija<sup>1</sup>. Glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika su kardiovaskularne (KV) bolesti i infekcije, a imunosupresivni lijekovi primijenjeni nakon transplantacije pogoduju njihovu razvoju ili otežavaju regulaciju arterijske hipertenzije, dislipidemije i dijabetesa<sup>2-4</sup>. Ponekad je vrlo teško donijeti odluku o prednosti transplantacije uzevši u obzir sve moguće komplikacije.

Svakog potencijalnog primaoca treba prije transplantacije detaljno ispitati, pripremiti i ako je potrebno liječiti bolesti koje bi mogle utjecati na njegovo preživljavanje. Prije donošenja konačne odluke o mogućnosti transplantacije moraju se isključiti ili utvrditi apsolutne i relativne kontraindikacije, kao i druga stanja koja zahtijevaju dodatnu pripremu prije same transplantacije<sup>5</sup>. Apsolutne kontraindikacije su: proširena maligna bolest s predviđenim kratkim trajanjem života, HIV pozitivitet, aktivna infektivna bolest i/ili bilo koja bolest s očekivanim trajanjem života manjim od dvije godine. Relativne kontraindikacije su: infekcija, koronarna srčana bolest, aktivni hepatitis, aktivna ulkusna bolest, periferna okluzivna arterijska bolest, cerebrovaskularna bolest, aktivno korištenje opojnih tvari, slabo kontrolirana psihoza, dokazana nesuradnja bolesnika<sup>5-7</sup>.

Ispitivanje bolesnika s TBZ prije stavljanja na listu čekanja obuhvaća detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, rutinske dijagnostičke pretrage, te po potrebi dodatne ciljane pretrage<sup>8</sup>.

## ANAMNEZA

Uključuje opće podatke, podatke o sadašnjem stanju bolesnika te vrlo važne podatke o osnovnoj bubrežnoj bolesti, duljini liječenja dijalizom, podatke o pratećim i preboljenim bolestima. Osnovnu bubrežnu bolest koja je dovela bolesnika do TBZ važno je poznavati zbog mogućnosti njenog povratka nakon transplantacije. Poznavanje pratećih bolesti iznimno je važno, poglavito srčanožilnih bolesti<sup>5</sup>. Posebnu pažnju treba također posvetiti dijabetičarima kojima transplantaci-

ja može produljiti život, a s druge strane povećava rizik za razvoj komplikacija (srčanožilne bolesti i infekcije)<sup>4</sup>. Zbog toga je potrebna temeljita obrada za njihovo otkrivanje i liječenje. Ostali važni podaci su podaci o transfuzijama krvi, trudnoćama, ranijoj transplantaciji te o uzimanju lijekova. **Ranije bolesti:** posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima sa srčanožilnim, cerebrovaskularnim, respiratornim, gastrointestinalnim bolestima, perifernom arterijskom okluzivnom bolesti, šećernom bolesti, podacima o ranijim operacijama

Potrebno je provoditi redovitu i stalnu provjeru zdravstvenog stanja bolesnika s TBZ koji se liječe dijalizom. U slučaju pojave apsolutnih ili relativnih kontraindikacija za transplantaciju treba razmotriti privremeno ili trajno odjavljivanje bolesnika s liste čekanja.

(nefrektomija, apendektomija, paratireoidektomija, splenektomija), infekcijama i infektivnim žarištima. **Obiteljska anamneza i psihosocijalna anamneza** također su vrlo važne<sup>5,6,9</sup>.

## FIZIKALNI PREGLED UZ POSEBAN OSVRT NA KARDIOPULMONALNI STATUS, ŽARIŠTA INFEKCIJE I ARTERIJSKE PULSACIJE

### Laboratorijsko-instrumentalne pretrage:

- kompletna krvna slika, ureja, kreatinin, glukoza, kalij, natrij, kalcij, fosfor, alkalna fosfataza, testovi jetrene funkcije, proteinogram, kolesterol, trigliceridi, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, parathormon (PTH), koagulogram, krvna grupa, pretrage urina, urinokultura, pretraga stolice na okultno krvarenje
- protutijela na citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), herpes simpleks virus (HSV) i varicella-zoster virus (VZV)
- markeri B hepatitisa (HBs antigen, anti-HBs protutijela), markeri C hepatitisa (anti-HCV protutijela, HCV-RNA), protutijela na virus humane imunodeficijencije (HIV), testiranje na lues (VDRL, TPHA), PPD
- elektrokardiogram
- ultrazvučni pregled abdomena, doplerska analiza arterija zdjelice
- radiološke pretrage: pregledna snimka grudnih organa, snimka abdomena na prazno, snimka

paranasalnih sinusa i panoramska snimka čeljusti, mikcijska cistourografija te po indikaciji angiografija ilijakalnih arterija

