

*Ασθενής με απώλεια του νεφρικού
αλλομοσχεύματος: επανένταξη σε μέθοδο
χρόνιας υποκατάστασης της νεφρικής
λειτουργίας*



Γλυκερία Τσούκα
Νεφρολογικό Τμήμα
"ΑΝΤΩΝΙΟΣ ΜΠΙΛΛΗΣ"
Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

Επιδημιολογικά στοιχεία

- ✓ Παρά την πρόοδο, 30-50% των νεφρικών μοσχευμάτων χάνονται την πρώτη δεκαετία μετά τη μεταμόσχευση. Ποικίλα τα αίτια της απώλειας, ανοσολογικής ή μη αρχής.
- ✓ Οι λήπτες που εντάσσονται σε εξωνεφρική κάθαρση μετά την απώλεια του μοσχεύματος αποτελούν περίπου το 4% των νέων ασθενών με CKD GVD και το 16% των ασθενών σε λίστα αναμονής.
- ✓ Όσο αυξάνεται ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων και κυρίως η αξιοποίηση οριακών δοτών, θα αυξάνεται ο αριθμός των ληπτών με απώλεια του μοσχεύματος, άρα θα απαιτείται εξειδικευμένη φροντίδα των ασθενών αυτών και εξοικείωση του Νεφρολόγου τόσο του μεταμοσχευτικού κέντρου όσο και της μονάδας εξωνεφρικής κάθαρσης.

Φροντίδα ληπτών με μη λειτουργικό μόσχευμα

- ✓ Η αντιμετώπιση του λήπτη με απώλεια του μοσχεύματος αποτελεί ένα δύσκολο περιστατικό με σύνθετη παθολογία που χρειάζεται εξατομικευμένη προσέγγιση.
- ✓ Η θνησιμότητα πριν και 1 χρόνο μετά την επανένταξή τους είναι υψηλή, οφειλόμενη σε καρδιαγγειακά συμβάματα και λοιμώξεις.
- ✓ Υπάρχουν ενδείξεις ότι συχνά οι λήπτες με κακή λειτουργία μοσχεύματος λαμβάνουν πλημμελή φροντίδα όσον αφορά τη διαδικασία επιστροφής σε εξωνεφρική κάθαρση σε σύγκριση με native ασθενείς.
- ✓ Δεν υπάρχει πρωτόκολλο που να καθοδηγεί την καθημερινή πρακτική και οι συστάσεις βασίζονται στην εμπειρία του κάθε κέντρου και σε μητρώα καταγραφών.

Κατευθυντήριες οδηγίες

KDIGO executive conclusions

www.kidney-international.org

Challenges in the management of the kidney allograft: from decline to failure: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference



OPEN

March 2022

UK GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH A FAILING KIDNEY TRANSPLANT

bts.org.uk/uk-guideline-for-the-management-of-the-patient-with-a-failing-kidney-transplant

