

GHID DE PRACTICĂ MEDICALĂ

ÎN TRANSPLANTUL RENAL

2021

Cuprins

1.INTRODUCERE.....	3
LEGISLAȚIE	5
ABREVIERI ȘI ACRONIME	7
2. INDICAȚII DE TRANSPLANT RENAL.....	10
3. EVALUAREA PRE-TRANSPLANT A RECEPTORULUI	13
4. CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT RENAL, DE ALOCARE ȘI PRIORITIZARE	44
5. ASPECTE LEGATE DE DONATOR	46
6. TIPURI DE TRANSPLANT	61
7. ASPECTE TEHNICE SPECIFICE FIECĂRUI TIP DE TRANSPLANT	62
8. CONDUITA POST-TRANSPLANT.....	81
9. MANAGEMENTUL PERI-PARTUM AL PACIENTEI CU TRANSPLANT RENAL.....	105
10. REFERINȚE.....	112

1.INTRODUCERE

Transplantul renal reprezintă metoda optimă de tratament substitutiv a funcției renale la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final, fiind superioară dializei cronice în termeni de calitate a vieții supraviețuire și cost-eficiență. Primul transplant renal realizat în România a avut loc în anul 1980 în cadrul Centrului de Urologie și Transplant Renal, al Institutul Clinic Fundeni. Începând din anul 2004 activitatea de transplant din România, inclusiv a transplantului renal, se desfășoară sub coordonarea Agenției Naționale de Transplant (ANT). În România există momentan 4 centre active în care se efectuează transplant renal: București (Centrul de Urologie și Transplant Renal, al Institutului Clinic Fundeni), Cluj (Institutul Clinic de Urologie și Transplant Renal), Iași (Spitalul Clinic Dr. C. I. Parhon) și Brașov (Spitalul Sfântul Constantin).

Potrivit Registrului Renal Român (RRR), transplantul renal a înregistrat cea mai importantă ascensiune dintre metodele de substituție ale funcției renale (cu 11%). În ceea ce privește tipul de donator, conform RRR majoritatea grefelor renale provin de la donatori cadavru (56%), 25.2% de la donatori vii, iar în restul cazurilor donatorul este necunoscut. Conform ANT, între anii 2005-2019 în România au fost efectuate 3303 transplanturi renale, în 61.6% dintre cazuri grefe provenind de la donatori în moarte cerebrală și în 38.4% de la donatori în viață. Trendul ascendent pe care l-a înregistrat această metodă de substituție renală până în anul 2016 s-a bazat în special pe creșterea semnificativă a numărului de donatori cadavru, în timp ce numărul donatorilor în viață a prezentat o scădere continuă. Numărul de pacienți transplantați a atins pragul maxim între anii 2013-2016, în acest interval fiind efectuate 1114 transplanturi renale, 84% dintre grefe provenind de la donatori în moarte cerebrală.

SCOP

Scopul acestui ghid este de a aduce în prim plan recomandările, sugestiile și părerea experților din domeniul transplantului renal, obținute în urma unei analize sistematice a evidențelor recente, relevante pentru îngrijirea pacienților din acest domeniu. Manuscrisul se adresează atât situațiilor de transplant renal realizat de la donator cadavru cât și celor cu greă provenită de la donator viu și punctează aspecte legate de accesul pacientului la transplant, indicații și contraindicații pentru realizarea transplantului, criterii de alocare, evaluarea candidaților pre-transplant și a donatorilor, managementul primitorilor post-transplant și al pacientei cu transplant renal în perioada peri-partum.

GRUP ȚINTĂ

Acest ghid se adresează specialiștilor din domeniul sănătății care referă sau evaluează pacienți în vederea transplantului renal (medici de familie, interniști, nefrologi, urologi, imunologi, anesteziști, cardiologi, neurologi, gastroenterologi, radiologi etc.)

METODE ȘI PROCESUL DE ELABORARE

Pentru obținerea unor date bazate pe dovezi au fost consultate variante recente ale ghidurilor internaționale și a fost realizată o analiză sistematică utilizând platforma PubMed. Redactarea ghidului s-a realizat pe baza dovezilor actuale care descriu managementul pacienților transplantați și a fost structurat asemănător ghiduri KDIGO, ERA-EDTA și ghidurilor Societății Britanice de Transplant.

NIVELUL DE EVIDENȚĂ

Evaluare nivelului de evidență s-a realizat conform sistemului GRADE, într-o abordare adoptată în ghidurile internaționale (KDIGO, ERA-EDTA, ale Societății Britanice de Transplant).

Categoriile calității gradului de evidență :

Grad	Calitatea dovezii	Semnificație
A	<i>Ridicat</i>	Acord legat de faptul că efectul real al unei proceduri sau tratament este apropiat de efectul estimat
B	<i>Moderat</i>	Acord legat de faptul că efectul real al unei proceduri sau tratament este relativ apropiat de efectul estimat
C	<i>Scăzut</i>	Acord legat de faptul că efectul real al unei proceduri sau tratament este substanțial diferit de efectul estimat
D	<i>Foarte scăzut</i>	Acord legat de faptul că efectul unei proceduri sau tratament este incert

Clasele de recomandări:

Clasa	Sugestii pentru utilizare
A	<i>Se recomandă</i>
B	<i>Este sugerat</i>
Not graded	<i>Nu există suficiente dovezi pentru a permite clasificarea formală</i>

LEGISLAȚIE

Redactarea ghidului a ținut cont de următoarele documente legislative naționale și internaționale:

Directiva 2004/23/EC (Directiva Parlamentului European și a Consiliului) din 31 martie 2004 asupra stabilirii standardelor de calitate și siguranță pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, depozitarea și distribuția țesuturilor și celulelor umane, ale cărei cerințe tehnice au fost publicate ca Directive ale Comisiei Tehnice (TD1 și TD2);

- Commission Directive 2006/17/EC din 8 febr. 2006 pentru implementarea directivei 2004/23/EC, referitoare la cerințele tehnice pentru donarea, recoltarea și testarea celulelor umane (TD1);

- Commission Directive 2006/86/EC din 24 oct 2004 pentru implementarea directivei 2004/23/EC, referitoare la cerințele trasabilității, notificarea reacțiilor adverse severe, pentru codificarea, procesarea, conservarea, depozitarea și distribuția țesuturilor umane (TD2);

- Directiva 2010/53/EU (a Parlamentului European și a Consiliului) din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranța referitoare la organele umane destinate transplantului;

6.2. Legislație primară

- Legea nr. 104/2003 privind manipularea cadavrelor umane și prelevarea organelor și țesuturilor de la cadavre în vederea transplantului, republicată;

- Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, Titlul VI, republicată

6.3. Legislație secundară

- Ordonanța Guvernului nr. 79/2004 pentru înființarea Agenției Naționale de Transplant;

- OMS nr. 183/2005 privind aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare, a organigramei, a componenței Consiliului științific al Agenției Naționale de Transplant, precum și atribuțiile directorului adjunct strategie-management al Agenției Naționale de Transplant, cu modificările și completările ulterioare;

- Ordin nr. 1242/2007 pentru aprobarea standardelor privind selecția și evaluarea donatorului de țesuturi și celule, sistemele de alertă și procedurile de urgență, calificarea personalului din băncile de țesuturi și celule, sistemul de calitate, importul și exportul de țesuturi și celule umane, relațiile între băncile de țesuturi și celule și terțe părți, cu modificările și completările ulterioare;

- OMS nr. 1763/2007 privind stabilirea cerințelor tehnice pentru donarea, prelevarea, testarea, procesarea, conservarea, distribuirea, codificarea și trasabilitatea țesuturilor și celulelor de origine umană utilizate în scopuri terapeutice, precum și notificarea incidentelor

adverse severe și a reacțiilor adverse grave survenite în timpul transplantării lor, cu modificările și completările ulterioare;

- Ordin nr. 477/2009 privind înființarea Registrului Național de Transplant, desemnarea persoanelor responsabile cu gestionarea datelor din Registrul Național de Transplant din cadrul unităților sanitare acreditate pentru efectuarea de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană în scop terapeutic și stabilirea datelor necesare înregistrării unei persoane pentru atribuirea codului unic de înregistrare la Agenția Națională de Transplant, cu modificările și completările ulterioare;

- Ordin comun MS-MJ nr. 1158-3793/C/2012 privind înființarea Registrului național al donatorilor de organe, țesuturi și celule;

- OMS 1246/2012 privind desemnarea persoanelor responsabile cu identificarea și declararea potențialilor donatori de organe și/sau țesuturi și/sau celule aflați în moarte cerebrală, cu modificările și completările ulterioare;

- OMS nr. 1529/2013 privind aprobarea Listei de verificare a procedurilor chirurgicale;

- OMS nr. 860/2013 pentru aprobarea criteriilor de acreditare în domeniul transplantului de organe, țesuturi și celule de origine umană, cu modificările și completările ulterioare;

- OMS nr. 1155/2014 pentru aprobarea Normelor privind aplicarea la nivel național a unui sistem rapid de alertă în domeniul transplantului de organe, țesuturi și celule de origine umană;

- OMS nr. 1170/2014 privind aprobarea modelelor de formulare pentru aplicarea prevederilor titlului VI din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;

- OMS nr. 1527/2014 privind normele metodologice de aplicare a titlului VI "Efectuarea prelevării și transplantului de organe, țesuturi și celule de origine umană în scop terapeutic" din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;

- Ordin nr. 400/2015 pentru aprobarea Codului controlului intern managerial al entităților publice;

- Ordin nr. 200/2016 privind modificarea și completarea Ordinului nr. 400/2015 pentru aprobarea Codului controlului managerial al entităților publice;

- Ordin nr. 530/2016 privind modificarea și completarea Ordinului nr. 400/2015 pentru aprobarea Codului controlului intern managerial al entităților publice

- OMS nr. 377/2017 privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018;

- OMS nr. 855/2017 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prelevarea de organe, țesuturi și celule de origine umană de la donatorii vii și/sau decedați.

ABREVIERI ȘI ACRONIME

aHUS	Sindrom hemolitic uremic atipic
AA	Amiloid A
Ac	Anticorp
ADN	Acidul dezoxiribonucleic
AER	Rata de excreție a albuminei
Ag	Antigen
AIT	Accident ischemic tranzitor
AL	Amyloid light-chain
ANCA	Anticorpi anti-citoplasmă a neutrofilelor
ANT	Agenția Națională de Transplant
AVC	Accident vascular cerebral
BAP	Boală arterială periferică
BCR	Boală cronică de rinichi
BK	Poliomavirusul BK
BPOC	Bronhopneumopatie cronică obstructivă
BRPAD	Boală renală polichistică autozomal dominantă
BRTAD	Boală renală tubulointerstițială autozomal dominantă
ClCr	Clearance creatinină
CMV	Citomegalovirus
CT	Tomografie computerizată
Cys	Cistatină C
EBV	Virusul Epstein-Barr
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EEG	Electroencefalogramă
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
FE	Fracție de ejecție
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GSFS	Glomeruloscleroză focală și segmentală
HbA1c	Hemoglobină glicozilată
HIV	Virusul imunodeficienței umane

HLA	Antigenul leucocitar uman
HDL	Lipoproteine cu densitate mare
HSV	Herpes simplex virus
HTA	Hipertensiune arterială
ICN	Inhibitori de calcineurină
IFTA	Fibroză interstițială și atrofie tubulară
IMC	Indice de masă corporală
INR	Raportul normalizat international
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	Lipoproteine cu densitate mică
MATA	Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale
MBG	Membrană bazală glomerulară
MET	Metabolic equivalent
MMR	Measles, mumps, and rubella
NOAC	Noile anticoagulante orale
NM	Nefropatie membranoasă
PTH	Parathormon
PLA2R	Receptorul fosfolipazei A2
RPR	Rapid Plasma Reagin
PPD	A purified protein derivative
PA	Pachete-an
PCR	Proteină C reactivă
PCV	Vaccin anti-pneumococic conjugat
PPV	Vaccin anti-pneumococic poli-zaharidic
PRA	Panel reactive antibody
PSA	Antigenul specific prostatic
PTR	Pacient transplantat renal
RAC	Raport albumină/creatinină
RCP	Resuscitare cardio-pulmonară
RFGe	Rată de filtrare glomerulară estimată
ROR	Rujeolă, oreion, rubeolă
RPC	Raport proteină/creatinină
RRR	Registrul Renal Român
RVS	Răspuns virusologic susținut
SGLT2i	Inhibitori ai co-transportorului sodiu-glucoză

TA	Tensiune arterială
TP	Timp de protrombină
TTPa	Timp de tromboplastină activat
VHB	Virusul hepatitic B
VHC	Virusul hepatitic C
VZV	Virus varicelo-zosterian

2. INDICAȚII DE TRANSPLANT RENAL

INDICAȚII ȘI ACCESUL PACIENTULUI LA TRANSPLANT RENAL

Timul optim de efectuare al transplantului renal nu este stabilit cu certitudine, neexistând un nivel absolut al funcției renale la care se recomandă procedura. Pregătirea pentru transplant trebuie inițiată la toți pacienții cu evoluție progresivă și ireversibilă către boală cronică de rinichi (BCR) în stadiul final. Pacienții fără contraindicații absolute ce satisfac criteriile de selecție necesită referirea către un program de transplant la o rata de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) sub 30 ml/min/1.73 m², pentru a eficientiza timpul de evaluare, a corecta posibilele contraindicații relative și a face demersurile pentru un posibil transplant preemptiv (1D).

Pacienții cu BCR avansată (RFG_e < 30ml/min) cu evoluție progresivă, ireversibilă către BCR stadiul final, care nu prezintă contraindicații absolute, ar trebui informați și educați cu privire la riscurile și beneficiile asociate transplantului, avantajele transplantului comparativ cu celelalte metode de supleere ale funcției renale și despre opțiunile referitoare la tipurile de donator. Evaluarea potențialilor candidați pentru transplant trebuie efectuată indiferent de vârstă, gen, etnie sau statusul socio-economic (1A). Pentru pacientul aflat în pre-dializă, referirea pentru evaluare în vederea transplantului se recomandă a fi realizată cu cel puțin 6 luni anterior momentului anticipat pentru începerea procedurilor de dializă, iar în cazul pacientului deja inițiat în dializă referirea se poate face oricând, atât timp cât pacientul este stabil și s-a stabilit că degradarea funcției renale este ireversibilă (Not graded).

CONTRAINDICAȚII

Lipsa unei perspective de transplant la pacienții cu contraindicații absolute trebuie documentată, iar pacientul trebuie informat în legătura cu motivul pentru care nu poate beneficia de transplant. *Contraindicațiile absolute* sunt reprezentate de (1D):

- a. Mielom multiplu, boala cu depozite dense de lanțuri ușoare sau grele de imunoglobuline fără tratament curativ sau al căror status curent nu este remisiunea
- b. Amiloidoză AL cu afectare extrarenală semnificativă
- c. Ciroză decompensată în lipsa indicației de transplant combinat ficat-rinichi
- d. Boală pulmonară obstructivă sau restrictivă severă, ireversibilă
- e. Boală cardiacă simptomatică și severă, ireversibilă
- f. Boală neurodegenerativă centrală progresivă
- g. Speranța de viață redusă semnificativ (< 1 an)

Toți pacienții aflați pe lista de transplant ar trebui evaluați anual pentru a se stabili actualitatea indicației de transplant. Înscrierea sau eliminarea pacienților de pe lista de așteptare trebuie realizată cu acordul primitivului și al medicului nefrolog de transplant.

Contraindicațiile relative sunt reprezentate de criterii temporare care impun amânarea procedurii de transplant până la corecția acestora (1D):

- a. Tulburare psihiatrică care afectează capacitatea receptorului de a lua decizii sau îl expune la un risc ridicat post-transplant
- b. Consum de substanțe recreaționale/ ilicite care afectează capacitatea receptorului de a lua decizii sau îl expune la un risc ridicat post-transplant
- c. Infecție activă necontrolată (cu excepția infecției cu virus hepatitic C)
- d. Neoplazii active cu excepția cancerului de prostată (scor Gleason ≤ 6) și al tumorilor identificate incidental cu diametru maxim ≤ 1 cm
- e. Boală cardiacă simptomatică fără evaluare cardiologică (angină, aritmie, afecțiuni valvulară, insuficiență cardiacă)
- f. Boală arterială periferică simptomatică
- g. Accident vascular cerebral sau accident ischemic tranzitor
- h. Afecțiuni gastrointestinale active: ulcer, diverticulită, boală inflamatorie intestinală, litiază biliară, pancreatită acută
- i. Hepatită acută
- j. Hiperparatiroidism sever

Vârsta receptorului per se nu reprezintă un criteriu de excludere pentru efectuarea transplantului. Aceasta trebuie cuantificată în contextul comorbidităților, fragilității și al speranței de viață a pacientului (1A).

Îngrijirea pacientului transplantat renal este recomandat să se realizeze de către o echipă multidisciplinară compusă din nefrolog de transplant, chirurg de transplant, anestezist, radiolog, medic infecționist și asistentă calificată (Not graded).

În cadrul procesului de transplant trebuie să se ia în considerare speranța de viață estimată a pacientului raportată la standardele naționale. În cazul respingerii pacientului este recomandată informarea cu privire la posibilitatea de a putea fi evaluat pentru o a doua opinie într-un alt centru (Not graded).

Transplantul preemptiv de la donator viu înrudit reprezintă metoda de transplant de elecție la toți pacienții cu BCR eligibili pentru transplant. La pacienții adulți transplantul preemptiv de la donator viu sau cadavru se recomandă la o RFG < 10 ml/min sau mai devreme dacă există simptome sau complicații asociate uremiei. La pacienții pediatrici transplantul

preemptiv de la donator viu sau cadavru se recomandă la o RFG_e < 10 ml/min sau mai devreme dacă există simptome sau complicații asociate uremiei (1D).

3. EVALUAREA PRE-TRANSPLANT A RECEPTORULUI

EVALUARE INIȚIALĂ

Evaluarea inițială pre-transplant a receptorului cuprinde istoricul medical și chirurgical al pacientului, examenul clinic și o serie de investigații paraclinice de laborator și imagistice cu rolul de a identifica comorbiditățile ce ar putea influența supraviețuirea globală și renală a receptorului, de a analiza fezabilitatea procedurii chirurgicale și de a orienta tratamentul imunosupresor post-transplant.

A. Istoricul și examenul clinic- constau în efectuarea unui anamneze ghidate și al unui examen clinic complet

1. Istoricul familial de afectare renală, boala renală de bază care a dus către insuficiență renală și comorbiditățile asociate, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, neoplaziile (inclusiv cancerul renal).

2. Antecedente personale medicale și chirurgicale

a. Factori de risc imunizanți: transfuzii sangvine sau de masă trombocitară, sarcină, transplant anterior, vaccinare.

b. Etiologia bolii cronice de rinichi și riscul de recădere pe grefa renală

c. Istoricul de: hipertensiune arterială, diabet zaharat, infecții active, boli cardiovasculare (boala coronariană ischemică, boală cerebrovasculară, boală arterială periferică), boli respiratorii (inclusiv hipertensiune pulmonară), boli gastrointestinale (ulcer, diverticulită, boli inflamatorii intestinale, litiază veziculară), boli genito-urinare (substituție, augmentare sau vezică neurogenă, infecții urinare recurente, patologie de reflux), afecțiuni neuro-psihiatrice, tulburări sau afecțiuni hematologice (tromboze sau hemoragii, status de hipercoagulabilitate), istoricul de neoplazii hematologice sau de organ solid (inclusiv melanom), istoricul de infecții, istoricul de alergii, istoricul de preeclampsie/eclampsie sau diabet gestațional, istoricul chirurgical (adresat în special procedurilor abdominale)

d. În cazul pacienților retransplantați: istoricul anterior transplantului, evoluția post-transplant, complicații asociate transplantului, aderența la tratament, cauza pierderii grefonului.

3. Condiții de viață și mediu: ocupația, consum de alcool, statusul de fumător, consumul de droguri recreaționale, episoade de depresie sau suicid.

4. Examenul clinic presupune evaluarea detaliată a tuturor aparatelor și sistemelor, punându-se accent pe contabilizarea IMC-ului și sistemului vascular.