- endoskopske pretrage: ezofagogastroduodenoskopija, a prema indikaciji i kolonoskopija
- oftalmološki, urološki, ginekološki, stomatološki i otorinolaringološki pregled
- imunološke pretrage: tipizacija tkiva, određivanje protutijela (probir na protutijela – engl. *screening*)

**Dodatni ciljani pregledi** ovise o osnovnoj bolesti, dobi bolesnika i pratećim bolestima.

Ovakva opširna obrada ima za cilj ustanoviti postoje li kontraindikacije za transplantaciju, a rezultati pretraga moraju biti dostupni prilikom poziva bolesnika na transplantaciju.

#### ČIMBENICI RIZIKA

1. **Starosna dob** iznad pedeset godina, kada u obradi posebnu pažnju moramo posvetiti otkrivanju mogućih malignih bolesti. Mamografija je obavezna u žena iznad 40 godina s pozitivnom obiteljskom anamnezom, a muškarcima iznad 50 godina prostata specifični antigen (PSA) i sonografija prostate<sup>10</sup>.
2. **Analgetska nefropatija** – probir na mogući karcinom urotela.
3. **Policistična bolest** bubrega – isključiti karcinom bubrega i moguće aneurizme cerebralnih arterija.
4. **Bolesnici s anamnezom maligne bolesti** – posebnu pažnju posvetiti riziku vraćanja maligne bolesti<sup>10</sup>.
5. **Infekcije**

##### *Hepatitis C infekcija*

Bolesnici pozitivni na HCV antitijela, a bez HCV viremije, imaju mali rizik za razvoj bolesti jetre nakon transplantacije bubrega. Svaki HCV pozitivan bolesnik kandidat je za transplantaciju. Transplantacija u usporedbi s liječenjem dijalizom nema veću smrtnost u prvih 10 godina. Bolesnicima zaraženim virusom C hepatitisa koji imaju povišene transaminaze potrebno je učiniti biopsiju jetre<sup>5,11</sup>. Kandidati za transplantaciju bubrega s cirozom jetre ujedno su i kandidati za transplantaciju jetre. Bolesnike s kroničnim aktivnim hepatitisom

moguće je liječiti interferonom (INF- $\alpha$ ) prije transplantacije. Tijekom liječenja mogu biti kandidati za transplantaciju, a terapiju je potrebno prekinuti u slučaju transplantacije jer INF- $\alpha$  može potaknuti akutnu krizu odbacivanja transplantata. Bubrež HCV zaraženog darivatelja može se transplantirati HCV RNA pozitivnom primaocu, uz njegov pristanak. Poželjno je odrediti HCV genotip darivatelja i primaoca.

##### *Hepatitis B infekcija*

Kandidati s prisutnim površinskim hepatitis B antigenom (HbsAg) imaju veću smrtnost u usporedbi s HbsAg negativnim bolesnicima, s čime treba bolesnike upoznati. Bolesnicima inficiranim virusom hepatitisa B u kojih su prisutni markeri virusne replikacije treba učiniti potpunu obradu jetrene bolesti uključujući i biopsiju. Bolesnici s jetrenom cirozom kandidati su za kombiniranu transplantaciju bubrega i jetre. Kandidate s aktivnom jetrenom bolesti moguće je liječiti INF- $\alpha$  i /ili lamivudinom prije transplantacije. Bolesnici kod kojih nije bilo poboljšanja nakon terapije mogli bi biti kandidati za transplantaciju, ali uz veliki oprez i upoznavanje bolesnika s tom činjenicom<sup>5,7</sup>. Bubrezi živog darivatelja ili od umrle osobe zaraženi HB virusom mogu biti ponuđeni samo HbsAg pozitivnim primaocima ili zaštićenim primaocima (aktivno ili pasivno imuniziranim) uz njihov pristanak<sup>5,7</sup>.