16 June 2023



June 2023

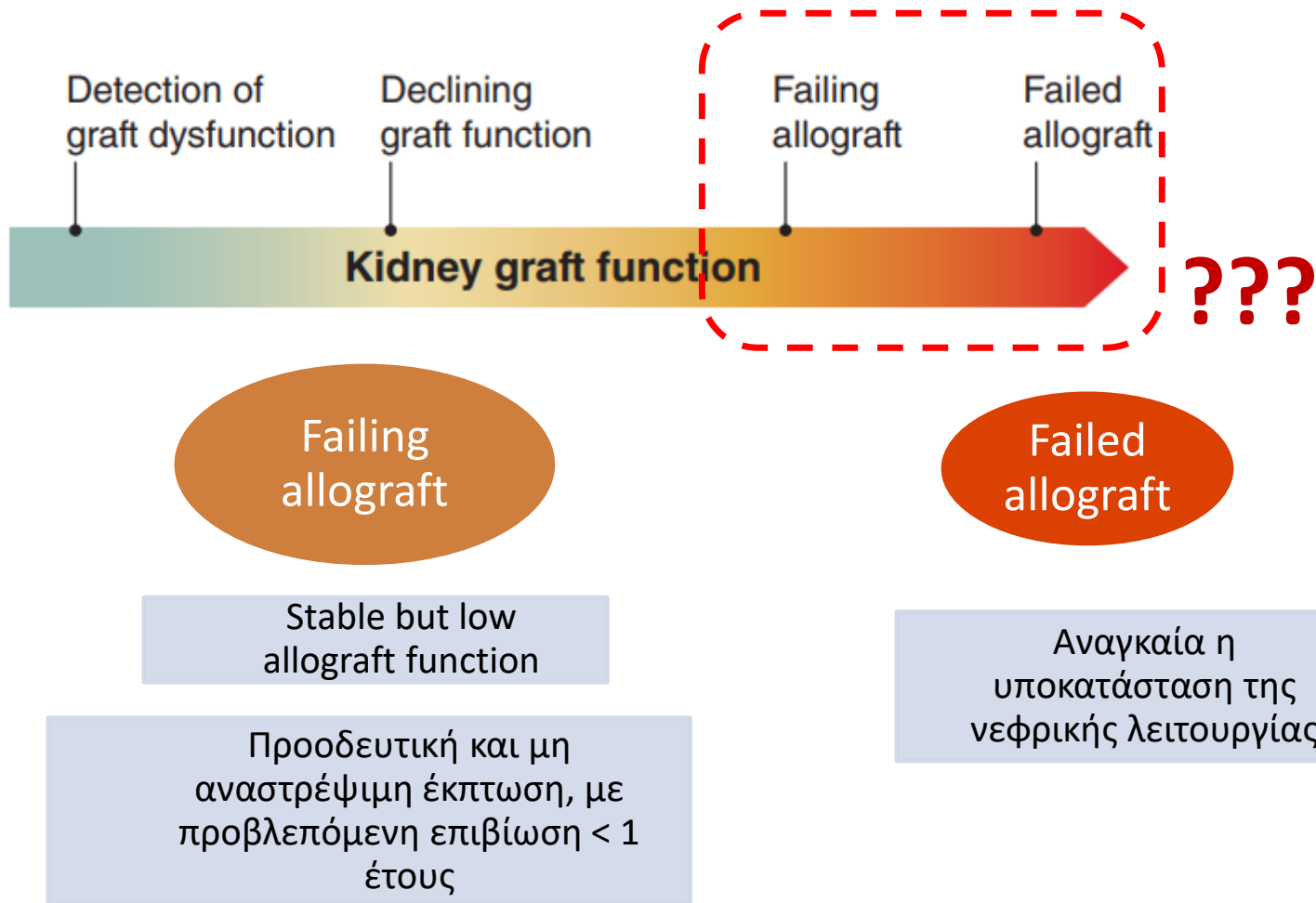
Προσέγγιση του λήπτη με απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος

- Προετοιμασία για εξωνεφρική κάθαρση ή νέα μεταμόσχευση
- Διαχείριση της ανοσοκαταστολής
- Αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων και επιπλοκών της ΧΝΝ
- Ψυχολογική στήριξη

Προετοιμασία για εξωνεφρική κάθαρση ή νέα μεταμόσχευση

- Όταν το eGFR < 20 ml/min/ 1.73 m ή όταν η προβλεπόμενη διάρκεια ζωής του μοσχεύματος είναι < 12 μήνες ?? .
 - ?? Βιοδείκτες, ανάγκη predictive score για βελτιστοποίηση της διαχείρισης της ανοσοκαταστολής και των επιπλοκών
- Η προετοιμασία για νέα μεταμόσχευση θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί όταν το eGFR >10-15 ml/min/ 1.73 m

Timing της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης



*Allograft from decline to failure: a KDIGO report.
Kidney Int (2023) 104, 1076–1091*

Timing της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης

❑ ???

- ❑ Οι φόρμουλες υπολογισμού eGFR μελετήθηκαν σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς. Ανάγκη για ανάπτυξη KTR-specific eGFR equation.
- ❑ Σε πρόσφατη μελέτη (415 KRTs από Καναδά και Νέα Ζηλανδία) φάνηκε ο race-free CKD EPI να λειτουργεί καλά και σε συμφωνία με τον eGFR_{cr-cys} (limitation λίγοι KRTs με eGFR<30 mL/min/1.73 m²).
 - ❑ Am J Kidney Dis, 2022;80: 431-432
- ❑ Η διαταραχή στη σπειραματική διήθηση και η διαμεσοσωληναριακή βλάβη δεν εξελίσσονται πάντα παράλληλα. Η ουραιμική συμπτωματολογία και άλλες επιπλοκές (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξέωση) δεν εκδηλώνονται στον ίδιο eGFR με τους native ασθενείς.
- ❑ Η απρόβλεπτη και ασταθής μείωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος καθιστά το timing της ένταξης πιο αβέβαιο από ότι στην εγγενή εξέλιξη της ΧΝΝ.