B. Teste de laborator inițiale:

1. Analize uzuale: hemogramă, coagulogramă (TP, TTPa, INR), biochimie (creatinină, uree, glicemie, albumină, transaminaze, fosfataza alcalină, colesterol total, trigliceride, LDL colesterol, HDL colesterol), ionogramă (sodiu, clor, potasiu, calciu, fosfor, magneziu), PTH, HbA1c.

2. Examen de urină: sumar (include raportul albumină/creatinină) și sediment urinar, urocultură, măsurarea proteinuriei din urina recoltată pe 24 de ore.

3. Screening infecțios: HIV(Ag/Ac), VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc), VHC (Ac anti-VHC), CMV(Ac IgM, Ac IgG), EBV (Ac IgM, Ac IgG), testare serologică VZV, MMR, testare serologică pentru sifilis, RPR; testare pentru tuberculoză: PPD sau QuantiFERON;

4. Test de sarcină pentru femeile cu vârstă cu potențial fertil

5. Testare PSA total și free PSA la pacienții de gen masculin cu vârstă > 50 de ani. La pacienții cu istoric familial de cancer de prostată determinarea se recomandă a fi realizată între 40-45 de ani.

C. Examinări imagistice și alte tipuri de teste:

1. Teste imagistice uzuale: radiografie cord-pulmon, electrocardiogramă, ecografie abdomino-pelvină, tomografie computerizată nativă de abdomen și pelvis pentru caracterizarea calcificărilor capitalului vascular.

2. Ecocardiografie

3. Ecografie a sânelui în cazul pacientelor de gen feminin < 40 de ani și mamografie în cazul celor cu vârstă > 40 de ani.

4. Examen Babeș-Papanicolau și ecografie transvaginală pentru femeile cu vârstă cuprinsă între 21 și 65 de ani, cu excepția celor cu histerectomie totală.

EVALUARE SPECIFICĂ

A. Evaluarea imunologică

1. Tipizarea sistemului ABO se determină la toți candidații pentru transplant. Este recomandată efectuarea transplantului doar în condiții de compatibilitate în sistemul ABO (1A).

2. Tipizarea sistemului HLA are rolul de a oferi informații cu privire la gradul de potrivire receptor-donatorul, ghidează alocarea grefei și poate fi un instrument de măsură al riscului imunologic, elemente ce sunt definitorii în supraviețuirea grefei (1D).

Tipizarea sistemului HLA se recomandă a fi efectuată la toți candidații pentru transplant utilizând metode moleculare de determinare. În mod ideal, tipizarea ar trebui să fie completă

pentru toate locusurile: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1,3,4,5, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPA2 (1D). În lipsa posibilității de testare a tuturor locusurilor este obligatorie tipizarea HLA-A, HLA-B și HLA-DR (2C). Pentru pacienții înalt imunizați cu anticorpi specifici anti-alele este sugerată efectuarea unei tipizări moleculare de înaltă rezoluție (2D).

3. Evaluarea histocompatibilității HLA donator-primitor se recomandă să se realizeze pentru HLA-A, HLA-B, HLA-DR ori de câte ori este posibil. Dintre cele 3 locusuri de matching, cea mai mare importanță trebuie acordată pentru potrivirea HLA-DR. Raportarea compatibilității se face ca procent de potrivire și număr de nepotriviri (mismatch-uri) (2C).

4. Crossmatch-ul presupune o tehnică de evaluare in vitro a compatibilității dintre donator și primitor, indispensabilă pentru identificarea pacienților cu anticorpi anti-HLA specifici anti-donor și pentru a exclude cazurile de rejet hiperacut. Poate fi realizat prin metode diferite (citotoxicitate dependentă de complement, citometrie în flux, fază solidă - ELISA, Luminex), fiecare prezentând avantaje și dezavantaje specifice.

Un crossmatch pozitiv, mai ales în prezența anticorpilor anti-HLA specifici anti-donor, crește semnificativ riscul de apariție al rejetului hiperacut, motiv pentru care în această situație organul se recomandă să fie alocat altui receptor (în cazul donatorului în moarte cerebrală), la care testul prezintă un rezultat negativ.

5. Testarea anticorpilor anti-HLA pre-transplant se recomandă la intervale regulate și la 2-6 săptămâni după orice eveniment imunizant sau care poate influența PRA-ul (Not graded). Pentru determinare se recomandă o tehnică ce folosește teste de fază solidă (ELISA sau Luminex) (1B). În cazul pacienților înalt imunizați, cu anticorpi anti-HLA specifici anti-donor se sugerează tipizare prin tehnică de înaltă rezoluție pentru receptor și donator (2D). De asemenea, în cazul acestor pacienți determinarea crossmatch-ului este obligatorie pentru a preveni rejetul hiperacut (1B). De altfel, în interpretarea rezultatelor legate de anticorpi este esențial să se țină cont de crossmatch. Pacienții cu anti-HLA specifici anti-donor și crossmatch pozitiv prezintă un risc mare de a dezvolta rejet hiperacut și de a-și pierde grefa de aceea în acest context transplantul nu este recomandat. În cazul pacienților cu anticorpi anti-HLA specifici anti-donor și crossmatch negativ transplantul se poate lua în discuție (Not graded).

Deși există date care au demonstrat implicarea anticorpilor non-HLA în rejet și disfuncția/pierderea grefei, la acest moment nu se poate recomanda determinarea lor de rutină, în absența anticorpilor anti-HLA specifici anti-donor. În cazuri particulare testarea lot poate oferi informații importante în legătura cu contabilizarea riscului imunologic al receptorului (2C).

Determinarea anticorpilor care leagă complementul (IgG1, IgG3, C1q) nu se poate recomanda de rutină, având totuși un rol în cazuri selecționate (2C).

6. Comunicarea evenimentelor imunizante (transfuzii, sarcină, transplant anterior) și a unor evenimente care pot influența PRA-ul (vaccinare, oprirea imunosupresiei, explant, infecții semnificative) către laboratorul de tipizare HLA este importantă (Not graded).

7. Este sugerat ca toți pacienții să fie **informați cu privire accesul la transplant** în funcție de grupul de sânge și al rezultatelor de histocompatibilitate (Not graded).

B. Evaluarea cauzei bolii cronice de rinichi

Aproximativ 20% din bolile care au condus la insuficiență renală au recăderi pe grefa renală și în până la 10% din cazuri determină pierderea grefei. Într-un procent semnificativ din cazuri etiologia bolii cronice de rinichi nu este cunoscută. Este recomandat ca etiologia bolii cronice de rinichi care a condus către necesitatea de substituție a funcției renale să fie determinată, ori de câte ori este posibil, pentru o informare corectă asupra riscului de recădere și managementului post-transplant. Pacienților trebuie să le fie explicat riscul de recădere al bolii de bază și impactul pe care acesta l-ar putea avea pe supraviețuirea grefei.

1. Nefropatia cu IgA și vasculita cu IgA

Recăderea clinică apare la aproximativ 30% din cazuri, iar cea histologică la > 50% din cazuri, în funcție de timpul de urmărire și indicația de biopsie. Recăderea precoce pe grefă apare mai frecvent în rândul pacienților tineri care au prezentat evoluție rapid progresivă și proliferare extracapilară pe rinichii nativi. Recăderea bolii pe grefă se asociază cu un risc mai mare de pierdere a grefei. Riscul de recădere al vasculitei cu IgA este mai scăzut decât al nefropatiei cu IgA și se asociază cu pierderea grefei în 7.5-13.6% din cazuri.

Astfel, nu este recomandată excluderea pacienților cu IgA sau cu vasculită cu IgA de la posibilitatea efectuării transplantului, dar riscul de recădere și posibilul impact pe grefă trebuie discutat cu pacientul (1B).

2. Glomeruloscleroza focală și segmentară (GSFS)

GSFS se asociază cu un risc de recădere al bolii pe grefă de 10-56%, ceea ce se poate solda cu o pierdere a grefei în 30-50% din cazuri. Factorii de risc asociați cu recăderea includ: vârstă scăzută la momentul diagnosticului, transplantul de la donator viu, hiper celularitate mezangială, progresia rapidă către boală cronică de rinichi în stadiul final, recăderea bolii pe o grefă renală anterior. Deși recăderea este mai frecventă în cazul grefelor provenite de la

donator viu înrudit, supraviețuirea grefei este cel puțin similară comparativ situațiilor când grefa provine de la un donator cadavru, iar lipsa mismatch-urilor donator-primitor poate aduce un avantaj suplimentar. Formele genetice de GSFS se asociază cu un risc scăzut de recurență pe greă, iar în acest context screening-ul genetic la pacienții tineri cu sindrom nefrotic corticorezistent ar putea aduce un beneficiu legat de riscurile expunerii la glucocorticoizi și de recădere al bolii post-transplant. Riscul de recidivă al bolii pe a doua greă poate atinge 80%, iar beneficiile re-transplantării față de menținerea în dializă trebuie abordate individual pentru fiecare caz. Rezultatele privind utilizarea rituximabului și plasmaferezei pre-transplant pentru a reduce riscul de recădere sunt incerte și nu există studii clinice randomizate care să testeze această ipoteză.

Este recomandat ca pacienții cu GSFS să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul recăderii bolii pe greă trebuie luat în considerare și explicat pacientului (1B).

Pierderea unei grefe renale datorită recăderii bolii pe greă indică un risc mare de recidivă pe o greă ulterioară, iar acest lucru trebuie luat în considerare în vederea unui alt transplant (Not graded).

În cazul copiilor sau adolescenților cu o evoluție ce sugerează o formă genetică de GSFS este sugera să se realizeze testare genetică a genelor care codifică proteinele porului de filtrare (nefrină, podocină) pentru a caracteriza riscul de recădere al bolii pe grea renală (2C).

Este sugerat ca utilizarea de rituximab și plasmafereză pentru reducerea riscului de recădere a bolii pe greă să fie evitată (2D).

3. Nefropatia membranoasă (NM)

Rata de recurență a NM pe greă variază între 10-50%, iar riscul de pierdere al grefei asociat recăderii poate atinge 50%. Pacienți cu anticorpi anti-PLA2R prezenți au un risc mai ridicat de recădere (83%), comparativ cu pacienții fără anticorpi (28-53%), cât și cei cu proteinurie mare anterior transplantului. Datele referitoare la ceilalți anticorpi descoperiți în NM sunt insuficiente sau inexistente în ceea ce privește riscul de recădere pe transplant. Terapia anti-CD20 și agenții alkilanți au fost utilizați pentru tratamentul recăderilor. Nu există suficiente date care să arate dacă prezența anticorpilor anti-PLA2R reprezintă un factor de predicție pentru răspunsul la tratament.

Este recomandat ca pacienții cu NM să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și explicat pacientului (1B).

Este sugerat ca pacienții cu pierdere anterioară a grefei datorată recăderii NM să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și explicat pacientului (2D).

Este sugerat ca titrul anticorpilor anti-PLA2R să fie măsurat pre-transplant pentru o informare corectă asupra riscului de recădere post-transplant (2C).

Este sugerat ca utilizarea rituximabului și a agenților alkilanți să nu fie efectuată de rutină pentru a reduce riscul de recădere (2D).

4. Glomerulonefritele membranoproliferative mediate de complement și glomerulopatia cu C3

Rata de recădere a acestor glomerulonefrite este ridicată și se asociază cu prognostic negativ de supraviețuire a grefei. Recăderea GNMP cu depozite monoclonale comportă riscul cel mai mare de recădere, dar numai 30% dintre pacienți prezintă component monoclonal identificabil. Glomerulopatia cu C3 se asociază de asemenea cu un risc crescut de recădere pe greafă (50-100%) și cu prognostic renal negativ. Evaluarea căii alterne a complementului poate aduce informații cu rol prognostic și terapeutic.

Glomerulonefrite membranoproliferative

Este recomandat ca pacienții cu glomerulonefrite membranoproliferative mediate de complement să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și explicat pacientului (1B).

Este recomandat ca pacienții cu glomerulonefrite membranoproliferative mediate de complement să fie evaluați pentru cauze infecțioase, autoimune sau paraproteinemii anterior transplantului pentru a ghida atitudinea terapeutică și a contabiliza riscul de recădere (1C).

Este sugerat ca atunci când este posibil, cauza glomerulonefritelor membranoproliferative mediate de complement să fie tratată anterior transplantului (2C).

Glomerulopatia cu C3

Este recomandat ca pacienții cu glomerulopatia cu C3 să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și explicat pacientului (1B).

Este sugerat ca pacienții cu glomerulopatie cu C3 să fie testați genetic pentru anomalii ale căii alterne a complementului pentru orientarea tratamentului și caracterizarea riscului de recădere (2C).

Pierderea grefei datorată unei recăderi a glomerulopatiei cu C3 indică un risc crescut de recădere pe o grefă ulterioară și acesta ar trebui să fie un factor major de decizie în evaluarea candidaturii pentru transplant (Not graded).

5. Nefrita lupică

Recăderile pe grefă cu impact semnificativ sunt < 5% și rata de pierdere a grefei asociată cu recăderea este redusă. Riscul de recădere este ridicat în cazul pacienților cu activitate clinică și serologică la momentul transplantului.

Este recomandat ca pacienții cu nefrită lupică să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și explicat pacientului (1B).

Este recomandat ca pacienții cu lupus să fie fără activitate imunologică sau cu activitate imunologică minimă la anterior transplantului (1D).

La pacienții cu nefrită lupică este recomandată evaluarea pre-transplant a anticorpilor antifosfolipidici pentru informarea managementului peri-operator (1C).

6. Sindromul antifosfolipidic

Este recomandat ca pacienții cu sindrom antifosfolipidic să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul trombotic post-operator și tratamentul anticoagulant perioperator trebuie luat în considerare și discutat cu pacientul (1B).

Este sugerat ca pacienții cu sindrom antifosfolipidic să fie în remisiune anterior transplantului (2D).

Continuarea tratamentului anticoagulant (aspirină, antagoniști de vitamina K, NOAC) în cazul pacientului aflat pe lista de așteptare pentru transplant (Not graded).

7. Vasculitele asociate ANCA

Rata de recădere a vasculitelor asociate ANCA pe grefa renală este de 8.6%, manifestările fiind aproape exclusiv extrarenale, fără impact pe supraviețuirea grefei. Riscul de recădere nu este influențat de pattern-ul vasculitei, dar titrurile mare de anticorpi la momentul transplantului se asociază cu recăderi mai precoce post-transplant. Există evidențe care arată un risc mai mare de recădere dacă transplantul se efectuează în primul an de la intrarea în remisiune.

Este recomandat ca pacienții cu vasculite asociate ANCA să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și explicat pacientului (1B).

Este sugerat ca pacienții cu vasculite ANCA să fie în remisiune clinică la anterior transplantului (2D).

8. Boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară

Riscul de recădere al bolii pe grefa renală este estimat la <10%, fiind crescut atunci când boala este serologic activă.

Este recomandat ca pacienții cu boală cu anticorpi anti-MBG să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului (1B).

Este recomandat ca transplantul să fie realizat doar în cazul în care titrul anticorpilor anti-MBG este nedetectabil (1D).

9. Sindromul hemolitic uremic

Este recomandat ca pacienții cu sindrom hemolitic uremic asociat infecției cu toxină shiga să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului (1A).

Este recomandat ca pacienții cu sindrom hemolitic-uremic atipic să fie evaluați pentru cauze genetice sau dobândite implicate în alterarea căii alterne a complementului pentru o caracterizare corectă a riscului de recădere (1B).

Este recomandat ca pacienții cu sindrom hemolitic-uremic atipic să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și discutat cu pacientul (1B).

În cazul în care este dovedit un defect în calea alternă a complementului, asociat cu risc crescut de recădere al bolii pe grefă, este recomandat ca transplantul să se realizeze doar cu condiția disponibilității unui tratament adresat inhibării activității complementului sau al transplantului combinat ficat-rinichi (1B).

10. Scleroza sistemică

Este recomandat ca pacienții cu scleroză sistemică care nu asociază afectare pulmonară, gastrointestinală sau altă afectare extrarenală cu prognostic vital să nu fie excluși din postura de candidați pentru transplant renal.

11. Sarcoidoza

Este recomandat ca pacienții cu sarcoidoză cu afectare renală să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului în absența unei afectări severe extrarenale (1C).

12. Paraproteinemii

Este sugerat ca pacienții cu mielom multiplu care nu beneficiază de tratament curativ sau nu sunt în remisiune să fie contraindicați pentru transplant (2D).

Este sugerat ca pacienții cu boală cu depozite de lanțuri ușoare de imunoglobuline care nu beneficiază de tratament curativ sau nu sunt în remisiune să fie contraindicați pentru transplant (2D).

Este sugerat ca pacienții cu boală cu depozite de lanțuri grele de imunoglobuline care nu beneficiază de tratament curativ sau nu sunt în remisiune să fie contraindicați pentru transplant (2D).

Este sugerat ca pacienții cu amiloidoză AL care prezintă afectare severă extrarenală, nu beneficiază de tratament potențial curativ și nu sunt în remisiune să fie contraindicați pentru transplant (2D).

13. Amiloidoza AA

Este recomandat ca pacienții cu amiloidoză AA să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului renal atunci când au beneficiat de tratament adecvat al bolii subiacente și în absența unor afectări extrarenale severe de organ (1D).

14. Glomerulonefrita fibrilară/imunotactoidă

Este recomandat ca pacienții cu glomerulonefrită fibrilară sau imunotactoidă să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere trebuie luat în considerare și discutat cu pacientul (1D).

15. Hiperoxaluria

Este sugerat ca pacienții cu hiperoxalurie primară tip 1 să beneficieze de transplant combinat ficat-rinichi sau secvențial (2C).

Este sugerat ca pacienții cu hiperoxalurie primară să beneficieze de testare genetică pentru scop diagnostic și terapeutic (2C).

Este sugerat ca pacienții cu hiperoxalurie corectabilă la tratament cu piridoxină și cei cu forme secundare de boală să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului renal, dar riscul de recădere să fie luat în considerare și discutat (2D).

Este recomandat tratamentul intensiv pentru scăderea nivelului de oxalat anterior transplant. Se pot utiliza diferite metode particularizate fiecărui caz: modificarea dietei, dializă, tratament cu piridoxină (1D).

16. Cistinoza

Este recomandat ca pacienții cu cistinoză să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului în absența afectărilor extrarenale severe (1C).

17. Siclemia

Este recomandat ca pacienții cu siclemie să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului în absența unei boli active, severe cu implicare extrarenală (1C).

18. Boala Fabry

Pacienții cu boală Fabry este recomandat să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului, în absența afectării cardiace severe sau a altor organe extrarenale (1C).

19. Sindromul Alport

Pacienții cu sindrom Alport pot dezvolta boală prin anticorpi anti-MBG în 3-5% din cazuri, această complicație fiind mai frecvent întâlnită în cazul mutațiilor tip deleție

Pacienții cu sindrom Alport este recomandat să nu fie excluși pentru posibilitatea transplantului (1C).

C. Evaluare neurologică

1. Statusul mental

Evaluarea statusului mental ar trebui să se adreseze pacienților candidați pentru transplant cu afectare cognitivă cunoscută sau suspectată (Not graded). Este recomandat ca pacienții cu afecțiuni cognitive sau de dezvoltare a intelectului să nu fie contraindicați pentru transplantul renal.

2. AVC, AIT

Nu există date suficiente pentru a orienta decizia legată de momentul optim al transplantului la pacienții cu BCR care dezvoltă AVC sau AIT. Bazat pe părerea experților s-a concluzionat că este rezonabil ca un pacient cu AVC să aștepte cel puțin 6 luni și unul cu AIT 3 luni până la momentul transplantului, presupunând faptul că nu există niciun deficit neurologic ce limitează calitatea vieții (2D).

În cazul pacienților cu factori de risc cardiovasculari, istoric de AVC sau AIT sau în cazul pacienților simptomatici s-a concluzionat că screening-ul factorilor de risc și corecția lor este

benefică. Acești pacienți pot fi evaluați prin electrocardiogramă pentru a diagnostica o fibrilație atrială, ecocardiografie pentru a exclude o patologie valvulară ca și sursă a formării embolilor și imagistică de artere carotide pentru a exclude o cauză tratabilă de AVC sau AIT.