#### 6. Povrat osnovne bolesti bubrega

**Fokalna i segmentalna glomeruloskleroza (FSG)** – nije kontraindikacija za transplantaciju unatoč visokom riziku za povrat osnovne bolesti nakon transplantacije (15 – 50 % bolesnika). U slučaju transplantacije bubrega od živog darivatelja potrebno je s ovom činjenicom upoznati potencijalnog darivatelja<sup>5,6,10</sup>.

**Membranski glomerulonefritis (MN)** – U 20 – 30 % bolesnika bolest se vraća nakon transplantacije. Rizik povratka bolesti veći je u bolesnika koji su bubrež dobili od živog srodnog darivatelja. Bolest nije kontraindikacija za transplantaciju<sup>5,6,10</sup>.

**Membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN)** nije kontraindikacija za transplantaciju. Tip I vraća se u 6 % djece i oko 50 % odras-

slih bolesnika, a preživljavanje transplantata manje je od četiri godine. Tip II MPGN vraća se u oko 10 % djece i 28 % odraslih<sup>5,6,10</sup>.

**IgA glomerulonefritis** nije kontraindikacija za transplantaciju. Bolest se vraća u 100 % bolesnika u periodu od 10 do 20 godina nakon transplantacije<sup>5,6,10</sup>.

**Glomerulonefritis s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu (anti-GBM GN)** – preporučuje se pričekati s transplantacijom sve dok su cirkulirajuća anti-GBM antitijela prisutna u krvi. Bolest se vraća samo u bolesnika s cirkulirajućim anti-GBM antitijelima, a nije uvijek uzrok gubitka transplantata<sup>5,6,10</sup>.

**Lupus nefritis** nije kontraindikacija za transplantaciju. Rizik povratka bolesti je nizak (oko 1 – 5 %). Ne utječe na prognozu<sup>5,6,10</sup>.

**Henoch-Schonlein purpura** nije kontraindikacija za transplantaciju unatoč riziku od povratka bolesti<sup>5,6,10</sup>.

**Bubrežna amiloidoza** – izazvana mediteranskom groznicom nije kontraindikacija za transplantaciju unatoč riziku od povratka bolesti nakon transplantacije, a može se prevenirati ranom terapijom kolhicinom. Rizik povratka bolesti drugih uzroka je u oko 10 – 40 % bolesnika<sup>5,6,10</sup>.

**Bolest taloženja lakih lanaca** je kontraindikacija za transplantaciju zbog visokog rizika povrata bolesti nakon transplantacije, kao i loše prognoze bolesti.

**Hemolitičko – uremični sindrom (HUS)** nije kontraindikacija za transplantaciju unatoč riziku za povratak bolesti u oko 10 – 45 % bolesnika (češće u djece). Ponekad je teška diferencijalna dijagnoza između povrata osnovne bolesti i novonastalog HUS-a uzrokovanog ciklosporinom ili malignom hipertenzijom<sup>5,6,10</sup>.

**Vaskulitis povezan s protutijelima na citoplazmatski antigen polimorfonuklearnih leukocita (ANCA)** nije kontraindikacija za transplantaciju. Rizik povratka bolesti je nizak i neovisan o prisutnosti ANCA ili o tipu vaskulitisa.

**Idiopatski miješani krioglobulinemijski nefritis (MCN)** nije apsolutna kontraindikacija za transplantaciju ukoliko nije teže zahvaćena i jetra. Rizik povratka bolesti je visok, a zbog

malog broja slučajeva nije jasno je li povrat bolesti štetan za transplantat<sup>5,6,10</sup>.

## 7. Povrat metaboličkih bolesti

**Dijabetička nefropatija** – transplantacija bubrega metoda je izbora u liječenju ovih bolesnika uz opsežnu prijetransplantacijsku obradu. Bolesnici sa srčanom ejakcijskom frakcijom < 30 % i izrazitom perifernom arteriopatijom trebali bi biti isključeni<sup>12-14</sup>.

Svako potencijalnog primaoca treba prije transplantacije detaljno ispitati, pripremiti i, ako je potrebno, liječiti bolesti koje bi mogle utjecati na njegovo preživljavanje. Ispitivanje bolesnika s TBZ prije stavljanja na "listu čekanja" obuhvaća detaljnu anamnezu, fizikalni pregled, rutinske dijagnostičke pretrage te po potrebi dodatne ciljane pretrage.