Timing της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης

- ❑ Σποραδικές αναφορές για αυξημένη θνησιμότητα σε πρώιμη (>10 mL/min/1.73 m²) ένταξη σε υγιέστερους και νεότερους λήπτες και σε γυναίκες.

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 2913 –2921

- ❑ Άρα ο ιδανικός χρόνος ένταξης μπορεί να διαφέρει και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν όχι μόνον το eGFR, αλλά η συμπτωματολογία και η γενική κατάσταση του ασθενούς και άλλες κλινικοεργαστηριακές παράμετροι.

Μέθοδος της υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας

- Η preemptive επαναμεταμόσχευση όταν υπάρχει κατάλληλος δότης και δεν υπάρχουν αντενδείξεις από την πλευρά του λήπτη είναι σαφώς η καλύτερη επιλογή.
- Λήπτες και δυνητικοί ζώντες δότες θα πρέπει να ενημερώνονται επαρκώς, να ενθαρρύνονται να καθοδηγούνται κατάλληλα προς την κατεύθυνση της preemptive νέας μεταμόσχευσης.
- Ο ασθενής θα πρέπει να συμμετέχει ενεργά στην επιλογή της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής του λειτουργίας.
- Η προηγούμενη εμπειρία του ασθενή παίζει σημαντικό ρόλο.
- Μικρό ποσοστό ξεκινά περιτοναϊκή κάθαρση, αν και δεν φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των δύο μεθόδων.

Impact of Dialysis Modality on Survival after Kidney Transplant Failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):582-590.

Comparison of outcomes of peritoneal dialysis between patients after failed kidney transplant and transplant-naïve patients: a meta-analysis of observational studies

Xiaohua Meng, Weifei Wu, Shuang Xu and Zhiquan Cheng

Department of Nephrology, Huzhou Central Hospital, Affiliated Central Hospital of HuZhou University, Huzhou, Zhejiang Province, P.R. China

ABSTRACT

Purpose: The influence of prior failed kidney transplants on outcomes of peritoneal dialysis (PD) is unclear. Thus, we conducted a systematic review and meta-analysis to compare the outcomes of patients initiating PD after a failed kidney transplant with those initiating PD without a prior history of kidney transplantation.

Methods: We searched PubMed, Embase, CENTRAL, and Google Scholar databases from inception until 25 November 2020. Our meta-analysis considered the absolute number of events of mortality, technical failures, and patients with peritonitis, and we also pooled multi-variable adjusted hazard ratios (HR).

Results: We included 12 retrospective studies. For absolute number of events, our analysis indicated no statistically significant difference in technique failure [RR, 1.14; 95% CI, 0.80–1.61; $I^2=52%$; $p=0.48$], number of patients with peritonitis [RR, 1.13; 95% CI, 0.97–1.32; $I^2=5%$; $p=0.11$] and mortality [RR, 1.00; 95% CI, 0.67–1.50; $I^2=63%$; $p=0.99$] between the study groups. The pooled analysis of adjusted HRs indicated no statistically significant difference in the risk of technique failure [HR, 1.25; 95% CI, 0.88–1.78; $I^2=79%$; $p=0.22$], peritonitis [HR, 1.04; 95% CI, 0.72–1.50; $I^2=76%$; $p=0.85$] and mortality [HR, 1.24; 95% CI, 0.77–2.00; $I^2=66%$; $p=0.38$] between the study groups.

Conclusion: Patients with kidney transplant failure initiating PD do not have an increased risk of mortality, technique failure, or peritonitis as compared to transplant-naïve patients initiating PD. Further studies are needed to evaluate the impact of prior and ongoing immunosuppression on PD outcomes.