Pentru pacienții asimptomatici nu se recomandă screening-ul imagistic pentru stenoza de arteră carotidiană (1D).

3. Boală renală polichistică autozomal dominantă

Anevrismele intracraniene apar de 3-4 ori mai frecvent în rândul pacienților cu BRPAD decât în populația generală. Screening-ul anevrismelor intracraniene se recomandă pacienților cu istoric familial de BRPAD și anevrisme sau cu sângerare subarahnoidiană, istoric personal de anevrism intracranian rupt și pacienților cu anxietate crescută (2D). Metoda imagistică utilizată recomandată este rezonanța magnetică fără gadolinium. Pacienții cu anevrisme detectate trebuie monitorizați la 6-24 de săptămâni, iar pacienții fără anevrisme intracraniene identificate la screening, dar cu istoric familial de anevrisme ar trebui re-evaluați la 5-10 ani (Not graded).

4. Boli centrale neurodegenerative progresive

Pacienții cu boli centrale neurodegenerative progresive (Alzheimer, Parkinson, Huntington, afecțiuni de neuron central) nu ar trebui să facă transplant atât timp cât această metodă a substituției renale nu aduce o îmbunătățire substanțială a calității vieții și nu prelungește semnificativ supraviețuirea (Not graded).

5. Neuropatie periferică

Neuropatia periferică este o complicație comună la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final, mai ales dacă etiologia bolii cronice de rinichi constă într-o condiție sistemică. Neuropatia periferică nu trebuie să reprezinte o contraindicație pentru transplant (1D).

Pacienții cu neuropatie periferică asociată uremie este sugerat să fie prioritizați pentru transplant de urgență, dacă acest lucru este posibil. În acest caz transplantul poate limita sau chiar determina reversibilitatea simptomatologiei (2D).

Pacienții cu neuropatie periferică este recomandat să fie evaluați de către un neurolog pentru a caracteriza corect tipul, cauza, gradul de afectare și prognosticul, dar și pentru a sugera metode de management (Not graded).

D. Evaluare pulmonară

Datele existente privitor la evaluarea pre-transplant a pacienților cu afecțiuni pulmonare sunt limitate. Astfel, recomandările provin în principal de la evaluarea pulmonară peri-operatorie pentru alte intervenții chirurgicale decât transplantul renal.

Candidații pentru transplant renal cu istoric de afecțiuni pulmonare trebuie evaluați în colaborare cu un pneumolog pentru stabili fezabilitatea transplantului (Not graded). Pacienții cu afecțiuni pulmonare obstructive sau restrictive severe (afecțiune pulmonară care impune dependența de oxigen la domiciliu, astm necontrolat, BPOC formă severă, fibroză pulmonară, hipertensiune pulmonară formă moderat-severă, cord pulmonar cronic) este recomandat să fie excluși pentru posibilitatea transplantului datorită prognosticului vital negativ (1C).

Evaluarea imagistică a toracelui este recomandată la toți pacienții candidați pentru transplant renal (2C). În cazul pacienților mari fumători sau foști fumători se recomandă evaluarea imagistică prin tomografie computerizată a toracelui, iar în cazul nefumătorilor radiografie toracică (2C).

Este recomandată efectuarea de teste funcționale pulmonare în cazul pacienților cu afecțiuni pulmonare cunoscute, pacienți simptomatici sau cu capacitate funcțională alterată (1C).

Este recomandată consilierea tuturor pacienților fumători în vederea renunțării la fumat în perioada pre-transplant și în mod categoric indefinit post-transplant, având în vedere că un istoric de 25 PA crește riscul cu 30% de pierdere a grefei și că oprirea fumatului cu cel puțin 5 ani anterior transplantului reduce riscul de pierdere a grefei cu 34% (1B).

E. Evaluare cardiacă

Pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final candidați pentru transplant renal prezintă un risc mai mare pentru boli cardiovasculare, iar mortalitatea de cauză cardiovasculară rămâne principala cauză de deces la pacienții dializați. Riscul este amplificat de prezența comorbidităților vârstei și a fumatului. Deși transplantul renal este considerat o procedură chirurgicală cu risc intermediar, pacienții cu patologie cardiacă pre-existentă sau cu comorbidități care cresc riscul cardiovascular au un risc mai mare de evenimente cardiovasculare peri-operator. Principalul scop al evaluării cardiace pre-transplant a candidatului pentru transplant este de a identifica afecțiunile cardiace active: sindroame coronariene instabile, insuficiență cardiacă avansată, aritmii, boli valvulare. Având în vedere aceste considerente evaluarea cardiacă a pacientului candidat pentru transplant renal reprezintă o etapă importantă și riguroasă a algoritmului de evaluare.

Toți pacienții candidați pentru transplant trebuie să beneficieze de evaluare bazată pe anamneză, examen fizic și electrocardiogramă (12 derivații) pentru a identifica prezența și severitatea bolilor cardiace (Not graded).

Pacienții cu semne și simptome de boală cardiacă activă (angină, aritmie, insuficiență cardiacă, boală cardiacă valvulară simptomatică) ar trebui să beneficieze de evaluare și management din parte unui cardiolog înainte de a continua evaluarea pacientului pentru transplant (Not graded).

Pacienții asimptomatici cu risc crescut de boală coronariană ischemică (≥ 3 factori de risc: vârsta înaintată, fumatul, istoric de boală cardiovasculară, hipertensiunea, diabetul, dislipidemia, fumatul, durata dializei > 1 an) sau cu capacitate funcțională scăzută (< 4 MET) este sugerat să efectueze screening non-invaziv pentru această condiție (2C). Este recomandat ca pacienții asimptomatici cunoscuți cu boală coronariană ischemică să nu beneficieze de revascularizare exclusiv pentru a reduce evenimentele cardiace peri-operator (1B). Este sugerat ca pacienții asimptomatici cu boală triconariană avansată să fie excluși pentru posibilitatea transplantului dacă nu prezintă o supraviețuire estimată acceptată conform standardelor naționale (2D).

Pacienții asimptomatici candidați pentru transplant aflați în dializă de cel puțin 2 ani sau cu factori de risc pentru hipertensiune pulmonară (hipertensiune portală, boală de țesut conjunctiv, boală cardiacă congenitală, BPOC) este sugerat să fi evaluați ecocardiografic (2D).

Pacienții cu presiune sistolică pulmonară > 45 mmHg la evaluarea ecocardiografică, având o greutate uscată satisfăcătoare, ar trebui referiți către cardiolog pentru evaluare amănunțită (Not graded). Pacienții cu o presiune sistolică în artera pulmonară > 60 mmHg, identificată prin cateterizarea cordului drept, este recomandat să nu fie contraindicați pentru transplant, dar riscul de deteriorare sau progresie post-transplant și supraviețuirea estimată a pacientului trebuie luate în considerare pentru luarea deciziei (1C).

Pacienții cu boală cardiacă valvulară severă ar trebui evaluați și tratați de către cardiolog pre-transplant (Not graded).

Pacienții cu insuficiență cardiacă clasă III/IV NYHA, simptomatică, non-corectabilă (boală coronariană ischemică severă, boală valvulară severă, FE $< 30\%$) este sugerat să fie contraindicați pentru transplant dacă nu există factori de risc corectabili care să îmbunătățească prognosticul vital la standarde acceptate. Pacienții cu insuficiență cardiacă severă la care transplantul renal este fezabil, trebuie evaluați împreună cu un cardiolog pentru indicația de transplant simultan cord-rinichi (2D).

Pacienții cu amiloidoză sistemică trebuie să beneficieze de evaluare imagistică ecocardiografică, iar cei cu afectare cardiacă semnificativă confirmată ar trebui excluși de la transplant. Metode imagistice mai avansate, precum imagistica prin rezonanță magnetică, ar trebui accesată pentru evaluare și diagnostic, numai după recomandarea unui cardiolog cu expertiză în managementul amiloidozei (Not graded).

În cazul pacienților candidați pentru transplant care dezvoltă infarct miocardic este sugerată evaluarea și managementul de către un cardiolog care să recomande ulterior timpul optim la care pot fi reluate evaluările și momentul transplantului raportat la momentul apariției sindromului coronarian acut (2B).

În cazul pacienților candidați pentru transplant la care s-a realizat revascularizare prin stent este sugerat ca timpul optim de amânare până la transplant să fie recomandat de cardiologul care îngrijește pacientul (2B).

Este sugerat ca pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant să continue medicația cu aspirină, beta-blocante și statine, inclusiv peri-operator (2A).

F. Evaluare boală arterială periferică

Boala arterială periferică (BAP) are o prevalență crescută la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final. Factorii de risc asociați cu prezența BAP sunt: hipertensiunea arterială, diabetul, fumatul, alterarea balanței fosfo-calcice, durată lungă a dializei. Deși BAP reprezintă un factor de risc pentru mortalitate pentru pacientul aflat pe lista de așteptare pentru transplant și de pierdere a grefei, transplantul renal la un pacient cu BAP se asociază cu un risc cu 50% redus de mortalitate la 5 ani, comparativ cu pacientul cu BAP dependent de dializă.

Toți pacienții candidați pentru transplant trebuie evaluați pentru prezența și severitatea BAP pe baza istoricului și al examenului fizic (Not graded).

Candidații pentru transplant fără criterii clinice, dar cu factori de risc pentru BAP (hipertensiune arterială, diabet zaharat, fumat, istoric de boala cardiacă ischemică, perioadă petrecută în dializă) este sugerat să fie evaluați pentru BAP prin tehnici non-invazive (indicele gleznă-braț, ecografie Doppler) (2D).

Candidații pentru transplant cu BAP manifestă clinic este sugerat să fie evaluați imagistic și tratați în colaborare cu un chirurg vascular, anterior transplantului (Not graded).

Candidații pentru transplant cu BAP manifestă, teste non-invazive sau cu proceduri vasculare anterioare este sugerat să efectueze tomografie computerizată fără contrast de abdomen și pelvis pentru a evalua calcificările vasculare (2D).

Pacienții cu leziuni cutanate nevindecate, cu infecție activă, trebuie amânați pentru transplant până la vindecarea infecției (Not graded).

Pacienții la care s-au efectuat proceduri aorto-iliace anterior, inclusiv stentarea arterei iliace, este sugerat să nu fie contraindicați pentru transplant atât timp cât există suficient material arterial valid pentru anastomoză (2D).

Pacienții cu BAP severă sau boală vasculară infrainghinală nu este sugerat să fie excluși pentru posibilitatea efectuării unui transplant, dar trebuie să se țină cont de riscul de progresie al bolii post-transplant și de speranța de supraviețuire a pacientului raportat la standardele naționale (2D).

G. Evaluare gastrointestinală

Evaluarea gastrointestinală, inclusiv hepatică, se adresează tuturor candidaților la transplant și trebuie să se bazeze în primul rând pe istoric și examenul clinic (Not graded).

1. Ulcer peptic

Candidaților cu simptomatologie sugestivă pentru ulcer activ este recomandat să se efectueze endoscopie digestivă superioară și testare pentru *Helicobacter Pilory* pre-transplant (1C). În cazul celor la care se identifică leziuni active de ulcer transplantul va fi amânat (Not graded).

Candidaților cu istoric de ulcer nu este recomandat să fie evaluați de rutină cu endoscopie digestivă superioară (1C). Pacienții cu un astfel de istoric nu trebuie excluși pentru procedura de transplant (1D).

2. Diverticulită

Medicația imunosupresoare asociată transplantului bazată pe glucocorticoizi poate crește riscul de perforație colonică în prezența diverticulită. Pacienții simptomatici trebuie investigați și tratați.

Transplantul în cazul pacienților cu diverticulită simptomatică se amână până la remiterea simptomatologiei (Not graded).

În cazul candidaților asimptomatici nu se recomandă screening pentru diverticulită (1C).

În cazul pacienților cu istoric de diverticulită sau cu diverticulită asimptomatică nu se recomandă efectuarea profilactică de colectomie (1C).

Nu este recomandată excluderea de la transplant a pacienților cu istoric de diverticulită transplant renal (1C).

3. Boală inflamatorie intestinală

Aproximativ 30% din pacienții cu boală inflamatorie intestinală prezintă un risc exacerbare a bolii post-transplant, printre factorii de risc este incriminată și utilizarea tacrolimusului. În plus, aceștia pacienți asociază un risc mai mare de a dezvolta neoplasm de colon. Cu toate acestea, nu se recomandă ca pacienții cu boală inflamatorie intestinală să fie excluși pentru procedura de transplant (1D), dar este necesar ca transplantul să fie realizat la pacienți cu boală în remisiune (Not graded), numai după un consult cu medicul specialist gastroenterolog pentru a preciza timpul optim (Not graded). De asemenea, se recomandă screening pentru neoplasmul de colon (1C).

4. Litiază biliară

Pacienții cu patologie litiazică sau infecțioasă a colecistului și a căilor biliare trebuie amânați pentru transplant până la remiterea simptomatologiei și atingerea unui interval de siguranță.

Nu se recomandă screening-ul pacienților asimptomatici pentru litiază biliară (1C).

Nu se recomandă colecistectomie profilactică anterior transplantului pentru pacienții asimptomatici cu litiază biliară (1C). De asemenea, nu se recomandă excluderea de la transplant a pacienților asimptomatici cu litiază biliară (1A).

În cazul pacienților cu istoric de colecistită se recomandă colecistectomie pre-transplant (1C).

5. Pancreatită

Posibilitatea pacienților de a dezvolta pancreatită post-transplant este de 1-2%, dar această complicație se soldează cu un risc crescut de complicații locale și deces.

Nu există dovezi pentru a recomanda evaluarea de rutină a pacienții asimptomatici pentru pancreatită anterior transplantului.

Pacienții cu istoric de pancreatită acută sau cronică nu trebuie excluși de la posibilitatea efectuării transplantului (2C). De asemenea, pacienții cu istoric de pancreatită ar trebui evaluați pentru identificarea factorilor de risc și dacă aceștia sunt prezenți ar trebui corecți anterior transplantului.

În cazul pacienților cu pancreatită acută se recomandă amânarea transplantului și efectuarea sa după 3-6 luni de la remiterea simptomatologiei (Not graded).

În cazul pacienților cu pancreatită cronică aceștia ar trebui să fie stabili și să beneficieze de tratament de substituție enzimatică pancreatică.

6. Afectare hepatică

Afectarea hepatică în contextul bolii cronice de rinichi necesită formarea unei echipe multidisciplinare, mai ales în contextul situațiilor când este necesar un transplant combinat ficat-rinichi. Pentru pacientul candidat pentru transplant renal cu afectare hepatică, ghidul KDIGO 2020 recomandă următoarele:

Toți pacienții candidați pentru transplant să fie evaluați pentru afectare hepatică prin determinare de bilirubină totală, transaminaze, albumină și INR (Not graded).

În cazul pacienților cu hepatită acută de orice cauză transplantul renal se amână până la rezolvarea situației și a implementării unui plan de management de lungă durată (Not graded).

Este recomandat ca pacienții candidați pentru transplant cu sau suspectați de ciroză să fie referiți pentru evaluare către un specialist cu expertiză în transplantul combinat ficat-rinichi (1B). Pacienții cu ciroză compensată pot beneficia numai de transplant renal, după expertiza unui specialist (!B). Pacienții cu ciroză decompensată este recomandat să fie evaluați pentru transplant combinat ficat-rinichi (1B).

Este recomandat ca toți pacienții cu ciroză să fie evaluați pentru carcinom hepatocelular anterior transplantului. Frecvența și metodele de evaluare (alfa-feto proteina, ecografie, tomografie computerizată, biopsie hepatică) trebuie să țină cont de practica centrului (1C).

H. Evaluare hematologică

1. Trombofilie

Nu se recomandă evaluarea de rutină pentru trombofilie a candidaților pentru transplant (1C). Este sugerat screening-ul pentru trombofilie la candidații pentru transplant cu istoric de eveniment tromb-embolic, tromboze recurente de acces vascular, tromboze arteriale non-aterosclerotice și la cei cu istoric familial de tromb-embolism pentru a identifica cazurile cu risc crescut de a pierde grefa datorită unei tromboze (2C). În cazul acestor pacienți se recomandă testarea serologică și genetică pentru: timpul de tromboplastină parțial activat, timpul de protrombină, factorul V Leiden, antitrombina III, protrombina, proteina C, proteina S, homocisteina (1C).

2. Sindrom antifosfolipidic

Testarea anticorpilor antifosfolipidici (anticardiolipinici, beta-2 glicoproteina-1, lupus anticoagulant) este sugerat să se realizeze în cazul pacienților cu lupus eritematos sistemic sau cu criterii de sindrom antifosfolipidic (2C).

3. Tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar

Pacienții cu tratament antiagregant plachetar, anticoagulant sau cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină nu trebuie excluși pentru un potențial transplant (Not graded).

Tratamentul cu aspirină, clopidogrel sau ticagrelor poate fi continuat cât timp pacientul se află pe lista așteptare pentru transplant (Not graded).

În cazul pacienților cu dublă anti-agregare plachetară, la care oprirea unuia dintre medicamente sau intervenția chirurgicală înclină balanța în favoarea riscurilor mai degrabă decât a beneficiilor asociate transplantului, este sugerat ca transplantul să se amâne/evite. În cazul pacienților cu dublă anti-agregare la care este posibilă oprirea unui antiagregant, acesta nu va fi aspirina, iar oprirea se va face cu 5 zile (clopidogrel, ticagrelor) sau 7 zile (prasugrel) anterior transplantului și în perioada perioperatorie, în cazul transplantului efectuat de la donator cadavru (Not graded).

Nu este recomandat transplantul pacienților aflați sub tratament cu noile anticoagulante orale (dabigatrată, apixaban, rivaroxaban), cu excepția situației când există o indicație specifică și acces la metode de combatere ale supradozării acestora. Pentru situațiile când nu există indicații clare de utilizare a noilor anticoagulante orale sau există recomandări din partea unui specialist se poate realiza trecerea pe antagoniști de vitamină K (Not graded).

Pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină ar fi de preferat să urmeze un tratament anticoagulant perioperator care nu se bazează pe utilizarea heparinei (Not graded).

4. Citopenii

Încadrarea pacientului cu citopenii ca și posibil candidat pentru transplant renal ar fi de preferat să se realizeze în funcție de cauză și severitate (Not graded).

Pacienții cu siclemie sau talasemie este recomandat să nu fie excluși pentru posibilitatea de a fi transplantați (1C).

5. Gamapatii monoclonale

Pacienții cu gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată este sugerat să nu fie excluși pentru posibilitate de a fi transplantați renal, dar este necesar să le fie explicat riscul de a dezvolta boli limfoproliferative și alte neoplazii hematologice (2D). De asemenea, pacienții cu gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată trebuie investigați pre-transplant pentru alte tipuri de discazii plasmocitare (1D).

Pacienții cu mielom multiplu smoldering care sunt candidați pentru transplant renal este sugerat să nu fie excluși, dar să le fie explicat riscul de transformare în mielom multiplu (2D).

6. Sindroame mielodisplazice, leucemie, limfom

Transplantul renal la pacienții cu leucemie acută sau limfom trebuie contraindicat până când boala va beneficia de tratament specific curativ, este atinsă remisiunea și se menține un interval cancer-free pentru o perioadă de timp stabilită între pacient, hematolog și centrul de transplant (1-3 ani) (Not graded).

Decizia de a transplanta un pacient cu sindrom mielodisplazic, leucemie cronică sau limfom cu grad scăzut trebuie luată în colaborare cu un hematolog (Not graded).

Decizia de a transplanta un pacient cu istoric de neoplazie hematologică trebuie luată în colaborare cu un hematolog (Not graded).

I. Evaluare metabolism mineral osos

Calciul seric, fosforul seric și PTH-ul ar trebui să se evalueze la toți pacienții pre-transplant (Not graded). Hiperparatiroidismul renal secundar nu ar trebui să reprezinte o contraindicație absolută pentru transplantul de la donator cadavru atunci când este prezent ca unică complicație (Not graded). Cu toate acestea, este recomandat ca în perioada pre-transplant toți pacienții cu hiperparatiroidism renal secundar să beneficieze de tratament medicamentos sau paratiroidectomie, în caz de hiperparatiroidism renal secundar rezistent la tratamentul medicamentos sau sever, persistent asociat cu complicații (2D). Măsurarea densității minerale osoase nu este necesară în evaluarea pacienților pre-transplant (Not graded).