**Primarna hiperoksalurija TIP I** – rijetka bolest uzrokovana deficitom jetrenog enzima gliksilat aminotransferaze, te je u većine bolesnika indicirana preemtivna kombinirana transplantacija jetre i bubrega kod klirensa kreatinina oko 20 – 30 ml/min. U manjeg broja bolesnika osjetljivih na piridoksin i s niskim nivoom oksalata u plazmi moguće je transplantirati samo bubreg i odmah propisati piridoksinu terapiju<sup>5,6,10</sup>.

**Cistinoza** – ovim bolesnicima se preporučuje transplantacija bubrega, bolest se ne vraća.

**Fabrijeva bolest** – nije kontraindikacija za transplantaciju. Malo je podataka o povratu bolesti nakon transplantacije. Danas postoji liječenje nadoknadom enzima<sup>5,6,10</sup>.

## POSTUPCI NEPOSREDNO PRIJE SAME TRANSPLANTACIJE

Neposredno prije transplantacije bubrega od živog darivatelja ili umrle osobe, bolesniku se uzima uzorak krvi za križnu reakciju (engl. *Cross – match*) s limfocitima darivatelja. Ovom metodom može se utvrditi postojanje antitijela u krvi primatelja, koja bi mogla dovesti do naglog i nepovratnog odbacivanja transplantata. Kod poziva za transplantaciju bubrega od umrle osobe za izvođenje križne reakcije koriste se limfociti izolirani

iz limfnog čvora ili slezene. Za to vrijeme provjerava se zdravstveno stanje bolesnika, obavljaju se hitne pretrage i priprema za kirurški zahvat. Ako je križna reakcija pozitivna ili se utvrde kontraindikacije za transplantaciju organa, bolesnika se mora odbiti i transplantat dodijeliti drugom primatelju. Ako je križna reakcija negativna, primjenjuje se početna doza lijekova protiv odbacivanja transplantata i bolesnik se podvrgava kirurškom zahvatu – implantaciji organa. Kod transplantacije bubrega od živog darivatelja imunosupresija se uvodi dva do tri dana ranije<sup>8</sup>.

### ZAKLJUČAK

Radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta, prije prijavljivanja na listu čekanja, kandidate za transplantaciju bubrega treba temeljito ispitati i isključiti prisustvo kontraindikacija. U značajnog broja bolesnika koji se liječe dijalizom transplantacija nije uvijek moguća. Najčešće kontraindikacije su kardiovaskularne bolesti i prisustvo infekcija. Potrebno je provoditi redovitu i stalnu provjeru zdravstvenog stanja bolesnika s TBZ na programu liječenja dijalizom. U slučaju pojave apsolutnih ili relativnih kontraindikacija za transplantaciju, treba razmotriti privremeno ili trajno odjavlivanje bolesnika s liste čekanja.

### LITERATURA

1. Živčić Ćosić S. Kliničko i imunološko praćenje bolesnika nakon presađivanja bubrega. Rijeka: Medicinski fakultet, 2009;1-51. PhD thesis.
2. United States Renal Data System. Annual Data Report. Available at <http://www.usrds.org>. Accessed June 20th, 2010.
3. Hrvatski registar za nadomještanje bubrežne funkcije. Available at <http://www.hdndt.org>. Accessed June 15th, 2010.
4. Kasicke BL. Cardiovascular Disease after renal transplantation. *Semin Dial* 2000;20:170-87.
5. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(suppl 7):1-85.
6. Danovich GM, Hariharan S, Pirsch JD, Rush D, Roth D, Ramos E et al. Management of the waiting list for cadaveric kidney transplants: report of survey and recommendation by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:528-35.
7. Nacionalne smjernice za obradu, odabir i pripremu mogućih primatelja bubrežnog presatka 2006. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi 2006;5-11.
8. Živčić Ćosić S, Fućak M, Orlić P, Vujaklija-Stipanović K, Orlić L, Racki S et al. Ispitivanje i odabir kandidata za transplantaciju bubrega u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta Med Croatica* 2003;57:65-8.
9. Muerhrer RJ, Becker BN. Psychosocial factors in patients with chronic kidney disease: Life after transplantation: new transitions in quality of life and psychological distress. *Semin Dial* 2008;18:124-31.
10. Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005;18:487-94.
11. Einollahi B, Alavian SM. Hepatitis C virus infection and kidney transplantation: a review for clinicians. *Iran J kidney Dis* 2010;4:1-8.
12. Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CRV, Raine AEG. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2004-12.
13. Wizemann V. Coronary artery disease in dialysis patients. *Nephron* 1996;74:642-51.
14. Raine AEG. Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 1994;68:159-68.