ARTICLE HISTORY

Received 19 January 2021

Revised 31 March 2021

Accepted 31 March 2021

KEYWORDS

Renal replacement therapy; renal allograft; mortality; dialysis; kidney transplant; peritonitis

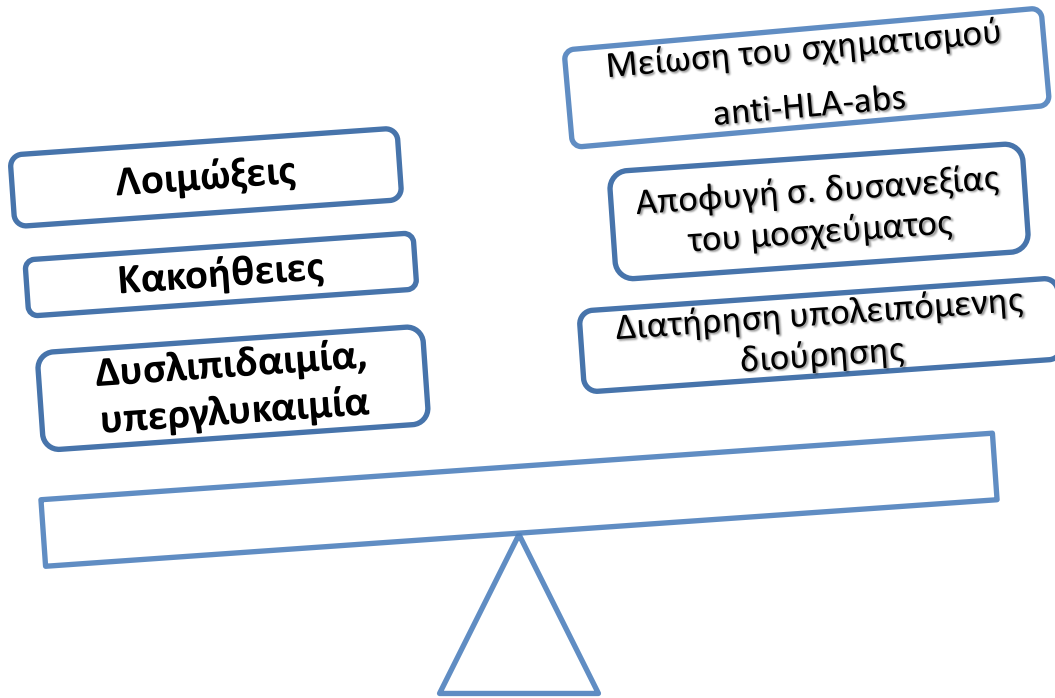
Προσπέλαση για αιμοκάθαρση

- Το 65% των ληπτών που επανεπιδείκνται στις ΗΠΑ και το 50% στη Βρετανία ξεκινούν αιμοκάθαρση από κεντρικό καθετήρα!!
- Η έναρξη κάθαρσης μέσω καθετήρα αιμοκάθαρσης αυξάνει κατά 22% τη θνησιμότητα λόγω τριπλασιασμού του κινδύνου σήψης από λοίμωξη της γραμμής.
- Δυσκολίες στη δημιουργία AV αναστόμωσης (παλιότερες αναστομώσεις, στενώσεις φλεβικού δικτύου)
- Οι λήπτες θα πρέπει να ενημερώνονται να προστατεύουν τη φίστουλά τους μετά τη μεταμόσχευση.
- Εάν υπάρχει προοπτική για άμεση επαναμεταμόσχευση και χρειάζεται εξωνεφρική κάθαρση, τότε μόνιμη κεντρική γραμμή.

Διαχείριση της ανοσοκαταστολής

- Προηγούμενη μεταμόσχευση αποτελεί το σημαντικότερο γεγονός που προκαλεί HLA ευαισθητοποίηση.
- 60% των ασθενών που επανεγράφονται στη λίστα αναμονής μετά από απώλεια του νεφρικού μοσχεύματος είναι υπερευαισθητοποιημένοι.
- Η HLA ευαισθητοποίηση μειώνει την πιθανότητα ή/και αυξάνει τον χρόνο έως τη νέα μεταμόσχευση.
- Ιδιαίτερα σημαντική σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες.
- Η διαδικασία της ευαισθητοποίησης συνεχίζει να εξελίσσεται και μετά την επανένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση κατά το χρονικό διάστημα απόσυρσης της ανοσοκαταστολής.