J. Evaluare neoplazii

Incidența cancerului este de 2 ori mai frecventă la pacienții cu boală cronică de rinichi în stadiul final, fiind totodată un factor de risc important pentru morbiditate și mortalitate. Utilizarea unor metode de screening eficiente ar contribui la identificarea precoce a pacienților

candidați pentru transplant cu leziuni maligne sau premaligne, ar putea îmbunătăți prognosticul pacienților și accesul la transplant. De asemenea este importată abordarea pacienților cu istoric de neoplazie, în colaborare cu medicul oncolog sau hematolog.

1. Screening

a. General

Se recomandă screening-ul de rutină pentru neoplazii conform recomandărilor pentru evaluarea populației generale (1D).

b. Neoplasm pulmonar

Radiografia toracică este sugerată pentru toți pacienții candidați pentru transplant (2C).

Tomografia computerizată de torace este sugerată pentru foști sau actualii mari fumători (≥ 30 PA) (2C).

c. Neoplazii renale, uroteliale

Screening-ul pentru carcinomul renal ar trebui realizat pentru pacienții cu factori de risc precum: > 3 ani petrecuți în dializă, istoric familial de neoplasm renal, boală chistică dobândită, nefropatie la analgezice (Not graded).

Pentru pacienții cu factori de risc pentru carcinom de vezică urinară (expunere la doze mari de ciclofosamidă, fumător ≥ 30 PA) este sugerat să efectueze cistoscopie pre-transplant (2D).

d. Neoplasm hepatic

Se recomandă screening pentru carcinom hepatocelular, utilizând ecografie, alfa-feto proteina, pentru candidații pentru transplant cu ciroză (1C).

e. Neoplasm de colon

Se recomandă screening pentru neoplasm de colon pentru candidații pentru transplant renal cu boli inflamatorii intestinale (1C).

2. Istoric de neoplazie

Candidații pentru transplant renal cu neoplazii active este recomandat să fie contraindicați, cu excepția cazurilor de neoplazii indolente și de cancere cu grad scăzut precum cancerul de prostată cu scor Gleason ≤ 6 , cancer cutanat superficial tip non-melanom, tumori renale incidentale (≤ 1 cm în diametrul maxim) (1B).

Intervalul cancer free, de la momentul finalizării tratamentului curativ până la momentul transplantului trebuie ar trebui stabilit în funcție de tipul și stadiul neoplaziei (Not graded).

Este recomandat ca în cazul următoarelor tipuri de neoplazii să nu existe timp de așteptare după tratament curativ chirurgical sau de alt tip (1C):

- Carcinom scuamos și carcinom bazocelular cutanat fără metastaze
- Cancer de prostată cu scor Gleason ≤ 6
- Carcinom în situ (ductal, cervical)
- Cancer tiroidian folicular/papilar < 2 cm cu grad histologic scăzut
- Cancer de vezică urinară superficial

Pentru alte tipuri de cancere este sugerat să fie respectate intervalele cancer-free până la momentul transplantului. Recomandarea privind timpul de așteptare până la momentul transplantului trebuie să înceapă de la momentul finalizării tratamentului cu viză curativă (2D).

Decizia privind transplantul renal în cazul unui pacient aflat în remisiune pentru cancer trebuie să se ia în echipă formată din oncolog și nefrolog de transplant. Evaluărilor genetice sau de fenotipare ale anumitor tipuri de cancere pot aduce informații prognostice suplimentare (Not graded).

În cazul pacienților cu cancere metastatice care au beneficiat de un tratament curativ în urma căruia s-a obținut remisiunea nu se recomandă excluderea lor pentru posibilitatea transplantului, dar riscul de recădere este principalul element luat în calcul, ce trebuie discutat cu pacientul și medicul oncolog (1D).

3. Neoplaziile hematologice

a. Leucemia acută, limfom cu grad-înalt

Este de evitat transplantul la pacienții cu leucemie sau limfom până când aceștia nu beneficiază de tratament curativ, intră în remisiune și ating un interval cancer-free optim stabilit între echipa de transplant, hematolog și pacient (Not graded).

b. Sindroame mielodisplazice, leucemii cronice și limfoame cu grad scăzut

Decizia privind transplantul pacienților cu sindroame mielodisplazice trebuie luată în colaborare cu medicul hematolog (Not graded).

c. Deciziile privind transplantul renal la pacienții cu istoric de neoplazie hematologică care se află în remisiune trebuie luată în colaborare cu medicul hematolog (Not graded).

Tabelul 1. Recomandări pentru screening-ul neoplaziilor în populația generală și la pacienții candidați pentru transplant

Localizare	Populația generală	Candidați transplant
Sân	Femei 40-49 ani- inițiere screening cancer de sân Femei ≥ 50 ani- mamografie bianual	Idem populația generală
Pulmonar	Risc mediu- nu se recomandă de rutină screening prin radiografie sau CT toracic Risc înalt*- CT toracic anual	CT toracic pentru pacienții cu risc înalt, inclusiv marii fumători (> 30PA)
Hepatic	Ciroză- screening anual prin ecografie și determinare de alfa-feto proteină	Idem populația generală
Colorectal	Pacienți ≥ 50 ani- testare imunohistochimică a fecalelor. Pacienților cu testul pozitiv li se recomandă colonoscopie Pacienți ≥ 50 ani li se recomandă colonoscopie flexibilă la fiecare 5-10 ani Pacienți > 75 sau cu speranța de viață < 10 ani- se poate opri screening-ul	Idem populația generală
Renal	Risc mediu- nu se recomandă screening-ul de rutină	Istoric familial de cancer renal, istoric personal de boală chistică dobândită, nefropatie la analgezice, timp lung petrecut în dializă, fumător ≥ 30 PA- screening regular ecografie renală
Prostatic	Bărbați 55-69 ani- screening periodic PSA	Idem populația generală
Cervical	Femei ≥ 21 ani- Babeș- Papanicolau la fiecare 3 ani Femei 21-65 ani- screening HPV la fiecare 5 ani Femei cu histerectomie totală- nu se recomandă test Babeș-Papanicolau de rutină	Idem populația generală

Vezical	Risc mediu- nu se recomandă screening de rutină	Ciclofosfamidă în doze mari, consumatori de analgezice, fumători ≥ 30 PA- citologie urinară și cistoscopie
---------	---	---

Tabelul 2. Timp optim de așteptare recomandat între intrarea în remisiune a neoplaziei și efectuarea transplantului renal

Localizare	Stadiu/Tip	Interval cancer-free
Cutanat tip melanom	Localizat Invaziv	≥ 5 ani Contraindicat
Tiroidian	Papilar/folicular/medular Stadiul 1 Stadiul 2 Stadiul 3 Stadiul 4 Anaplazic	Fără interval ≥ 2 ani ≥ 5 ani Contraindicat Contraindicat
Sân	Precoce Avansat	≥ 2 ani ≥ 2 ani
Pulmonar	Localizat	2-5 ani
Colorectal	Duke A/B Duke C Duke D	≥ 2 ani 2-5 ani ≥ 5 ani
Renal	Incidentalom (< 3 cm) Precoce Invaziv	Fără interval ≥ 2 ani ≥ 5 ani
Uterin	Localizat Invaziv	≥ 2 ani ≥ 5 ani
Cervical	Localizat Invaziv	≥ 2 ani ≥ 5 ani
Prostatic	Gleason ≤ 6 Gleason 7 Gleason 8-10	Fără interval ≥ 2 ani ≥ 5 ani

Vezical	Invaziv	≥ 2 ani
Testicular	Localizat	≥ 2 ani
	Invaziv	≥ 5 ani
Limfom Hodgkin	Localizat	≥ 2 ani
	Regional	3-5 ani
	Distant	≥ 5 ani
Limfom Non-Hodgkin	Localizat	≥ 2 ani
	Regional	3-5 ani
	Distant	≥ 5 ani
Boli limfoproliferative post-transplant	Ganglionar	≥ 2 ani
	Extraganglionar și cervical	≥ 5 ani

K. Infecții

Pacienții aflați în așteptarea transplantului au un risc infecțios ridicat datorită tulburărilor de imunitate asociate bolii cronice de rinichi, diabetului sau al procesului de dializă. Abordarea terapeutică a tuturor infecțiilor trebuie realizată cu scop curativ, iar dovada microbiologică a eradicării trebuie documentată anterior transplantului ori de câte ori este posibil.

1. Infecții active

Este recomandat ca transplantul să fie amânat până la tratarea infecției active (bacteriană, fungică, virală, parazitară)(1C).

2. Colonizare

Nu este recomandată excluderea pacienților asimptomatici cu colonizări bacteriene, fungice, parazitare (1C). Cu toate acestea, riscul de a dezvolta infecție post-transplant impune tratament antimicrobian profilactic la momentul transplantului (Not graded).

3. Infecții specifice

a. Infecții de tract urinar

Este recomandat tratamentul infecțiilor de tract urinar anterior transplantului (1B).

Nu este sugerată nefrectomia profilactică de rutină în cazul pacienților cu pielonefrite recurente sau infecții chistice (2D).

b. Infecții dentare

Este sugerat un screening al infecțiilor dentare și periodontale anterior transplantului (2C).

c. Tuberculoza

Pacienții cu tuberculoză este sugerat să finalizeze tratamentul infecției active anterior transplantului conform ghidurilor naționale (2C).

Este recomandat screening-ul pentru infecție latentă prin radiografie de torace, test cutanat la tuberculină (PPD) sau interferon-gamma (1C).

Este sugerat ca tratamentul infecției latente să fie inițiat anterior transplantului (2C).

d. Virusul imunodeficienței umane

Este recomandat a toți candidații pentru transplant să fie evaluați serologic pentru infecția HIV (1A).

Nu este recomandată excluderea de la transplant a pacienților cu infecție controlată (1C).

e. Virusul hepatitic C

Este recomandat ca transplantul renal să fie metoda de substituție a funcției renale de elecție la pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul G5, independent de prezența infecției cu virusul hepatitic C (1A).

Este recomandat screening-ul pentru virusul hepatitic C la toți candidații pentru transplant renal, folosind inițial o testare imunoenzimatică, urmată de testare bazată pe analiza acizilor nucleici, dacă testarea imunoenzimatică este pozitivă (1A).

Este recomandat ca toți candidații cu infecție cu virus hepatitic C să fie evaluați pentru severitatea afectării hepatice și prezența hipertensiunii portale, anterior efectuării transplantului renal (2D).

Este recomandat ca pacienții cu infecție cu virus hepatitic C și ciroză compensată (lipsa hipertensiunii portale), să beneficieze numai de transplant renal (1B), iar pacienții cu ciroză decompensată să fie evaluați pentru transplant combinat ficat-rinichi (1D).

Timpul optim al inițierii tratamentului antiviral (pre- sau post-transplant) ar trebui să depindă de tipul donatorului (viu/cadavru), timpul de așteptare, politica centrului de transplant, genotipul virusului C și severitatea fibrozei hepatice (Not graded). Este recomandat ca toți candidații cu infecție cu virus hepatitic C să fie tratați cu terapie antivirală cu acțiune directă pre- sau post-transplant (1A). În cazul pacienților transplantați de la donator viu este

sugerat ca tratamentul să fie realizat pre- sau post-transplant în funcție de genotipul viral și de timpul anticipat până la momentul transplantului (2B). Pacienții cu infecție cu virus hepatitic C pot primi o grefă de la un donator cu serologie pozitivă pentru virus C și tratament anti-viral post-transplant (2B).

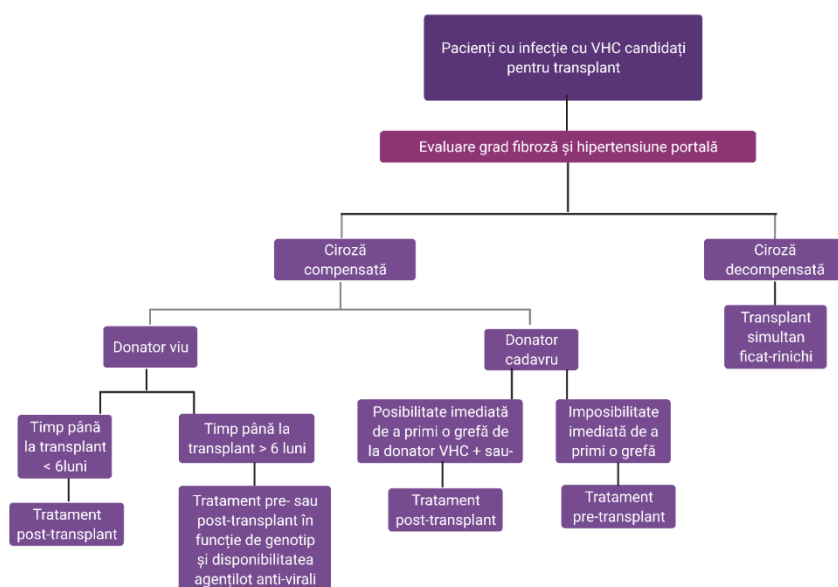
Virus hepatitic B

Este recomandat screening-ul tuturor candidaților pentru infecția cu virusul hepatitic B anterior transplantului, prin determinarea de AgHBs, Ac anti-HBs și Ac anti-HBc, iar pacienții cu AgHBs sau Ac anti-HBc pozitiv să fie evaluați prin determinare de ADN-VHB și serologie pentru VHD (1B).

Este recomandat ca pacienții cu prezența AgHBs sau ADN-VHB pozitiv să fie referiți pentru tratament de specialitate al bolii hepatice (1D). Este recomandat ca pacienții cu AgHBs sau ADN-VHB pozitiv să efectueze transplant renal izolat, dacă ciroza este compensată și aceștia primesc tratament antiviral stabil (1B).

Este recomandat ca pacienții cu Ac anti-HBc prezenți și AgHBs negativ să nu fie excluși de la posibilitatea transplantului (1C). De asemenea, este recomandat ca acești pacienți să nu primească tratament profilactic având în vedere riscul scăzut de reactivare virală (1D) și este sugerat să fie monitorizați pentru AgHBs și ADN-VHB pentru minim 1 an post-transplant (2C).

Figura 1. Evaluarea candidaților cu infecție cu VHC



Citomegalovirus

Este recomandat screening-ul tuturor pacienților pentru citomegalovirus prin determinarea IgG CMV anterior transplantului (1C).

Virusul Epstein-Barr

Este recomandat screening-ul pentru infecția cu Epstein-Barr prin determinare IgG VCA și/sau IgG EBNA (1C).

Herpes simplex virus

Este sugerat screening-ul pentru herpes simplex virus prin determinarea IgG HSV (2C).

Virusul varicelo-zosterian

Este sugerat screening-ul pentru virusul varicelo-zosterian prin determinarea IgG VZV (1C). În cazul pacienților cu serologie negativă pentru VZV se recomandă imunizarea prin vaccinare cu cel puțin 4 săptămâni anterior transplantului (1C).

Rujeolă, oreion, rubeolă (ROR)

Este sugerat screening-ul pentru ROR anterior transplantului prin determinare serologică de IgG (2C). În cazul pacienților cu serologie negativă pentru ROR se recomandă imunizarea prin vaccinare cu cel puțin 4 săptămâni anterior transplantului (2C).

Virusul BK

Nu este recomandat screening-ul pacienților pentru infecția cu virusul BK, anterior transplantului (1C). De asemenea, nu este recomandată excluderea pacienților cu o grefa anterioară pierdută datorită infecției cu virusul BK (1C).

Sifilis

Se recomandă screening-ul serologic pentru sifilis la toți candidații la momentul transplantului, iar în cazul infecției tratamentul se recomandă anterior transplantului (1C).

L. Vaccinare

Analizarea profilului de vaccinare reprezintă o parte integrantă din evaluarea candidaților pentru transplant. Este general acceptat ca vaccinurile vii atenuate să fie administrate anterior transplantului și cele inactivate atât pre- cât și post-transplant. De asemenea, ar fi benefic ca

pacienții transplantați să beneficieze de vaccinuri speciale dacă aceștia călătoresc în zone endemice pentru o anumite infecții (1B).

Este recomandat ca pacienții care nu au un parcurs complet al schemei de vaccinare cu vaccinuri inactivate, anterior transplantului, să nu fie excluși de la transplant (2D).

Vaccinurile cu vaccin viu atenuat este recomandat să se realizeze anterior transplantului, iar în cazul vaccinurilor ROR, VZV și poliomielită, schema de vaccinare să se finalizeze cu 4 săptămâni anterior transplantului (1B).

Se recomandă vaccinarea candidaților splenectomizați împotriva următorilor germeni: pneumococ, hemofilus, meningococ (1B).

Pacienții care necesită tratament cu inhibitori ai complementului peri-operator sau post-transplant este recomandat să se vaccineze anti-meningococic (2D).

Tabelul 3. Recomandări de vaccinare adresate candidaților pentru transplant renal

Tip vaccin	Schemă	Observații
Vaccinuri inactivate		
Difterie, Pertussis, Polio, Tetanos, Hemofilus influenzae tip B	Administrare în copilărie	Verificare
Pneumococic(PCV13, PPV23)	Prima doză de PCV13, urmată de PPV23 la un interval de 8 săptămâni	Rapel PPV23 la 5 ani de la prima administrare
Haemophilus influenzae	O doză anual	
Hepatită B	Trei doze administrate la 0, 1 și 6 luni	Verificare titru Ac anti-HBs la 4-6 săptămâni de la terminarea ultimei doze, apoi verificare anuală și rapel dacă titrul scade <10U/ml
Hepatita A	Două doze administrate la 0 și 2 luni	Verificare titru, iar în caz de titru absent se repetă administrarea

Meningococic conjugat pentru serotipurile A,C,Y,W-135	Două doze la interval de 8 săptămâni	Indicație: splenectomie, utilizare eculizumab, călătorie în zonă endemică Rapel anual în mono doză la fiecare 5 ani, în cazul pacienților la risc
Meningococic grup B	Doză unică dacă se dorește administrare de eculizumab	
Herpes zoster	Două doze administrate la 0 și între 2-6 luni pentru candidații ≥ 50 de ani și IgG VZV pozitivi	Nu necesită rapel
Vaccinuri vii		
ROR Varicelă	Două doze administrate la interval de 4 săptămâni	Se consideră status imunizat după două doze indiferent de seroconversie
Herpes zoster	O doză pentru candidații ≥ 50 de ani și IgG VZV pozitivi	
PCV13- vaccin anti-pneumococic conjugat; PPV23- vaccin anti-pneumococic polizaharidic; ROR- rujeolă, oreion, rubeolă		

M. Evaluare obstacole chirurgicale

1.Obezitate

Este sugerat ca pacienții candidați pentru transplant să nu fie contraindicați datorită obezității (2B). Pacienții cu obezitate grad II sau III ar trebui consiliați dietetic și propuși pentru chirurgie bariatrică. Intervențiile adresate scăderii în greutate este sugerat să se realizeze pre-transplant (2D).

2.Fragilitate

Gradul de fragilitate al pacientului este sugerat să fie evaluat pre-transplant pentru informarea corectă asupra recuperării post-operatorii (2C).

3. Condiții care împiedică închiderea rapidă a plăgii post-operator

Este sugerat ca pacienții să fie evaluați pentru condiții care împiedică închiderea rapidă a plăgii post-operatorii, precum diabet, fumat, malnutriție, intervenții chirurgicale abdominale anterioare pentru a caracteriza riscul de întârziere al cicatrizării și al apariției herniilor (2B).

4. Tratament antiagregant, anticoagulant

Pacienții cu necesar de tratament anticoagulant, antiagregant sau cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină nu trebuie excluși de la transplant (Not graded).

Tratamentul antiagregant plachetar în monoterapie poate fi continuat pe parcursul așteptării pe listă pentru o grefă provenită de la donator în moarte cerebrală (Not graded). În cazul tratamentului cu dublă antiagregare plachetară, transplantul trebuie amânat până când pacientul poate rămâne doar pe un singur antiagregant plachetar atunci când riscurile opririi unui antiagregant înainte de termen depășesc beneficiile transplantului (Not graded). Antiagregantele plachetare, exceptând aspirina, pot fi oprite cu 5 zile anterior transplantului în cazul procedurii de la donator viu și pe parcursul perioadei peri-operatorii în cazul pacientului transplantat de la donator cadavru (Not graded). În cazul pacienților transplantați de la donator cadavru, aflați pe tratament anticoagulant oral, se poate utiliza concentrat de complex protrombinic, plasmă proaspătă congelată, vitamina K anterior transplantului sau după reperfuzie (Not graded).

Nu este recomandat transplantarea pacienților aflați pe tratament cu NOAC, decât dacă există o indicație specifică a utilizării lor peri-operator și există acces la agenți de combatere ai supradozării (Not graded).

5. Teritoriul vascular

Anatomia vasculară ar trebui evaluată pre-transplant la cei cu istoric de boală arterială periferică semnificativă, catetere de dializă, chirurgie pelvină anterioară sau tromboză venoasă profundă (Not graded).

6. Evaluare dimensiuni renale în BRPAD (Boală Renală Polichistică Autosomal Dominantă)

La pacienții cu BRPAD, mărimea rinichilor nativi ar trebui evaluată pre-transplant (Not graded). Nefrectomia unuia dintre rinichii nativi este sugerat să se realizeze în caz de simptomatologie recurentă sau complicații chistice frecvente, suspiciune de malignitate sau în cazul spațiului insuficient pentru implantarea grefei (2D).

7. Istoric urologic

Pacienții cu istoric de neoplazie de tract reno-urinar, infecții urinare recurente, chirurgie asupra vezicii urinare, derivații ileale, stricturi ale tractului reno-urinar sau litiază ar trebui referiți către un urolog cu experiență în transplant renal (Not graded).

N. Alte evaluări

1. Diabet

Toți pacienții candidați pentru transplant este sugerat să fie evaluați pentru profil glicemic, inclusiv prin testul de toleranță la glucoză (2A). De asemenea, este recomandat ca toți pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau tip 2 să fie evaluați pentru transplant (1B).

2. Fumatul și complianța

Non-aderența la tratamentul imunosupresor reprezintă unul dintre cei mai importanți factori care limitează supraviețuirea grefei. Identificarea pacienților cu risc de non-complianță post-transplant impune o monitorizare mai strictă a acestora după transplant, dar trebuie avut în vedere și faptul că aderența se modifică odată cu creșterea vârstei. Fumatul se asociază cu un prognostic slab al grefei pe termen scurt și lung, iar oprirea fumatului chiar și cu 4 săptămâni anterior transplantului reduce riscul de complicații perioperatorii.

Pacienții cu istoric de non-complianță asociată unui comportament nesănătos ar trebui identificați și consiliați pre-transplant (Not graded).

Pacienții cu istoric de pierdere a grefei datorită non-complianței este sugerat să beneficieze de consiliere premergător re-transplantării (2D).

Pacienții aflați în așteptarea unui transplant renal trebuie evaluați pentru istoricul de fumat și chestionați în legătură cu statusul actual (1B).

Este recomandat ca toți pacienții fumători să fie consiliați cu privire la sevrarea fumatului și îndrumarea lor către un program specializat în oprirea fumatului (1B).

Pacienții cu istoric de fumat ≥ 30 PA este sugerat să efectueze tomografie computerizată de torace pentru screening al neoplaziei pulmonare (2C).

4. CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT RENAL, DE ALOCARE ȘI PRIORITIZARE

A. CRITERII DE ÎNROLARE PE LISTA DE TRANSPLANT

Pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul G4 cu status evolutiv progresiv, ireversibil către necesitatea de substituție a funcției renale în următoarele 12-18 luni sau cu stadiul G5 (eRFG < 15 ml/min) în program de dializă sau nu, fără posibilitatea sau disponibilitatea efectuării unui transplant de la donator viu înrudit trebuie evaluat în vederea înrolării pe lista de așteptare pentru transplant renal de la donator în moarte cerebrală.

Criterii pentru înrolare:

- Boală cronică de rinichi stadiul G4 (eRFG < 20 ml/min) cu evoluție progresivă, ireversibilă către necesitatea de substituție a funcției renale în următoarele 12-18 luni
- Boală cronică de rinichi stadiul G5 în program de dializă sau nu
- Absența contraindicațiilor absolute
- Absența unei contraindicații relative ce necesită mai mult de 1 an pentru evaluare
- Absența unei speranțe de viață semnificativ reduse
- Necesitatea asigurării condiții sociale și medicale de urmărire, îndrumare și tratament pre- și post-transplant a pacienților cu dependență de droguri sau alcool ce poate duce la lipsa aderenței la tratament, a pacienților cu tulburări psihiatrice și a pacienților non-autonomi, izolați social.

- Grup sangvin tipizat
- Compatibilitate în sistemul HLA tipizată
- Status de imunizare evaluat
- Serologie VHB, VHC, HIV, CMV lucrată
- Evaluare imagistică a gradului de calcificare vasculară aorto-iliacă

B. CRITERII DE ALOCARE A GREFEI RENALE

- Urgență -imposibilitatea iminentă de abord pentru hemodializă sau dializă peritoneală;
 - polineuropatie uremică severă;
- Nivelul de imunizare;
- Compatibilitatea în sistemul HLA (matchingul HLA-A, -B, -DR receptor-donator);
- Compatibilitate în sistemul ABO;
- Timpul de așteptare pe lista de transplant;

- Statusul pediatric sau adult al receptorului;
- Suprafața corporală a receptorului și donatorului;
- Regiunea din care provine donatorul;

C. PRIORITIZARE

Prioritizarea candidaților pentru transplant se face în funcție de prezența statusului de urgență, de compatibilitatea în sistemul ABO, compatibilitatea în sistemul HLA pentru locusurile HLA-A, HLA-B, HLA-DR, timpul de așteptare pe listă, gradul de imunizare și statusul pediatric sau adult al receptorului.

5. ASPECTE LEGATE DE DONATOR

EVALUAREA DONATORULUI VIU

Transplantul renal de la donator în viață, atunci când este disponibil, este tratamentul optim pentru majoritatea pacienților cu boală renală cronică în stadiu final.

Acest capitol include aspectele etice și medico-legale ale selecției donatorilor, evaluarea preoperatorie, identificarea donatorilor cu risc ridicat, gestionarea complicațiilor și determinarea prognosticului post transplant. De asemenea, sunt prezentate posibile situații cu risc crescut pentru primitor, precum: transplantul renal incompatibil ABO, recăderea neoplaziilor și transplantul în contextul altor comorbidități.

Nu trebuie omis faptul că transplantul renal de la donator viu posedă un anumit risc. Bunăstarea donatorului rămâne, așadar, esențială, iar monitorizarea și managementul acestuia, precum și minimizarea complicațiilor pe termen scurt și lung posttransplant sunt abordări primordiale ale echipei multidisciplinare.

A. Obiectivele evaluării pre-transplant, rolurile și responsabilitățile echipei de transplant

Determinarea acceptării sau respingerii potențialilor donatori impune o evaluare a riscurilor și beneficiilor adiacente procedurii, independentă de situația primitorului. Actul de a dona trebuie să fie voluntar (autonom), motivația fiind strict una altruistă. De asemenea, candidații trebuie să fie protejați de posibile constrângeri nejustificate ce pot apărea în acest proces, aceștia având opțiunea să se retragă din evaluare sau să refuze să doneze în orice moment, cu sprijinul deplin al programului de transplant. Cu toate acestea, pentru protejarea pacientului transplantat, este posibil să fie nevoie să fie dezvăluite informații cu privire la stilul de viață al donatorului, expunerile sau istoricul medical ce cresc riscul de transmitere al unei afecțiuni. Evident, donatorii ar trebui să aibă posibilitatea de a se retrage în cazul în care nu acceptă divulgarea acestor informații.

Unul dintre obiectivele centrale ale evaluării și selecției candidaților este de a reduce cât mai mult riscurile pe termen scurt și lung post-transplant și de a asigura că aceste riscuri sunt acceptabile. În aceste condiții, este importantă cuantificarea impactului tuturor factorilor demografici (vârstă, sex, rasă) și medicali (funcție renală, tensiune arterială, indice de masă corporală) asupra riscului post-transplant.

Așadar, este nevoie ca programul de transplant să stabilească valori prag pentru acceptarea transplantului renal. Spre exemplu, dacă un risc posttransplant pe toată durata vieții de 5% pentru apariția/progresia bolii renale cronice (BRC) este considerat acceptabil și riscul calculat al candidatului depășește acest prag, atunci programul ar trebui să respingă voluntarul, întrucât un rezultat slab poate avea un impact devastator asupra donatorului, primitorului, dar și în privința opiniei publice legate de transplantul viu de organe.

Complicațiile severe posttransplant pot fi de natură medicală, chirurgicală sau psihosocială și pot apărea oricând în evoluția acestui proces.

1. Complicațiile chirurgicale

Un studiu ce a inclus aproximativ 80,000 de donatori a demonstrat faptul că incidența mortalității de orice cauză în primele 90 zile posttransplant este scăzută, de 0,03% (1:3000), fiind obiectivate în total 25 decese. Rezultate asemănătoare au fost publicate, însă pe loturi mai mici de pacienți.

De asemenea, un studiu ce a integrat date de la 98 de spitale academice din SUA a identificat faptul că 16,8% dintre pacienți au fost diagnosticați sau au avut nevoie de o procedură medicală ca urmare a unei complicații perioperatorii, cele mai frecvente fiind complicațiile gastrointestinale (4,4%), urmate de cele hemoragice (3%), respiratorii (2,5%) și cele legate de intervenția chirurgicală/anestezie (2,4%). Au fost identificate complicații majore (2,5%), definite printr-un scor Clavien de severitate de 4 sau 5. Factori ce s-au corelat cu apariția complicațiilor majore includ: obezitatea, anomaliile de coagulare preoperatorii, afecțiunile psihiatrice, nefrectomia robotică.

2. Complicațiile pe termen lung

Unul din riscurile majore asociate donării de organe este legat de pierderea unui rinichi funcțional, ceea ce clasifică donatorul ca subiect cu boală cronică de rinichi și poate avea ca rezultat pe termen lung necesitatea dializei sau chiar a transplantului renal. Fiecare donator prezintă un risc pe termen lung de a dezvolta o degradare a funcției renale în funcție de factorii de risc adiționali: fumat, obezitate, hipertensiune arterială, diabet zaharat, proteinurie. Riscul ca un donator de rinichi să dezvolte BCR în următorii 15 ani post-donare este de 3.5-5.3 ori mai mare comparativ cu subiecții din populația generală. Riscul atribuit donării variază în funcție de caracteristicile individuale ale donatorului.

3. Obiective și principii de evaluare

Actul de a dona trebuie să fie un proces voluntar, fără să existe constrângeri din partea unei terțe.

Beneficiile și riscurile transplantului renal ar trebui să fie evaluate pentru fiecare donator.

Decizia de a accepta sau exclude un donator ar trebui să respecte politicile programului de transplant.

Decizia donatorilor ar trebui facilitată prin educarea și consilierea în privința riscurilor și beneficiilor, metodelor de minimizare a riscurilor și necesitatea urmăririi posttransplant.

Pentru fiecare donator acceptat ar trebui creat un plan de îngrijire și urmărire pentru a minimiza riscurile transplantului. De asemenea, pentru fiecare donator respins ar trebui creat un plan pentru sprijinul acestuia și explicate motivele deciziei.

Donatorul, primitorul și programul de transplant trebuie să fie într-un tot de acord cu decizia de a continua procedura de transplant, în concordanță cu politicile programului de transplant și a consimțământului informat.

Toți candidații ar trebui evaluați utilizând aceleași criterii.

Fiecărui donator ar trebui să se determine estimări individualizate în legătură cu riscurile pe termen scurt și lung adiacente transplantului, inclusiv incertitudinea rezultatului donării, într-un mod ușor de înțeles pentru acesta.

Evaluarea riscurilor donatorului ar trebui să fie realizată în comparație cu criteriile prestabilite de acceptare. Dacă riscul donării este superior pragului de risc acceptabil al programului de transplant, procedura de transplant ar trebui contraindicată.

O echipă multidisciplinară va fi alcătuită pentru a evalua, îngriji și formula un plan individualizat, inclusiv ceea ce privește urmărirea pe termen lung a donatorilor.

Programul de transplant ar trebui să efectueze o evaluare cât mai eficientă a donatorilor, care să satisfacă nevoile primitorilor și donatorilor.

B. Consimțământul informat

Programul de transplant are responsabilitatea de a stabili dacă donatorul acționează voluntar, dacă este capabil să înțeleagă informațiile medicale relevante, acesta fiind informat cu privire la riscurile și beneficiile transplantului, precum și în legătură cu opțiunile terapeutice ale primitorului. Echipa de transplant trebuie să furnizeze un consimțământ informat și să comunice donatorului deciziile într-o manieră clară pentru înțelegere.

În cazul donatorilor cu vârsta <18 ani sau în cazul celor fără discernământ donarea trebuie evitată, cu excepția rarelor situații (părinte tânăr către copil), după o analiză etică și legislativă amănunțită.

În timpul procesului de evaluare este posibil ca unii candidați să aibă un risc adițional pentru anumite infecții în funcție de istoricul comportamental. Unele politici descriu nevoia de a informa primitorul despre aceste date și subliniază necesitatea consimțământului pentru continuarea procesului de transplant. În aceeași măsură, donatorul are dreptul de a cunoaște situația primitorului, întrucât, spre exemplu, pierderea unei grefe ca urmare a non-compliancei terapeutice poate să afecteze decizia candidatului de a dona. De asemenea, cunoașterea aspectului unei afecțiuni renale genetice este un element important atunci când este evaluat un donator viu înrudit.

În aceste condiții, ghidul KDIGO recomandă următoarele:

Consimțământul informat trebuie obținut de la donator, în absența primitorului, a membrilor familiei sau a altor persoane care ar putea influența decizia de a dona.

Capacitatea candidatului de a semna consimțământul informat (capacitatea de a înțelege riscurile, beneficiile și consecințele transplantului) ar trebui confirmată înainte de evaluare și transplant.

Tutorii legali nu ar trebui folosiți pentru a lua decizii în numele persoanelor fără discernământ sau care nu pot înțelege consimțământul informat (de exemplu, copii sau cei cu un grad de retard mintal), cu excepția circumstanțelor extraordinare și numai după o analiză atentă din punct de vedere etic și legislativ.

Protocoalele trebuie să ofere fiecărui candidat donator informații despre:

- Procesele de evaluare, acceptare și de urmărire post-transplant
- Riscurile, beneficiile și rezultatele așteptate, individualizate în funcție de evaluarea donatorului, a procesului de transplant și a perioadei post-chirurgicale, incluzând discuții despre gradul de incertitudine asupra unor aspecte ale transplantului;
- Alternative de tratament disponibile pentru primitori
- Informații despre cum vor fi tratate datele personale
- Disponibilitatea personalului pentru oferirea sprijinului psihoemoțional.

Candidații ar trebui să aibă suficient timp pentru a lua în considerare toate aceste informații și pentru a decide dacă doresc sau nu să doneze.

Decizia unui donator de a se retrage în orice etapă a procesului de evaluare trebuie respectat și susținut într-un mod care să-i protejeze confidențialitatea.

C. Testarea compatibilității, transplantul incompatibil

Determinarea grupului sanguin AB0 al donatorului trebuie efectuat de două ori pretransplant.

Testarea subtipului sanguin A ar trebui efectuat atunci când transplantul este planificat destinatarilor cu anticorpi anti-A.

Determinarea antigenelor HLA pentru MHC clasa I (A, B, C) și clasa II (DP, DQ, DR) ar trebui efectuată tuturor donatorilor și primitorilor, iar în cazul primitorilor, ar trebui evaluați suplimentar prin determinarea anticorpilor anti-HLA.

Donatorii incompatibili cu receptorii lor ar trebui să fie informați cu privire la disponibilitatea, riscurile și beneficiile opțiunilor de tratament.

D. Evaluarea și managementul pre-operator

Obiectivele evaluării generale pre-transplant țin de identificarea riscului de apariție a complicațiilor peri-operatorii, în funcție de informațiile obținute pe baza istoricului medical, a examen clinic și paraclinic. Acestea sunt folosite pentru a determina dacă riscul este acceptabil pentru a continua procesul de donare și de a consilia donatorul în îmbunătățirea prognosticului postoperator (oprirea fumatului, scăderea în greutate în cazul celor obezi). Ulterior, donatorul va primi îngrijirea peri-operatorie necesară minimizării riscurilor chirurgicale, astfel încât acesta să se recupereze într-un timp cât mai scurt.

1. Riscul complicațiilor post-nefrectomiei

Pentru a reduce riscul complicațiilor post-nefrectomie este necesară implementarea unei serii de măsuri profilactice.

Screening-ul de rutină al coagulării pentru a prezice riscul hemoragic postoperator la pacienții neselectați nu este recomandat;

Evaluarea istoricului hemoragic ar trebui să includă detalii despre antecedentele familiale, episoade hemoragice anterioare posttraumatice sau post-chirurgicale și utilizarea curentă a medicației antitrombotice;

Dacă antecedentele hemoragice sunt absente, nu este indicată testarea ulterioară a coagulării;

Dacă antecedentele hemoragice sunt prezente, este necesară o evaluare amănunțită a coagulării.

Candidații ar trebui evaluați și manageriați conform ghidurilor pentru alte intervenții chirurgicale non cardiace, astfel încât să scadă rata complicațiilor perioperatorii, incluzând un

examen clinic și istoric detaliat pentru a stabili riscurile cardiac, pulmonar, hemoragic și anestezic.

Candidații fumători sunt sfătuiți să renunțe cel puțin 4 săptămâni înaintea transplantului pentru a reduce riscul de complicații peri-operatorii.

2. Evaluarea funcției renale pre-transplant

Este recomandată o evaluare precisă a RFG și calcularea riscului pe termen lung de a dezvolta BCR cu necesitatea de substituție a funcției renale (înainte și după donare) pe baza nivelului pre-transplant a RFG, dar și al altor factori. Scopul acestei evaluări este de a identifica și a exclude candidații ale căror riscuri post-transplant depășesc pragul de risc acceptabil stabilit și de a oferi consiliere cu privire la necesitatea urmăririi post-transplant, ca urmare a scăderii RFG.

Funcția renală a donatorului ar trebui exprimată prin rata de filtrare glomerulară (RFG) și nu prin creatinina serică.

RFG-ul donatorului ar trebui exprimat prin ml/min/1.73m^2 .

RFG-ul donatorului ar trebui estimat pornind de la creatinina serică (eRFGcr) pentru evaluarea inițială, asemănător recomandărilor pentru BCR.

RFG-ul donatorului ar trebui confirmat printr-o determinare ulterioară, utilizând cel puțin una din următoarele măsurători, în funcție de disponibilitate:

- RFG măsurat (mRFG) folosind un marker exogen, de preferat clearance-ul plasmatic sau urinar al inulinei, al iothalamatului, al Cr-EDTA, al iohexolului sau clearance-ul urinar al $^{99\text{mTc}}$ -DTPA;
- Clearance-ul măsurat al creatininei (mClCr);
- eRFG din combinația dintre creatinina serică și cistatina C (eGFRcr-cys) ;
- Repetarea eRFG pornind de la creatinina serică (eRFGcr);

În cazul în care sunt prezente anomalii parenchimotoase, vasculare sau urologice sau există dovezi imagistice care să ateste asimetria renală se recomandă evaluarea RFG folosind substanțe de contrast sau radionuclizi care se excretă prin filtrare glomerulară ($^{99\text{mTc}}$ -DTPA)

O valoare a eRFG de cel puțin 90ml/min/1,73m^2 este considerată acceptabilă pentru transplant.

Decizia de a accepta donatorii cu eRFG cuprins între 60 - 89 mL/min/1,73m^2 ar trebui individualizată în funcție de caracteristicile demografice și medicale în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant.

La candidații cu eRFG $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ donarea ar trebui evitată.

În cazul prezenței unei anomalii parenchimotoase, urologice sau vasculare pe unul dintre rinichi, dar care nu contraindică transplantul, se recomandă recoltarea rinichiului mai slab funcțional pentru transplant.