Συνέχιση της ανοσοκαταστολής



Διαχείριση της ανοσοκαταστολής

Graft failure

Έναρξη εξωνεφρικής
κάθαρσης

Preemptive ή
προοπτική για νέα
μεταμόσχευση
άμεσα (< 1 έτος)

Είναι κατάλληλος για νέα
μεταμόσχευση?

Διατήρηση της ανοσοκαταστολής
Μείωση κατά 50% του
αντιμεταβολίτη
Διατήρηση του
κορτικοστεροειδούς

- Πρώτο φάρμακο που διακόπτεται ο αντιμεταβολίτης.
- Τελευταίο φάρμακο που διακόπτεται το κορτικοστεροειδές.
- Πολύ αργό tapering λόγω κινδύνου επινεφριδιακής ανεπάρκειας
- CNI για 6 μήνες τουλάχιστον σε αυτούς που είναι υποψήφιοι για νέα Mx

Διατήρηση
Tacrolimus

Προοδευτικό tapering κορτικοστεροειδούς με στόχο τη διακοπή στους 6-12 μήνες

Προοδευτικό tapering αντιμεταβολίτη με στόχο τη διακοπή στους 6-12 μήνες

Kidney International (2023) 104, 1076–1091

CJASN 17: 444–451, March, 2022

UK GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF THE PATIENT WITH A FAILING KIDNEY TRANSPLANT

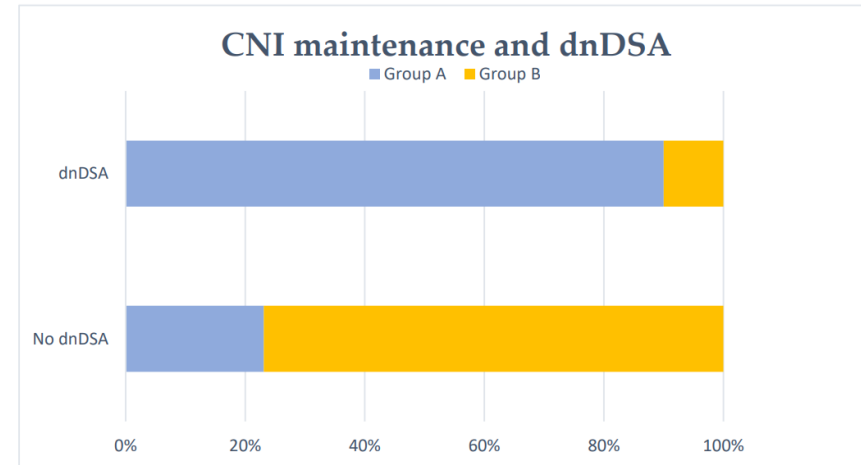
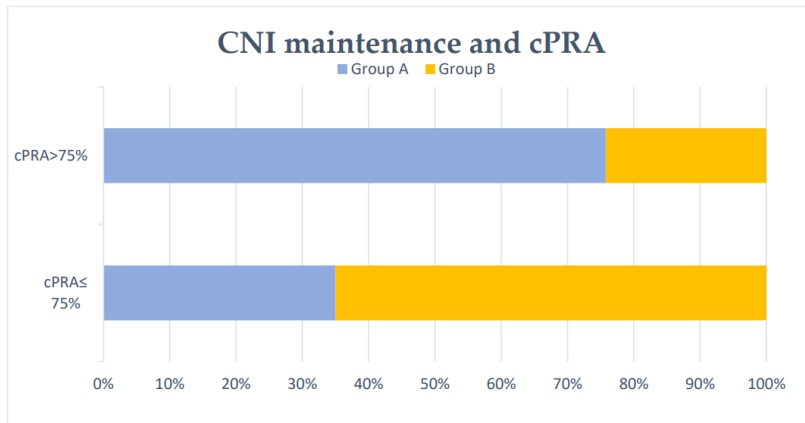
Άλλα κριτήρια που επηρεάζουν τη διαχείριση της ανοσοκαταστολής