3. Albuminuria pre-transplant

Obiectivele evaluării albuminuriei la donatorul viu sunt:

- Furnizarea unei evaluări exacte a albuminuriei și determinarea riscului pe termen lung de progresie bazat pe albuminurie, dar și în funcție de alți factori.
- Excluderea candidaților al căror risc de necesitate de substituție a funcției renale depășește pragul acceptabil stabilit de programul de transplant.
- Furnizarea consilierii cu privire la riscul pe termen lung de degradare a funcției renale
- Furnizarea consilierii cu privire la perioada de urmărire postransplant.

Recomandări:

Proteinuria donatorului trebuie măsurată ca albuminurie;

Evaluarea inițială a albuminuriei donatorului (screening) ar trebui efectuată utilizând raportul albumină-creatinină (RAC) urinar, dintr-un eșantion de urină aleatoriu.

Albuminuria donatorului trebuie confirmată, folosind:

- Rata de excreție a albuminei (AER, mg/zi), într-un eșantion de urină temporizat;
- Se va repeta RAC dacă AER nu poate fi obținut.

AER < 30 mg/zi reprezintă un nivel acceptabil pentru transplant;

Decizia de a aproba donatorii cu AER cuprins între 30 și 100 mg/zi trebuie individualizată în funcție de caracteristicile demografice și medicale în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant.

În cazul donatorii AER >100 mg/zi procesul de donare ar trebui evitat

4. Hematuria pre-transplant

Toți donatorii trebuie evaluați pentru prezența hematuriei microscopice.

Donatorii cu hematurie microscopică persistentă ar trebui supuși testelor pentru a identifica etiologii posibile, ce pot include:

- Analiza urinei și urocultură pentru evaluarea infecției.
- Cistoscopie și examene imagistice pentru evaluarea malignității tractului urinar.
- Analiza urinei pe 24 de ore pentru determinări metabolice necesare caracterizării prezenței litiazei de aparat urinar.

- Biopsie renală pentru evaluarea afecțiunilor glomerulare (nefropatia IgA, boala membranelor bazale subțiri, sindromul Alport).

Donatorii cu o cauză reversibilă de hematurie (de exemplu, infecția tratată) pot fi acceptați pentru transplant.

Donatorii cu nefropatie IgA nu ar trebui să doneze.

4. Nefrolitiază

Donatorii ar trebui întrebați cu privire la istoricul de nefrolitiază, iar documentele medicale revizuite, dacă sunt disponibile.

Examenele imagistice efectuate pentru a evalua anatomia tractului reno-urinar ar trebui revizuite pentru prezența litiazei.

Donatorii cu nefrolitiază sau istoric de calculi trebuie investigați pentru a decela cauza subiacentă.

Acceptarea unui candidat cu nefrolitiază sau istoric de nefrolitiază ar trebui să se bazeze pe o evaluare a riscului de recurență a litiazei și pe cunoașterea posibilelor consecințe ale calculilor renali după transplant.

Donatorii cu ar trebui să beneficieze de un management de profilaxie al recurențelor.

5. Hipertensiunea arterială

TA ar trebui măsurată înainte de transplant de cel puțin 2 ori de către personalul medical instruit, folosind echipamente precis calibrate.

Atunci când diagnosticul de HTA este incert, atât pe baza istoricului, cât și a măsurătorilor clinice (de exemplu, TA este normal-înaltă sau variabilă), TA trebuie evaluată în continuare utilizând monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale (MATA).

Donatorii cu TA normală, conform ghidurilor pentru populația generală, sunt apți pentru transplant.

Candidații cu HTA diagnosticată, dar sub control terapeutic cu 1 sau două medicamente antihipertensive, fără a decela leziuni ale organelor țintă, pot fi considerați apți pentru transplant. Decizia de a aproba candidații ar trebui individualizată pe baza caracteristicilor demografice și medicale în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant.

Candidații trebuie sfătuiți cu privire la măsurile igienico-dietetice cu impact asupra factorilor de risc modificabili pentru HTA și afecțiuni cardiovasculare, incluzând un regim sănătos, sevrajul fumatului, obținerea unei mase corporale sănătoase și exerciții fizice

regulate, în conformitate cu ghidurile curente adresate populației generale. Aceste măsuri ar trebui inițiate pre-transplant și menținute pe tot parcursul vieții.

Donatorii trebuie informați în legătură cu creșterea incidenței HTA odată cu înaintarea în vârstă, despre posibilitatea ca acest lucru să fie accelerat post-donare și despre necesitatea de monitorizare regulată a TA, cât și despre abordarea terapeutică.

6. Stilul de viață și factorii de risc metabolici

Factorii de risc pentru afecțiunile renale și cardiovasculare trebuie identificați înainte de transplant și abordați prin consiliere pentru a promova măsurile de sănătate pe termen lung.

a. Obezitatea

Indicele de masă corporală (IMC) trebuie calculat pe baza greutății și înălțimii măsurate înainte de transplant și în funcție de clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), la toți donatorii (A1).

Acceptarea donatorilor cu obezitate și $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ar trebui individualizată pe baza caracteristicilor demografice și medicale, în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant (C2).

Candidații donatori care au efectuat o intervenție chirurgicală bariatrică ar trebui evaluați pentru riscul de nefrolitiază (Not graded).

b. Hiperglicemia/diabetul

Candidații ar trebui întrebați cu privire la istoricul personal de diabet zaharat (DZ), diabet gestațional, dar și cel familial (2B).

Glicemia trebuie evaluată prin determinarea glicemiei à jeun și/sau a hemoglobinei glicate (HbA1c) înainte de transplant (1B).

Testarea toleranței la glucoză la 2 ore sau testarea HbA1c ar trebui efectuate la candidații cu glicemii preprandiale crescute, antecedente de diabet gestațional sau antecedente familiale de diabet ale unei rude de gradul I, iar rezultatele ar trebui folosite pentru diagnostic, utilizând criteriile stabilite pentru populația generală (1B).

Candidații donatori cu DZ de tip 1 nu ar trebui să doneze.

Decizia de a accepta candidați cu pre diabet sau DZ tip 2 ar trebui individualizată pe baza caracteristicilor demografice și medicale în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant (2B).

Candidații cu pre diabet sau DZ tip 2 trebuie sfătuiți cu privire la posibilitatea progresiei afecțiunii în timp și la apariția afectării clinice de organ (2B).

c. Dislipidemia

Profilul lipidic preprandial (incluzând colesterolul total, LDL-C, HDL-C și trigliceridele) trebuie determinat ca parte a unei evaluări globale a riscului cardiovascular pretransplant.

Decizia de a accepta candidații cu dislipidemie trebuie individualizată pe baza caracteristicilor demografice și medicale în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant.

d. Fumatul

Utilizarea produselor din tutun trebuie evaluată înainte de transplant.

Candidații care utilizează produse din tutun ar trebui consiliați cu privire la riscurile complicațiilor perioperatorii, cancer, afecțiuni cardio-pulmonare și BCR. De asemenea, aceștia ar trebui sfătuiți să renunțe la fumat și direcționați către un program de consiliere pentru oprirea fumatului.

Decizia de a aproba candidații care sunt consumatori activi de tutun ar trebui individualizată pe baza caracteristicilor demografice și medicale în raport cu pragul de risc acceptabil al programului de transplant.

7.Prevenția transmiterii infecțioase

Evaluarea candidaților pentru a reduce riscul de infecții transmisibile ar trebui să includă evaluarea istoricului de infecții, identificarea factorilor de risc pentru unele boli infecțioase, cunoașterea infecțiilor endemice actuale în funcție de zona geografică și screening-ul microbiologic țintit. Infecțiile provenite de la donatori pot fi clasificate ca „așteptate” sau „neașteptate”.

Riscurile infecțiilor “așteptate” sunt definite cu ajutorul screening-ului efectuat de donator și de primitor, precum în situația în care donatorul este seropozitiv pentru CMV, EBV sau toxoplasmoză, iar primitorul seronegativ. Transmitterile „așteptate” apar frecvent și sunt gestionate prin monitorizarea și/sau profilaxia primitorului post-transplant.

Infecțiile „neașteptate” apar în ciuda screening-ului de rutină al donatorului, cum ar fi HIV sau VHC din cauza testelor serologice fals negative sau a infecției aflate în fereastra serologică. Transmitterile de boli infecțioase „neașteptate” asociate transplantului de organe sunt rare, dar au morbiditate și mortalitate crescute. Deși cele mai multe transmiteri de infecții „neașteptate” au implicat donatori decedați, au fost raportate cazuri de transmisii HIV și VHC de la donatori vii.

Decizia de a folosi organe de la donatori infectați necesită analiza balanței risc-beneficiu. Se poate utiliza atât profilaxia primitorului post-transplant, cât și tratamentul donatorului pre-transplant, situație adaptată în funcție de caz. De asemenea, este necesară informarea primitorului cu privire la riscurile asociate rinichiului transplantat.

Candidații donatori ar trebui evaluați pentru factorii asociați cu o probabilitate crescută de infecții endemice sau neașteptate, inclusiv ca urmare a expunerilor geografice, sezoniere, ocupaționale sau de mediu.

Candidații donatori ar trebui să efectueze un sumar și un sediment urinar, precum și testarea pentru HIV, VHB, VHC, citomegalovirus (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV) și *Treponema pallidum* (sifilis).

În funcție de statusul epidemiologic regional și individual, candidații donatori trebuie să efectueze teste diagnostice pentru *Mycobacterium tuberculosis*, *Strongyloides*, *Trypanosoma cruzi*, virusul West Nile, Histoplasmoza și/sau Coccidiomicoză.

Programele de transplant ar trebui să elaboreze protocoale pentru screening-ul donatorilor în legătură cu infecțiile emergente, după consultarea cu specialiștii locali în sănătate publică.

Evaluările serologice și microbiologice trebuie efectuate sau repetate cât mai aproape posibil de momentul transplantului. Pentru HIV, VHB și VHC, screening-ul trebuie să fie realizat cu 28 de zile anterior transplantului.

Dacă se constată că un candidat donator are o infecție potențial transmisibilă, atunci candidatul, primitorul și echipa de transplant ar trebui să analizeze posibilitatea continuării procedurilor de transplant.

8. Screening-ul neoplazic

Există două obiective principale ce trebuie atinse în screening-ul malignității. În primul rând, identificarea unei eventuale malignități este necesară pentru prognosticul donatorului. În al doilea rând, evaluarea trebuie să minimizeze riscul de transmitere al malignității de la donator la primitor.

Candidații trebuie evaluați în vederea identificării unui neoplasm conform ghidurilor actuale pentru populația generală.

În general, candidații cu o malignitate activă ar trebui excluși. În anumite cazuri, la pacienții cu neoplazie activă, dar cu risc mic de transmitere, donarea poate fi luată în considerare după conceperea unui plan de management al bolii.

Un rinichi cu un chist simplu, de dimensiuni mici (Bosniak I) necesită doar monitorizare, mai ales dacă există o indicație clară pentru donarea rinichiului contralateral.

Donarea unui rinichi cu un chist renal Bosniak II ar trebui efectuată numai după evaluarea prezenței componentei solide, a septurilor și a calcificărilor cu ajutorul unui CT preoperator (sau IRM), cu scopul de a evita transplantarea unui rinichi cu carcinom renal.

Candidații ce prezintă un chist renal cu un grad Bosniak înalt (III sau mai mult) sau un carcinom renal (T1a) ce poate fi vindecat prin nefrectomie parțială, pot fi apți pentru transplant, după cântărirea atentă a riscurilor față de beneficii.

Candidații cu neoplasm tratat în antecedente, cu risc mic de transmitere pot fi apți pentru transplant.

9. Evaluarea afecțiunilor renale genetice

Afecțiunile renale genetice includ BRPAD, glomerulopatia cu C3, sindromul hemolitic uremic atipic (aHUS), sindromul Alport, boala Fabry, GSFS și boala renală tubulointerstițială autosomală dominantă (BRTAD).

Candidații ar trebui întrebați despre istoricul familial de afecțiuni renale, iar atunci când este prezent este recomandat să se recurgă la identificarea patologiei, momentul apariției și manifestările extra-renale asociate.

Dacă primitorul este înrudit genetic cu donatorul, cauza BRC ar trebui determinată ori de câte ori este posibil.

Candidații la care s-a identificat o afecțiune genetică ce prezintă un risc de a dezvolta BCR pe termen lung nu ar trebui să doneze.

Candidații trebuie să semneze consimțământul informat pentru testarea genetică, dacă este indicat ca parte a evaluării lor. Candidații trebuie informați cu privire la impactul diagnosticării unei afecțiuni genetice de rinichi.

Dacă există un grad de incertitudine cu privire la diagnosticul unei afecțiuni genetice sau dacă aceasta asociază în evoluția ei BRC, transplantul se va desfășura numai după informarea candidatului cu privire la riscurile donării, dacă afecțiunea se va manifesta mai târziu.

Candidații donatori cu BRPAD nu ar trebui să doneze.

Candidații cu antecedente familiale de BRPAD la o rudă de gradul I pot fi acceptați pentru transplant, dacă îndeplinesc criterii specifice imagistice sau genetice, ce exclud cu certitudine BRPAD.

10. Sarcina

Donatorii de sex feminin trebuie întrebați despre dorința de a avea o sarcină ulterioară donării.

Donatorii de gen feminin trebuie evaluați pentru antecedentele de hipertensiune gestațională, preeclampsie sau eclampsie.

Ghidurile actuale recomandă confirmarea absenței sarcinii înainte de efectuarea investigațiilor radiologice, inclusiv CT abdominal cu substanță de contrast iodată sau cu radionuclizi.

Donatorii de gen feminin nu pot dona în timpul sarcinii.

Candidatele cu antecedente de hipertensiune gestațională pot fi apte pentru donare dacă riscurile post-chirurgicale sunt acceptabile;

Donatoarele fertile trebuie informate cu privire la necesitatea evitării sarcinii din momentul donării până la finalizarea perioadei de recuperare post-nefrectomie.

Este sugerat ca donatoarele aflate la vârstă fertilă să fie informate cu privire la efectele pe care le poate avea donarea asupra unor sarcini ulterioare, inclusiv creșterea probabilității ca pacienta să fie diagnosticată cu hipertensiune gestațională.

11. Evaluarea psihologică

Este necesară evaluarea psihologică a candidatului de către un psihiatru sau psiholog, specializat în evaluarea donatorilor.

Următoarele aspecte trebuie documentate:

- Evaluarea problemelor psihologice, inclusiv prezența patologiei psihiatrice, ce pot complica recuperarea donatorului.

- Identificarea prezenței factorilor de risc comportamentali ce pot crește riscul de transmitere a HIV, VHB sau VHC.

- Dacă factorii de risc comportamentali sunt identificați, donatorul poate opta pentru retragerea din procesul de donare.

- Evaluarea istoricului donatorului cu privire la fumat, consum de alcool, droguri sau dependență.

- Determinarea faptului că donatorul înțelege și acceptă riscurile psihologice și medicale, pe termen scurt și lung, asociate cu procesul de donare.

- Evaluarea faptului că decizia de a dona este lipsită de constrângere sau de alte presiuni nejustificate prin identificarea relației (dacă există) între donator și receptor.

- Evaluarea capacității donatorului de a lua o decizie informată și de a suporta stresul aferent intervenției chirurgicale.

- Identificarea statutului de angajat al donatorului, condițiile de viață și de muncă și suportul social de care acesta poate beneficia.

Pentru a garanta că procesul de donare este unul voluntar, măcar o parte din procesul de evaluare psihologică trebuie efectuat în absența primitorului, a membrilor familiei sau a altor persoane ce pot influența decizia de donare.

Când este posibil, evaluarea psihologică trebuie efectuată de către cadre medicale ce nu sunt implicate în tratarea primitorului.

Programul de transplant ar trebui să includă protocoale pentru evaluarea psihologică și pregătirea adecvată a candidatului.

Programul de transplant ar trebui să urmeze protocoalele ce definesc factorii psihologici ce pot exclude donarea sau care pot împiedica evaluarea adecvată până la vindecare.

Candidații donatori trebuie informați despre calitatea vieții post-transplant.

Programul de transplant trebuie să ajute candidații să beneficieze de suportul psihologic sau psihiatric necesar.

E. Evaluarea post-donare

Centrul de transplant ar trebui să promoveze autonomia, siguranța și sănătatea pe termen lung a donatorului în orice moment al evaluării medicale.

Îngrijirea post-transplant ar trebui să se concentreze asupra măsurilor igieno-dietetice (de exemplu, regim, menținerea unei greutate sănătoase, exerciții aerobice regulate), evitarea expunerii la agenți cu potențial nefrotoxic consumul de tutun, AINS sau alte medicamente nefrotoxice), prevenirea factorilor de risc pentru dezvoltarea bolii cronice de rinichi (HTA, DZ, obezitate, boală cardiovasculară) și gestionarea acestor factori atunci când apar.

Un plan personalizat de îngrijire post-donare ar trebui furnizat pre-operator pentru a descrie recomandările medicale ulterioare și cum vor putea fi implementate.

Monitorizare frecventă a următorilor parametri:

- Măsurarea TA, IMC
- Evaluarea funcției renale (creatinină, RFG)
- Examen de urină: sumar, sediment
- Revizuirea și promovarea unui stil de viață sănătos, inclusiv exerciții fizice regulate, dietă sănătoasă și sevrajul tutunului.

Donatorii ar trebui monitorizați pentru depistarea BCR, iar cei care îndeplinesc aceste criterii vor fi luați în evidență pentru management de către un medic nefrolog.

6. TIPURI DE TRANSPLANT

În funcție de locul de proveniență al grefei transplantul renal poate fi de la donator cadavru sau de la donator viu.

A. TRANSPLANTUL RENAL DE LA DONATOR CADAVRU

Donatorul cadavru poate fi divizat în două categorii:

a. Donatorul aflat în moarte cerebrală este definit prin pierderea completă, ireversibilă, a funcțiilor cerebrale, inclusiv a capacității trunchiului cerebral de reglare a funcțiilor respiratorii și a activităților vegetative. Pentru documentare se recurge la o serie de teste clinice, neurologice, evaluarea apneei, evaluări imagistice și electrofiziologice (EEG).

b. Donatorul după moarte cardiacă sau „non-heart-beating” este definit prin pierderea ireversibilă a funcțiilor cardio-pulmonare și care nu respectă definiția morții cerebrale. Conform clasificării Maastricht modificate donarea după moarte cardiacă se împarte în 5 categorii: I (deces la momentul sosirii la spital), II (fără răspuns la RCP), III (cei la care stopul cardiac este așteptat să se producă curând), IV (stop cardiac survenit la un pacient în moarte cerebrală), V(stop cardiac neașteptat la un pacient critic). O altă clasificare a donării de la pacient „non-heart-beating” poate fi realizată astfel: controlată (procurarea organului după retragerea planificată a suportului invaziv artificial datorită faptului că este inutil sau excesiv de împovăraător) ce se suprapune peste categoriile Maastricht III/IV și necontrolată (procurarea organului după RCP nereușită) identificată cu categoriile Maastricht I,II și V.

B. TRANSPLANTUL RENAL DE LA DONATOR VIU

Transplantul de la donator viu trebuie să se bazeze pe normele etice de altruism, autonomie, binefacere, demnitate, non-maleficiență și reciprocitate. Donatorul viu poate fi înrudit sau neînrudit.

Donarea directă cunoscută și ca „donare specifică” în țările membre Uniunii Europene, reprezintă o formă de donare a unui rinichi provenit de la un donator sănătos către un receptor specific cu care există o relație genetică (donator înrudit genetic: mamă, tată, soră, frate etc) sau emoțională pre-existentă (donator viu înrudit emoțional: soț, soție, partener etc).

Donarea unui rinichi provenit de la donator viu neînrudit este variabilă în funcție de legislația fiecărei țări și presupune norme etice speciale.

7. ASPECTE TEHNICE SPECIFICE FIECĂRUI TIP DE TRANSPLANT

RECOLTAREA RINICHIULUI PENTRU TRANSPLANT RENAL



Abord deschis

*Recoltarea rinichiului pentru
transplant renal de la donator viu*



transperitoneal

Abord laparoscopic și asistat laparoscopic

retroperitoneal



Recoltarea grefelor renale in timpul recoltării
multiorgan

*Recoltarea rinichiului pentru
transplant de la donator
în moarte cerebrală*



Recoltarea grefelor renale singulare

A. RECOLTAREA RINICHIULUI PENTRU TRANSPLANT DE LA DONATORUL ÎN VIAȚĂ

Recoltarea rinichiului de la donatorul în viață se poate efectua atât prin abord lombar cat si prin abord transperitoneal, în funcție de centrul în care are loc intervenția chirurgicală. Tehnicile chirurgicale minim invazive (laparoscopic/robotic) sunt preferate din ce în ce mai des în centrele chirurgicale cu experiență în chirurgia minim invazivă.

a. ABORDUL DESCHIS

Selectarea rinichiului în vederea recoltării se face în funcție de experiența fiecărui centru și de particularitățile anatomice ale donatorului. În majoritatea cazurilor se recoltează rinichiul stâng datorita lungimii mai mari a venei renale, dar recoltarea rinichiului drept care este anatomic poziționat mai jos are artera mai lungă și recoltarea venei se realizează cu patch de venă cava inferioară, facilitează revascularizația dar și controlul facil al venei cave inferioare si venelor lombare tributare acesteia.

Ca principii importante ale abordului deschis subliniem:

- 1) expunerea adecvată;
- 2) disecția atentă a țesuturilor, în special a celor periarteriale pentru limitarea spasmului arterial;
- 3) preservarea grăsimii perihilare și periureterale pentru asigurarea unei vascularizații corespunzătoare și limitarea posibilității apariției necrozelor ureterale;
- 4) menținerea diurezei active care asigură în perioada post-transplant o funcționare bună a grefei.

Recoltarea rinichiului stâng - tehnica

- se poziționează sonda uretrovezicală și ciorapi elastici, ulterior se poziționează pacientul în decubit lateral stâng
- abordul retroperitoneului prin lombotomie stânga cu rezecția coastei a XII-a (rinichiul stâng este situat mai sus, rezecția coastei a XII-a permițând abordul pediculului renal)
- izolarea ureterului si disecția descendentă până la nivelul vaselor iliace apoi ascendentă până la nivelul polului inferior renal (ureterul se va recolta cu grăsimea periureterală și va rămâne asociat grăsimii perisinusale pentru a-i prezerva vascularizația)
- disecția rinichiului din atmosfera grăsoasă perirenală la nivelul polului superior și inferior
- disecția și izolarea venei renale dinspre anterior cu ligatura venelor tributare: vena spermatică și vena suprarenaliană, pana la dreapta aortei

- disecția arterei renale stângi, cu ligatura ramului suprarenalian stâng, până la emergența sa din aortă (se va realiza cu manevre blânde pentru a nu declanșa spasmul arterial și suprimarea diurezei rinichiului, pentru a nu întârzia recoltarea)
- secționarea ureterului la nivelul vaselor iliace (după ce echipa care va grefa rinichiul a izolat vasele receptorului)
- recoltarea efectivă a rinichiului, respectiv secționarea arterei și venei renale se face în moment de diureză perfectă, când se începe cu clamparea și secționarea arterei sau arterelor renale și se continuă cu clamparea și secționarea venei renale (sau a venelor renale). Artera și vena renală sunt apoi ligaturate cu fire lent resorbabile.
- închiderea plăgii se realizează în manieră clasică, iar îngrijirea postoperatorie este cea adresată oricărei nefrectomii simple
- eliminarea restanței sanguine din vasele rinichiului și perfuzarea acestuia cu soluții speciale cu valoare nutritivă care asigură viabilitatea și performanța grefei.

Recoltarea rinichiului drept - tehnica

Tehnica recoltării rinichiului drept este similară cu tehnica recoltării rinichiului stâng, cu excepția faptului că la momentul disecției venei renale drepte se va diseca și vena cava inferioară pentru că la momentul recoltării să se poată clampa lateral vena cava inferioară, asigurând în felul acesta rezecția venei renale drepte cu patch de vena cava și câștigând lungime. Secționarea venei se face în lungul pensei vasculare Satinski, iar defectul parietal al venei cave inferioare se corectează prin sutură surjet simplu cu fir neresorbabil 4x0 dus-întors

b. ABORDUL LAPAROSCOPIC ȘI ASISTAT LAPAROSCOPIC

Recoltarea laparoscopică a rinichiului pentru transplantul renal are următoarele beneficii:

- este mai puțin traumatică
- scade durata spitalizării
- oferă donatorului o refacere postoperatorie mai rapidă
- rezultate cosmetice mai bune
- are efect semnificativ în creșterea numărului de noi donatori (înruși/neînruși)
- reintegrare socială precoce (aproximativ 4 săptămâni)

Dezavantajele recoltării laparoscopice:

- tehnologie scumpă

- timp operator crescut
- pneumoperitoneul poate compromite circulația renală

Rinichiul stâng este preferat pentru recoltarea laparoscopică datorită lungimii venei renale.

Tehnica se poate efectua în manieră transperitoneală sau retroperitoneoscopică.

După deconectarea de structurile vasculare, rinichiul poate fi mai ușor extras printr-o incizie ombilicală joasă.

Datorită ratei crescute de grefe pierdute/deteriorate în procesul de învățare a metodei, a incidenței crescute a disfuncțiilor precoce de grefă și a celor expuse mai sus, această metodă este rezervată centrelor mari cu experiență.

Intervenția trebuie să aibă rata de reușită de 100%, în condițiile în care se adresează unui subiect sănătos, iar impactul emoțional în cazul apariției complicațiilor este crescut.

Abordul laparoscopic comparativ cu cel deschis, are următoarele avantaje:

- Utilizarea postoperatorie mult mai redusă a analgezicelor
- Pierderea de sânge mai redusă
- Reluarea mai precoce a regimului alimentar normal
- Perioada de spitalizare mai scăzută

Instrumentar necesar standard:

- pense disectoare
- foarfeci Metzembaum
- pense monopolare și bipolare
- aplicator de clipuri
- bisturiu cu ultrasunete
- telescoape de 0° și 30°

Recoltarea transperitoneală

- Se montează sonda uretrovezicală și ciorapi elastici, apoi pacientul se poziționează în decubit lateral de 45°
- Se induce pneumoperitoneul începând cu o presiune mică de 4mmHg apoi se trece la o presiune de 12mmHg
- Primul trocar de 11mm - la marginea laterală a mușchiului drept, la nivelul ombilicului; al 2-lea trocar de 11mm, la 2-3 cm de mijlocul distanței dintre ombilic și spina iliacă

antero-superioară. Al treilea trocar, de 11 mm, se poziționează pe linia axilară anterioară, la 2 cm sub rebordul costal. Se poziționează pacientul în decubit lateral de 90°. Ultimul trocar, de 5 mm, se poziționează în oglindă față de primul, astfel încât se delimitează o figură geometrică romboidală între cele patru trocare.

- Se va inciza peritoneul posterior parietocolic de-a lungul fasciei Told
- Se va repera ureteral având ca reper vasele gonadale, se va diseca ureteral descendent până la nivelul încrucișării cu vaselor iliace, apoi ascendent până la nivelul polului inferior renal, cu preservarea unui triunghi celulo-grăsos pentru preservarea vascularizației ureterale
- Se va izola vena renală și vena cavă inferioară (pe partea stânga se vor ligatura sau clipa vena centrală a suprarenalei, vena gonadală și vena comunicantă posterioară)
- Se va izola artera renală pe o distanță cât mai mare
- Se va izola apoi polul superior renal, fața convexă și posterioară a rinichiului

Recoltarea retroperitoneoscopică

- Poziționarea pacientului în decubit lateral de 90°, cu elevatorul mesei operatorii la nivelul lombei controlaterale și cu masa flectată, pentru expunerea maximă a rinichiului.
- Se practică o incizie de 12 mm la mijlocul distanței dintre creasta iliacă și rebordul costal, pe linia axilară mijlocie și se secționează fascia mușchiului oblic extern și, apoi, se disecă bont mușchii oblic intern și transvers
- Se pătrunde în retroperitoneu cu ajutorul unui balon disector și se dezvoltă spațiul retroperitoneal la vedere
- Se inseră apoi un trocar de 12 mm și se instituie pneumoretroperitoneu, la o presiune de 10 mmHg CO₂. Se inseră două trocare de lucru, la vedere, pe liniile axilare anterioară și posterioară, la nivelul rebordului și, respectiv, la nivelul vârfului coastei a XII-a. Poziționarea trocarelor poate varia în funcție de statusul pacientului: longilin sau picnic. Se va identifica mușchiul psoas, care rămâne permanent elementul de orientare intraoperatorie.
- Se identifică prin disecție la nivelul hilului artera și, apoi, vena renală.
- Se mobilizează rinichiul pe toate fețele și se detașează de glanda suprarenală; se disecă polul inferior cu izolarea uretrului până la nivelul vaselor iliace

Atât pentru tehnica laparoscopică transperitoneală, cât și pentru cea retroperitoneală, următoarele considerații sunt valabile:

- Pe parcursul disecției se instituie o diureză crescută prin hiperhidratare, iar înainte de prelevare se instituie o diureză osmotică, pe bază de manitol și furosemid
- Se practică o incizie de 7 cm pfannenstiel modificată, la nivelul fosei iliace ipsi-laterale, la care se atașează un sistem tip Gel-Port, prin care grefa este susținută de către ajutor în timpul recoltării.
- Se aplică clip, de preferat Hem-O-Lock, pe ureterul distal și se secționează. Artera renală se va secționa după aplicarea a două clipuri Hem-O-Lock
- Vena va fi secționată ultima, după aplicarea Endo-TA
- Grefa renală este extrasă împreună cu sistemul Gel-Port și, apoi, trecută pe back-table.
- Se verifică hemostaza și trocarele sunt extrase sub control vizual, iar plaga este închisă în straturi anatomice

c. COMPLICAȚII POSTOPERATORII

Complicații postoperatorii imediate:

- Rata mortalității perioperatorii pentru donatorii renali este estimată la circa 0.01-0,03%.
- Rata de conversie la chirurgie deschisă este de 1.1% (în jumătate din cazuri se datorează sângerărilor, iar cealaltă jumătate se datorează leziunilor de organe învecinate).
- Reintervensiile chirurgicale pentru sângerare sau evacuare hematom au loc în 0.6% din cazuri.
- Complicațiile postoperatorii apar în 16.8% din cazuri, fiind reprezentate de: complicații gastro-intestinale 4.4%, sângerări 3%, complicații respiratorii 2.5%, leziuni chirurgicale sau anestezice 2.4%, alte complicații 6.6%. Dintre acești pacienți, 2.4% necesită îngrijire pe secția de ATI, iar mortalitatea intraspitalicească este estimată la 0.007%.

Complicații postoperatorii la distanță:

- Boala renală cronică stadiul final în 0.4-1.1% din cazuri
- Creșterea incidenței proteinuriei

- Hipertensiunea arterială

B. RECOLTAREA RINICHIULUI PENTRU TRANSPLANT DE LA DONATOR ÎN MOARTE CEREBRALĂ

a. RECOLTAREA GREFELOR RENALE ÎN TIMPUL RECOLTĂRII MULTIORGAN

În cazul unui donator stabil, se efectuează o disecție in situ. În cazul unui donator instabil, se canulează vasele și se prelevează rapid organele. În timpul recoltării multiorgan sunt esențiale o bună coordonare și cooperare între diferitele echipe chirurgicale. Timpul pentru obținerea fiecărui organ solid trebuie redus la minimum, în vederea diminuării leziunilor ischemice. Prelevarea rinichilor se efectuează, de obicei, după recoltarea cordului, plămânilor, ficatului și pancreasului. După prelevarea organelor toracice și a ficatului, dacă există un consens privind îndepărtarea pancreasului, este recomandabil ca rinichiul și pancreasul să fie recoltați în bloc și separați ulterior pe masa de disecție. Plasarea corectă a canulei aortice este esențială pentru perfuzarea in situ (canula aortică nu se introduce dincolo de orificiile arterelor renale; o astfel de plasare poate avea ca urmare un lavaj insuficient al rinichilor, cu producerea ischemiei calde).

Tehnica chirurgicală

- Disecția toracelui pentru izolarea venei cave superioare și aortei, înainte de canulare (efectuată de echipa de prelevare cardiacă)
 - Disecția venei cave inferioare în vederea evacuării rapide a sângelui în cazul instituirii unei perfuzii in situ
 - Canularea aortei distale pentru perfuzarea adecvată a ficatului, intestinului, rinichilor și pancreasului
 - Disecție intraabdominală pentru izolarea aortei
 - Dacă nu se prelevează cordul și plămânii, se efectuează clamparea intraabdominală a aortei; dacă nu se prelevează pancreasul, se va secționa și canula vena mezenterică inferioară pentru a asigura perfuzia portală a ficatului, împreună cu perfuzia aortică;
- N.B. Se vor folosi doi litri de soluție (Celsior, UW etc), pentru fiecare canulă; dacă se folosește numai perfuzarea aortică, se administrează 3 litri de soluție înainte de prelevare.

- Dacă se prelevează cordul, se plasează în cavitatea abdominală gheață în curs de topire (Slush), pentru a asigura răcirea suprafețelor ficatului, rinichilor și pancreasului; se poate deschide fascia Gerota pentru o expunere mai bună a rinichilor și o răcire mai rapidă;
- Dacă artera mezenterică superioară nu este prelevată odată cu artera celiacă pentru ficat, porțiunea superioară a aortei restante poate fi din nou clampată, pentru perfuzarea în continuare a rinichilor și răcire, în timp ce ficatul este prelevat
- Se va secționa transversal vena cava inferioară între ficat și rinichi, fără a produce leziuni ale venei renale drepte (vena renală dreaptă are un traiect ascendent înainte de vărsarea în cavă și poate fi confundată cu aceasta);
- Prelevarea pancreasului se va efectua înaintea prelevării rinichilor, cu evitarea lezării arterei și venei renale stângi la disecția pancreasului;
- Pancreasul, uneori și rinichii sunt prelevați en bloc cu ficatul și, atunci, este necesar să fie separați pe back-table.
- Rinichii se recoltează *en-bloc*, fără izolarea structurilor hilare, nefiind necesară o disecție extensivă prealabilă. Disecția se efectuează în sens cranial, se menține cât mai posterior, la nivelul mușchilor paravertebrali, fascia Gerota fiind atașată de rinichi; în cursul prelevării glandele suprarenale se mențin atașate de rinichi;

b. TEHNICA RECOLTĂRII GREFELOR RENALE SINGULARE

- Se practică o incizie mediană pubo-suprasternală, apoi se adaugă o incizie abdominală transversală transombilicală; Se fixează lambourile rezultate cu pense de câmpurile operatorii și se inseră un depărtător autostatic cu lame multiple;
- Se examinează sistematic conținutul abdominal pentru detectarea unor eventuale anomalii care ar putea contraindica recoltarea.
- Se incizează linia Toldt I, se prelungește incizia deasupra flexurii hepatice și se disecă duodenul; se ligaturează și se secționează artera și vena mezenterică inferioară; se eliberează intestinul subțire de mezenterul său până la ligamentul Treitz. Intestinul subțire și colonul se mobilizează spre medial și superior și se scot în afara cavității abdominale.

- Se administrează intravenos în bolus 12,5 g de Manitol pentru prevenirea unei vasoconstricții reactive.
- Se disecă artera iliacă comună stângă și se inseră un cateter de perfuzie care a fost în prealabil golit de aer. Se ligaturează artera sub sediul de inserție al cateterului, apoi se ligaturează vena iliacă comună stângă. Se ligaturează și se secționează vasele iliace controlaterale. Cateterul se conectează la o pungă de 1 litru conținând soluție rece Celsior sau UW-1 și se clampează tubul de perfuzie.
- Se secționează și se ligaturează capătul distal al ureterului drept lângă vezica urinară. Se mobilizează ureterul dinspre peretele posterior cu toate vasele sale incluse în țesutul periureteral. Se oprește disecția la polul renal inferior. Se mobilizează superficial rinichiul drept, fără să se deschidă fascia Gerota și se lasă intactă regiunea hilară.
- Se procedează la fel cu rinichiul stâng. Se crează o fereastră în mezocolonul stâng, pentru a avea acces la rinichiul stâng. Se expune, se ligaturează și se secționează artera mezenterică superioară, retrăgând duodenul și pancreasul în sens cranial.
- Se înlătură țesutul ganglionar și limfatic de la baza arterei celiace și se ligaturează și se secționează artera. Se trece în jurul aortei, deasupra rinichilor, un lasou și apoi se ligaturează aorta. Se oprește ventilația.
- Se inserează o canulă de aspirație în vena cavă inferioară și se irigă segmentul aortic cu soluție rece, prin cateterul iliac. Se urmărește răcirea rapidă a rinichilor și drenajul soluției din canula de venotomie. Se plasează în jurul rinichilor gheață în curs de topire (slush). Ajutorul va susține rinichii și ureterele. Se ridică aorta și vena cavă distal, de pe peretele posterior al abdomenului, folosind vasele iliace secționate pentru tracțiune.
- Se disecă progresiv în sens cranial, secționând arterele lombare și alte conexiuni posterioare, cu foarfeci curbe. Se va evita disecția în regiunea hilului renal. Blocul bireno-aorto-cav poate fi prelevat în timp ce este perfuzat continuu.
- Rinichii se introduc într-o soluție rece de Ringer lactat (sau Soltran, Celsior, Custodiol etc) și se plasează pe back-table. Se deschide fascia Gerota și se caută eventualele anomalii care ar putea împiedica transplantarea: anomalii congenitale, zone de perfuzare insuficientă și Peteșiale etc (în caz de probabilitate de boală renală sistemică sau medicală, poate fi prelevată o mică biopsie de la polul superior al fiecărui rinichi).
- Blocul bireno-aorto-cav se poziționează cu fața posterioară la vedere (se răstoarnă) și se secționează peretele posterior al aortei, între arterele lombare. Se stabilesc numărul și localizarea arterelor renale care părăsesc aorta.

- Se readuc în poziția inițială rinichii și se separă vena renală stângă de vena cavă, cu un manșon cav. Vena renală dreaptă este lăsată atașată de vena cavă, astfel încât aceasta să poată fi folosită pentru crearea unui conduct pentru prelungirea acestei vene care, de obicei, este scurtă. Se secționează peretele anterior al aortei și se plasează rinichii în recipiente separate conținând soluție Collins sau UW-1 refrigerată, spre a fi împachetați ulterior în gheață sterilă pentru transport.

PROTOCOLUL DE GREFARE RENALĂ

A. CALEA DE ABORD

Pregătirea preoperatorie a receptorului va necesita drept măsuri speciale realizarea unor aborduri vasculare multiple care să asigure o bună compensare volemică de necesitate, operația putând fi, în anumite cazuri, potențial hemoragică.

- În principiu, rinichiul stâng va fi plasat în fosa iliacă dreaptă, iar cel drept în fosa iliacă stângă, pentru ca bazinetul și ureterul să fie situate anterior, ceea ce va facilita reconstrucția tractului urinar.
- Rinichiul va fi plasat în partea opusă a cateterului de dializă, în cazul în care pacientul a avut dializa peritoneală.
- În cazul rinichilor polichistici, se va alege partea cu rinichi mai mic, dacă nu a fost extirpat într-o operație anterioară, ceea ce ar fi fost ideal.
- La copii, în situația în care anastomozele vasculare se fac cu aorta și vena cavă, este de preferat partea dreaptă deoarece rinichiul este plasat în spatele cecului și a colonului ascendent.
- Dacă membrul pelvin respectiv are semne de tromboflebită sau ectazii varicoase, este preferabil să ne orientăm către fosa iliacă controlaterală.