- ✓ Κακοήθεια, PTLD
- ✓ Ενεργός λοίμωξη ή επιρρέπεια σε λοιμώξεις
- ✓ Αίτιο της απώλειας, DSA
- ✓ Ηλικία λήπτη
- ✓ Διπλή μεταμόσχευση (πχ πάγκρεας + νεφρός)



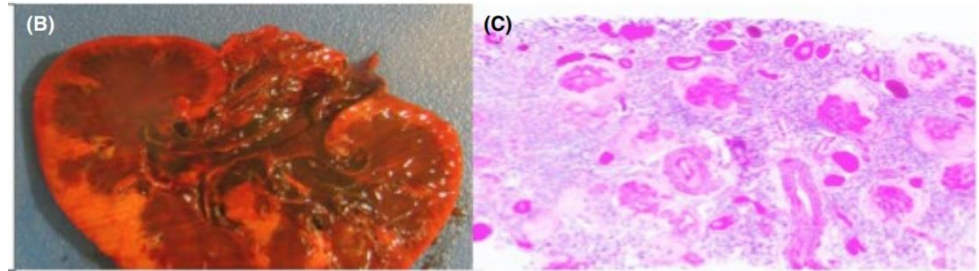
Article

Immunosuppression with Calcineurin Inhibitor after Renal Transplant Failure Inhibits Allosensitization



With our results we can conclude that the absence of maintenance treatment with CNI at the sixth month after graft loss is a risk factor for sensitization. Therefore, immunosuppressive maintenance treatment based on CNI after transplant failure should be considered when a new transplant is planned in the short-medium term and in the absence of a high antibody titer, since it seems to prevent HLA allosensitization. Multicenter prospective studies are required.

Graft intolerance syndrome



- ✓ Τυπικά εκδηλώνεται τους πρώτους 6 μήνες μετά την επανένταξη σε HD.
- ✓ Οξεία ή υποξεία εκδήλωση

Συχνές εκδηλώσεις	Λιγότερο συχνές
▪ Πυρετός	▪ Κακουχία
▪ Μακρ. αιματουρία	▪ Απώλεια βάρους
▪ Διόγκωση και οίδημα του μοσχεύματος	▪ Αιματολογικές διαταραχές: αναιμία ανθεκτική στην ESA, θρομβοπενία
▪ Πόνος ή ευαισθησία στην ψηλάφηση	▪ ↑ ΤΚΕ, CRP, φερριτίνη

- ✓ Θεραπεία κορτικοστεροειδή (IV και po)
- ✓ Επί μη υποχώρησης ή σε κίνδυνο ρήξης του μοσχεύματος νεφρεκτομή (ή εμβολισμός).

Χειρουργική εκτομή του μοσχεύματος

- Η εκτομή του μοσχεύματος είναι ένα μείζον χειρουργείο που συνδέεται με υψηλή νοσηρότητα, θνησιμότητα, ανάγκη μετάγγισης.
- Σε ανασκόπηση (2019) διαπιστώθηκε ποσοστό θνησιμότητας 0-11% και μεγάλες αποκλίσεις στις επιπλοκές 5-48% με την αιμορραγία και τις λοιμώξεις τις συνηθέστερες.
Transplant Rev. 2019;33(1):48-54
- Δυσκολότερο το χειρουργείο μετά τις 6 εβδομάδες, διότι η νεφρική κάψα και το περιτόναιο συγχωνεύονται.
- Μειονέκτημα η απώλεια της υπολειπόμενης διούρησης και της ενδοκρινικής λειτουργίας του μοσχεύματος.
- Αμφισβητήσιμη η θέση της σε ασυμπτωματικό ασθενή. Στο κέντρο μας δεν προχωρούμε σε νεφρεκτομή άνευ ένδειξης.
- Ενδείξεις νεφρεκτομής:
 - Σ. δυσανεξίας μοσχεύματος ανθιστάμενο στα κορτικοειδή
 - Θρόμβωση αγγείων, κίνδυνος ρήξης, αιμορραγία
 - Ενδείξεις χρόνιας φλεγμονής (πχ αναιμία ανθεκτική στην ESA)
 - Νεόπλασμα
 - “χώρος” για νέο μόσχευμα

Εκτομή του μοσχεύματος και HLA ευαισθητοποίηση

- Υπήρχε η άποψη ότι η εκτομή του μοσχεύματος σχετίζεται αιτιολογικά με ανάπτυξη anti-HLA Abs ή αύξηση του MFI .
- Αυτό αφορά τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για νέα μεταμόσχευση.
- “Antibody sponge theory”?

Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy

Transplantation Reviews
Volume 33, Issue 1, January 2019, Pages 48-54

Lisa Ghyselen^{a b}, Maarten Naesens^{a b}



- ↑ των antiHLA Abs, ιδιαίτερα στους υψηλού ανοσολογικού ρίσκου ασθενείς
- Αμφισβήτηση της θεωρίας της προσρόφησης των αντισωμάτων από το μόσχευμα
- Ξεκάθαρος ο ρόλος της απόσυρσης της ανοσοκαταστολής
- Δεν διαπιστώθηκε ξεκάθαρο πλεονέκτημα ή μειονέκτημα στην έκβαση της νέας μεταμόσχευσης.

Αντιμετώπιση επιπλοκών της ΧΝΝ

- Χειρισμός ΒΜD, αναιμίας, υπέρτασης και θρέψης όπως στους native ασθενείς με CKD G5D (KDIGO guidelines 2017-2024)
- Αλλαγές στη διαίτα (χαμηλού Ρ και Κ), διατήρηση φυσιολογικού ΒΜΙ.
- Περιορισμός άλατος και υγρών
- Πλήρωση των αποθηκών σιδήρου, ίσως απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ESA.
- Επιμελής έλεγχος για πρόληψη κακοήθειας και μετά την επανένταξη (δερματολογική παρακολούθηση, μαστογραφία, γυναικολογικός έλεγχος, PSA, ενδοσκόπηση πεπτικού κ)
- Τακτικός καρδιαγγειακός έλεγχος, αναγνώριση του υψηλού καρδιαγγειακού ρίσκου
- Αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμίας, ΣΔ. Συνέχιση στατίνης.
- Διακοπή SGLT2i, προσοχή στους MRAs και RASi.

Ψυχολογικές επιδράσεις

- Η απώλεια του μοσχεύματος, αναμενόμενη ή όχι, ασκεί σημαντική συναισθηματική επίδραση στους ασθενείς, ανεξάρτητα από τον χρόνο από τη μεταμόσχευση.
- Σοκ, θλίψη, θυμός, κατάθλιψη, άγχος για το μέλλον, απόσυρση από το οικογενειακό περιβάλλον, αλλά και ενοχή όταν το μόσχευμα προέρχεται από ζώντα δότη περιγράφουν τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών αυτών.
- Ιδιαίτερα σε νεαρούς λήπτες ο κίνδυνος αυτοκτονικής συμπεριφοράς είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε σχέση με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας.
- Συχνά η ψυχολογική στήριξη από τον Νεφρολόγο δεν επαρκεί και χρειάζεται εξειδικευμένη ψυχοκοινωνική αξιολόγηση και παρέμβαση πριν και μετά την επανένταξη σε αιμοκάθαρση ή τη νέα μεταμόσχευση.
- Ψυχολογικά screening tools χρησιμοποιούνται σε διάφορα μεταμοσχευτικά κέντρα, με σκοπό:
 - την ομαλή μετάβαση στο στάδιο της εξωνεφρικής κάθαρσης.
 - την αναγνώριση ασθενών με τάσεις αυτοκαταστροφής και την έγκαιρη παραπομπή σε ειδικό

Κλιμακωτή και διεπιστημονική ψυχολογική αξιολόγηση και στήριξη

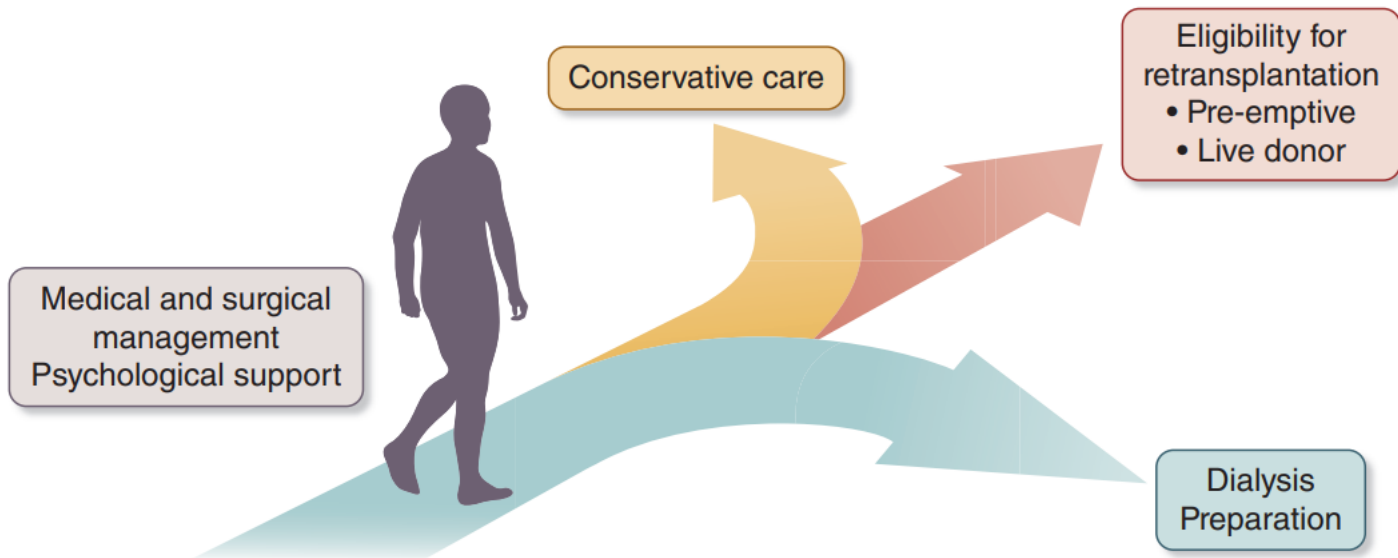
4.3.3 Type of tiered care

Level	Group	Assessment	Intervention
1	All health and social care professionals	Recognition of psychosocial/emotional needs	Effective information giving, compassionate communication and general emotional support
2	Health and social care professionals with additional expertise (e.g. renal specialist nurse, doctors, allied health professionals)	Person-centred screening for psychosocial distress	Use standardised screening tools (PHQ 4 & DT) and foundation level interventions including psycho-education & problem-solving/self-help interventions
3	Trained and accredited psychological professionals (Counsellors, Psychologists, Psychiatrist)	Assessment of psychosocial/emotional distress and triage/formulation of appropriate psychosocial intervention	Psychosocial intervention i.e. anxiety/depression, social management using psychological framework
4	Appropriately trained Mental health specialists with knowledge of renal & transplant including: counsellors, psychologists, psychotherapists, psychiatry (embedded in renal MDT)	Assessment & formulation of psychopathology specific to chronic kidney disease (CKD)	Specialist psychological and psychiatric interventions such as advanced care planning, CBT, EMDR (CBT – Cognitive Behavioural Therapy; EMDR – Eye Movement Desensitisation and Reprocessing)

Συμπερασματικά...

- Η επανένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση μετά από απώλεια του μοσχεύματος είναι επίπονη διαδικασία τόσο για τον ασθενή όσο και για τον νεφρολόγο του.
- Ο ασθενής θα πρέπει με τη βοήθεια του γιατρού του να συνειδητοποιήσει ότι το τέλος της μεταμόσχευσης δεν είναι το τέλος της ζωής του και θα πρέπει να ενημερωθεί σε βάθος για τις επιλογές του.
- Πολύπλευρη προσέγγιση με στενή συνεργασία νεφρολόγου του μεταμοσχευτικού κέντρου, νεφρολόγου της μονάδας αιμοκάθαρσης, χειρουργού, κοινωνικού λειτουργού, κλινικού ψυχολόγου/ψυχιάτρου και διαιτολόγου θα βελτιώσει την πιθανότητα ομαλής μετάβασης σε εξωνεφρική κάθαρση και την έκβαση.
- Πολύ σημαντική η επικοινωνία του νεφρολόγου του μεταμοσχευτικού κέντρου με τον νεφρολόγο της μονάδας αιμοκάθαρσης για τη διαχείριση της ανοσοκαταστολής.
- Ουσιαστική επαφή με τον ασθενή και εξατομικευμένη προσέγγιση.

The kidney transplant recipient in transition



Ευχαριστώ