B. INCIZIA

- Incizia care se efectuează în mod obișnuită este o incizie ilio-inghinală, incurbată inferior (incizie Gibson). În cazul receptorilor pediatrici, incizia se poate prelungi până la nivelul rebordului costal.
- Se secționează fascia oblicului extern, oblicul intern și mușchiul transvers

- Se secționează și ligaturează vasele epigastrice inferioare (este indicată preservarea arterei epigastrice inferioare pentru anastomoza cu o arteră renală polară inferioară).
- Ligamentul rotund poate fi secționat, iar ductul deferent poate fi preservat și plasat medial sau lateral pentru a nu împiedica expunerea.
- Se secționează fascia transversalis și se decolează peritoneul medial și superior, expunând astfel mușchiul psoas și vasele iliace
- Se disecă mai întâi arterele iliacă comună, internă și externă. Artera iliacă internă care se va folosi pentru anastomoza arterială trebuie mobilizată în întregime și se evaluează prezența ateromatozei la nivelul sistemului arterial iliac.
- Se disecă vena iliacă externă și se vor ligatura toate tributarele

C. PREPARAREA RINICHIULUI

- În cazul rinichilor recoltați de la cadavru, ce se recoltează en bloc, trebuie realizată o disecție considerabilă, în special fiind conservată sursa arterială ureterală. Rinichiul de la donatorul cadavru, de obicei, are artera sau arterele renale recoltate cu patch aortic, ce trebuie preparat pentru a putea fi folosit la anastomoza arterială cu artera iliacă externă. Dacă există mai mult de o singură venă renală, venele mici pot fi ligaturate. Dacă două vene renale au același calibru nu se va ligatura una dintre ele din cauza riscului infarctului venos, preferându-se realizarea unui trunchi comun înaintea anastomozării sau recoltării în bloc cu patch de venă cavă inferioară. O venă renală scurtă poate fi prelungită prin patch de vena cavă inferioară.
- Rinichiul recoltat de la donatorul viu poate avea mai multe artere adiționale; în acest caz reconstrucția se realizează *ex vivo*, orificiile arteriale formând un singur trunchi sau o arteră mică ce este anastomozată terminolateral unei artere renale mai mari. Este imperativ ca artera polară inferioară, când există, să fie revascularizată pentru că este o sursă arterială ureterală. Există posibilitatea revascularizării arterei polare inferioare la artera epigastrică, dar în general este de preferat anastomoza acesteia la trunchiul principal al arterei renale, printr-o anastomoză terminolaterală sau ca un trunchi comun. Dacă există o arteră polară superioară, prea mică ca să fie anastomozată în condiții sigure la trunchiul arterei principale, poate fi ligaturată.

- Rinichiul este transportat în slush de gheață până în sala unde se realizează transplantul, și se pregătește un ham dintr-o compresă care îl va susține în momentul anastomozei vasculare.

D. REVASCULARIZAȚIA

Nu există o regulă strictă în ceea ce privește ordinea realizării anastomozelor vasculare. În funcție de poziția rinichiului se va stabili ce anastomoză, arterială sau venoasă se va realiza prima. Dacă artera renală va fi anastomozată termino-lateral, la artera iliacă externă, este de preferat să se realizeze mai întâi anastomoza venoasă.

- Se clampează vena iliacă externă la nivelul venei circumflexe, caudal, la nivelul venei hipogastrice cranial și se practică o incizie longitudinală la acest nivel și se spală cu ser heparinat
- Se secționează artera hipogastrică la nivelul adaptat lungimii și diametrului arterei renale a grefei și se spală bontul liber cu ser heparinat după clamparea cu bulldog.
- Anastomoza venoasă este termino-laterală la nivelul venei iliace externe și se realizează prin sutură continuă cu Prolene 5-0 sau 6-0.
- Artera iliacă internă este anastomozată, de cele mai multe ori, termino-terminal la artera renală folosind sutura continuă cu fir Prolene 6.0 sau 7.0. La copii întreaga anastomoză va fi realizată cu sutură întreruptă pentru a permite expansiunea.
- Anastomoza termino-laterală a arterei renale la artera iliacă externă se realizează de obicei cu patch de aortă, folosind sutură continuă cu Prolene 6.0.
- Se realizează declamparea în ordine a venei și ulterior a arterei renale urmată de momentele de așteptare în care rinichiul se întărește, ajunge la temperatura normală și începe să excrete urină.

E. RECONSTRUCȚIA TRACTULUI URINAR

Tehnica chirurgicală pentru reconstrucția tractului urinar se realizează în funcție de următorii factori:

- Lungimea și poziția ureterului donorului
- Poziția vezicii urinare
- Poziția ureterului receptorului
- Familiarizarea chirurgului cu tehnicile folosite.

Suturile neabsorbabile prezintă riscul formării de calculi, suturile absorbabile au caracteristici convenabile pentru vindecarea adecvată a plăgilor.

Ureterocistoneostomia (implantarea ureterului donatorului în vezica urinară a receptorului), poate fi clasificata ca:

Reconstrucție intravezicală

Reconstrucție extravezicală - Metoda Lich-Gregoir

Acest tip de reimplantare este preferată pentru simplitatea metodei, necesitatea unei disecții minime a detrusorului și prevenția complicațiilor secundare cistotomiei clasice.

Se va secționa detrusorul pe o distanță de aproximativ 3 cm, mergând în profunzime până la nivelul mucoasei. Se practică apoi o disecție laterală față de incizia efectuată, astfel încât să rezulte două lambouri necesare acoperirii ureterului. Vârful ureterului se spatulează și se suturează cu fire separate sau continue 4-0 resorbabile la mucoasa vezicală. Lambourile muscloadventiceale, disecate anterior, se suturează deasupra ureterului cu fire 3-0 resorbabile. Se va acorda o atenție sporită evitării stenozerii ureterului.

Reconstrucție intravezicală - tehnica derivata din tehnica Leadbetter-Politano

Se practica o cistotomie anterioara de 3cm, apoi cu o pensa disectoare se creează un hiatus lateral și superior de orificiul ureteral, cu un diametru corespunzător diametrului ureterului rinichiului transplantat prin care se atrage ureterul în vezica urinară și se ajustează, astfel încât, ținând cont de poziționarea ulterioară a grefei renale ureterul să aibă un traiect rectiliniu, fără kuduri ce ar putea genera obstacole în evacuarea urinei. Porțiunea intravezicală de ureter va avea o lungime de 1-2cm si se va spatula pe o distanta de 5mm. Acest segment ureteral va fi aplicat pe mucoasa vezicală cu 3 fire de Vicryl 4-0. Se adaugă al patrulea fir la vârful "V"-ului rezultat în urma spatulării, astfel încât să prevenim exteriorizarea acestuia prin hiatusul vezical. Se verifică permeabilitatea ureterală cu ajutorul unui cateter Robinson 8 Ch. Închiderea vezicii urinare se face standard în două straturi, cu fire resorbabile.

Ureteropielostomia și ureteroureterostomia sunt indicate în următoarele situații:

- Când aportul sanguin al ureterului transplantat pare a fi compromise.
- Când vezica urinară este dificil de identificat datorită aderențelor pelvine.
- Când vezica nu se destinde suficient pentru o ureteroneocistostomie.

Peretele posterior al pelvisului sau ureterului rinichiului transplantat se anastomozează cu ureterul nativ; o sondă double J se introduce pe ureterul nativ și anastomoza se completează. Ureterul proximal nativ este folosit prin: păstrarea rinichiului nativ in situ și folosirea unei părți laterale a ureterului nativ pentru anastomoză, nefrectomie ipsilaterală și ureterectomie proximală sau ligatura ureterului proximal cu utilizarea ureterului nativ

distal, păstrat in situ. Această tehnică conferă un aport sanguin adecvat ureterului nativ și scoate din discuția diagnosticului diferențial a problemelor post-transplant un rinichi hidronefrotic, obstruat. Tehnica ureteropielostomiei, folosită astăzi în transplantare, utilizează aceleași principii chirurgicale ca cele folosite de Foley și de către Anderson și Hynes, care au elaborat anterior metoda ce constă în suturarea unui ureter spatulat, al primitorului, la porțiunea cea mai de jos a bazinetului renal al donatorului.

O ureteropielostomie este, de obicei, efectuată după o nefrectomie nativă homolaterală, în care ureterul receptorului este reținut ca o structură de sine stătătoare.

Pielovezicostomia se folosește în momentul când ureterul nativ și ureterul transplantat sunt nepotrivite sau devin astfel. Vezica trebuie să ajungă la pelvisul renal fără tensiune, de aceea este necesară o extensie vezicală cu un punct de suspensie pe psoas sau un lambou Boari.

Ureteroenterostomia este folosită la pacienții cu vezică neurologică, în ciuda necesității unui dispozitiv extern de apăsare.

Duplicata pieloureterală. Ureterele duble pot fi anastomozate simplu prin păstrarea în teaca lor comună, și anastomozând marginile lor mediale cu sutură absorbabilă; se mai pot sutura unul deasupra celuilalt cu un singur fir. Aceste uretere pot fi tratate ca unul singur și poate fi realizată orice tehnică de ureteroneocistostomie descrisă mai sus prin simplă sau dublă anastomoză în funcție de condițiile locale.

F. ÎNCHIDEREA PLĂGII

Metodele de închidere a plăgilor diferă, dar cel mai des întâlnit este închiderea în dublu strat - transversul și oblicul intern întâi și apoi oblicul extern - înaintea închiderii pielii. Dacă drenajul este necesar, acesta trebuie să fie un sistem perfect închis și trebuie extras în momentul în care acesta drenează mai puțin de 50 ml/24 ore, pentru a evita o posibilă contaminare infecțioasă.

G. COMPLICAȚII POSTOPERATORII

- **Sângerările/hematoamele**
 - Au o incidență de 0.2-25%.
 - Tratamentul este reprezentat de drenajul percutanat eco- sau tomoghidat sau reintervenție chirurgicală.
 -
- **Trombozele arteriale**
 - Au o prevalență de 0.5-3.5%.

- **Cauze:** eroare de tehnica chirurgicală a anastomozei arteriale; condiții preexistente ce afectează arterele donatorului/receptorului (arterioscleroză); ruptura intimei arteriale la momentul recoltării; episod de rejet acut; compresie externă (hematom/limfocel); status de hipercoagulabilitate; hipotensiune arterială severă; toxicitatea agenților imunosupresori (ciclosporina, sirolimus).
- **Tratament:** arteriotomie cu extragerea trombusului și refacerea anastomozei arteriale; explant; injectare agent trombolitic la nivelul arterei renale a grefonului (în primele 10-14 zile posttransplant).
- - ***Trombozele venoase***
 - Au o prevalență de 0.5-4%.
 - Reprezintă una dintre cele mai importante cauze de pierdere a grefei renale în prima luna posttransplant.
 - Etiologie: eroare de tehnică operatorie; dificultăți intraoperatorii; status de hipercoagulabilitate.
 - Tratament: trombectomie; explant; injectare de agenți trombolitici.
 - ***Stenoza de arteră renală***
 - Are o incidență de 1-25%.
 - Factorie de risc: arterioscleroza sau calibrul mic al arterei renale a donatorului; leziuni de artera iliacă intraoperator, status hipercoagulant
 - Diagnosticul: la evaluare *Doppler* a arterei renale se decelează *peak systolic velocity* (PSV) >200cm/s; confirmarea diagnosticului se face prin arteriografie.
 - Stenozele de artera renală > 50% afectează funcția renală și necesită tratament.
 - Tratament: angioplastie transluminală percutanată/stent sau tratament chirurgical.
 - ***Fistulele arterio-venoase și pseudoanevrismele după biopsia renală***
 - Fistulele arterio-venoase apar după biopsia renală în 1-18% din cazuri; majoritatea sunt asimptomatice și au rezoluție spontană în 1-2 ani. 30% din fistule persistă și devin simptomatice.
 - Simptome: hipertensiune arterială, hematurie, disfuncții de grefă renală.
 - Tratament : embolizare selectivă/supraselectivă; nefrectomie parțială/totală.

- ***Limfocelul posttransplant***

- Apare in 1-26% din cazuri.
- Etiologie: diabet zaharat, tratamentul cu inhibitori de mTOR (Sirolimus), rejetul acut.
- Tratamentul pentru limfocelul de dimensiuni mari si simptomatic:
 - Fenestrație laparoscopică/deschisă.
 - Drenaj percutanat cu rată de succes de 50%.
 - Drenaj aspirativ percutanat cu rata de recurență de 95% și de infecție de 6-17%.
 - Injectare de agenți sclerozanți: etanol, gentamicină,etc.

- ***Fistule urinare***

- Apar în 0-9.3% din cazuri.
- Cauze: necroze ureterale sau dehiscență de implantare ureterovezicală.
- Tratamentul fistulelor de dimensiuni mici și cu debit urinar scăzut este conservator: amplasare de stenturi ureterale, stenturi JJ sau nefrostomii.
- Tratamentul fistulelor urinare de dimensiuni mari sau în caz de eșec al tratamentului conservator este refacerea chirurgicală.

- ***Stenozele ureterale***

- Apar in 0.6-10.5% din cazuri.
- ***Etiologie:***
 - Stenozele ureterale precoc (< 3luni de la transplant) se datorează deficitului de tehnică chirurgicală sau compromiterea vascularizației ureterale.
 - Stenozele tardive (>6luni de la transplant) apar ca urmare a infectiilor, fibrozei, bolii vasculare progresive însoțită sau nu de rejet.
- ***Tratament:***
 - Pentru stenozele limitate <3cm se poate tenta tratamentul endoscopic (ureteroscopie si incizia LASER a stenozei).
 - Stenozele recurente sau cele extinse >3cm necesită reconstrucție chirurgicală: reimplantare ureterală, pielovezicostomia +/- psoas hitch/ Boari flap, ureteroureterostomia (ureter nativ normal).

- ***Hematuria***

- Apare in 1-34% din cazuri.
- Reimplantarea Lich-Gregoir are cea mai mică incidență de apariție a hematuriei.

- Tratament: hemostaza intraoperatorie meticuloasă pentru a evita această complicație, montarea unei sonde uretrovezicale cu trei căi, evacuarea cistoscopică a cheagurilor, fulgurația endoscopică a zonelor hemoragice.

- ***Refluxul vezico-ureteral și pielonefrita acută***

- Refluxul vezico-ureteral apare în 1-86% din cazuri.
- Pielonefrita acută apare în 13% din cazuri.
- Tratament : injectare endoscopică de dextranomer/copolimer de acid hyaluronic sau reimplantare ureterală/ pieloureterostomie.

- ***Litiaza renală***

- Apare în 0.2-1.7% din cazuri.
- Cauze: hiperfiltrare glomerulară, urina alcalină, acidoză tubulară renală, infecții de tract urinar recurente, hipocitraturia, hiperuricemia, hiperparatiroidism terțiar, stenoze ureterale.
- Tratament:
 - Prima linie de tratament: montarea unui stent ureteral JJ sau nefrostomie.
 - ESWL pentru calcul <15mm (în funcție de localizarea calculului).
 - Ureteroscopie antero/retrograde pentru calcul <20mm.
 - Nefrolitotomie percutanată (NLP) pentru calcul >20mm.
 - Calculi de dimensiuni mari, impactați se vor trata chirurgical (anastomoza uretero-ureterala/pielo-ureterala sau reimplantare uretero-vezicală).

- ***Infecții de plagă***

- Apar în 4% din cazuri.
- Factori de risc : vârsta > 60 ani, IMC crescut, anemie, hipoalbuminemie, timp operator crescut (> 200 min).

- ***Hernii postoperatorii***

- Apar în 4% din cazuri.
- Factori de risc: vârsta >60ani obezitatea, diabetul, hematumul postoperator, rețetul, tratamentul cu inhibitori de *mTOR*.

PARTICULARITATILE TRANSPLANTULUI RENAL DE LA COPIL

A. DONORUL PEDIATRIC

Când rinichiul unui copil este folosit pentru un receptor adult sau copil, tehnica chirurgicală este aceeași cu cea descrisă mai sus. Din cauza calibrului mic al vaselor renale, este necesar în general folosirea de patch-uri de aortă și venă cavă. Sutura întreruptă trebuie folosită la cel puțin jumătate din circumferința anastomozei. Când rinichii copilului sunt foarte mici, sunt transplantați en bloc. Pentru transplantul en bloc, ambii rinichi se recoltează cu un segment din aortă și vena cavă. Capetele craniale ale aortei și venei cave sunt suturate, iar capetele caudale sunt anastomozate termino-lateral la vasele iliace. Polii superiori ai rinichilor sunt suturați de părțile laterale ale aortei pentru a preveni torsiunea și kinking-ul pediculilor renali. Ureterele sunt implantate în vezică separat. Altă tehnică folosită este recoltarea unui segment de aortă și venă cavă sub emergența vaselor renale și reanastomoza lor deasupra vaselor renale. Această tehnică permite ca rinichii să fie plasați foarte jos față de vasele iliace, oferind o distanță mică între uretere și vezică.

B. RECEPTORUL PEDIATRIC

Pentru copiii care cântăresc mai mult de 20 kg, procedurile sunt asemănătoare cu cele folosite la adulți. Incizia este prelungită până la rebordul costal. Vasele renale sunt anastomozate termino-lateral cu vasele iliace comune sau cu aorta și vena cavă inferioară. La copiii mici, este preferat abordul transperitoneal. Incizia este mediană xifo-pubiană, iar intrarea în spațiul retroperitoneal se face prin spațiul parietocolic drept. Porțiunea terminală a venei cave inferioare se disecă pe 3-4 cm, ligaturându-se 2-3 vene lombare posterioare. Porțiunea terminală a aortei se disecă până la joncțiunea cu artera iliacă comună dreaptă. Vena renală este anastomozată cu vena cavă termino-lateral cu Prolene 5-0, apoi se anastomozează termino-lateral artera renală la iliaca comună sau aorta terminală cu Prolene 6-0. Colonul ascendent este plasat peste fața anterioară a rinichiului fără fixare, iar ureterul este plasat retroperitoneal, de-a lungul arterei iliace comune și implantat în vezică prin ureteroneocistostomie. Mulți chirurghi efectuează și apendicectomia pentru a evita apendicita postoperatorie sau problemele de diagnostic diferențial a durerilor din fosa iliacă dreaptă pe viitor.

C. CONSIDERAȚII SPECIALE

Rinichii în potcoavă s-au folosit pentru transplantare, fie sub formă de grefare în bloc la un singur receptor, fie după o istmectomie care împarte rinichii pentru transplantare la doi receptori.

8. CONDUITA POST-TRANSPLANT

Evaluarea post-transplant a receptorului presupune monitorizarea, identificarea și managementul complicațiilor apărute, dar și implementarea unor strategii de prevenție. Perioada post-transplant cuprinde etapa precoce (0-3luni), când trebuie realizată prevenția rejetului acut, optimizarea funcției grefei și prevenția infecțiilor oportuniste, și etapa tardivă (> 3 luni) în care managementul se concentrează pe preservarea funcției renale, aderența la medicația imunosupresoare și asupra consecințelor utilizării imunosupresiei (infecții, neoplazii, boală cardiovasculară).

A. TRATAMENTUL IMUNOSUPRESOR

1. General

Este recomandat ca pacientul să fie informat și consultat cu privire la alegerea tratamentului imunosupresor stabilit de către medicul nefrolog (1D).

Tratamentul imunosupresor trebuie divizat în etapa de inducție și menținere. Combinația de medicamente imunosupresoare este recomandat să fie începută anterior sau la momentul procedurii de transplant (1A).

a. Medicația imunosupresoare de inducție

Este recomandat ca schema tratamentului imunosupresor de inducție să includă un agent biologic (1A). În cazul pacienților cu risc imunologic scăzut este recomandată utilizarea de primă linie a unui antagonist de receptor de IL-2 (1B). În cazul pacienților cu risc imunologic ridicat este sugerat să se ia în considerare utilizarea unui agent depletizant de limfocite T (2B).

Factori asociați cu risc imunologic crescut:

- Numărul de mismatch-uri HLA (mai ales -DR)
- Receptor < 20 ani sau în tranziție pediatrie-adulți
- Donator > 60 ani
- Pacienți imunizați
- Incompatibilitate în sistemul ABO
- Pierderea anterioară de grefă din considerente imunologice
- Prezența anticorpilor specifici anti-donor preformați

b. Medicația imunosupresoare de menținere

Este recomandat ca medicația imunosupresoare de menținere să includă un inhibitor de calcineurină, un agent anti-proliferativ și glucocorticoizi (1B). Dintre inhibitorii de calcineurină

este sugerată utilizarea de primă linie a tacrolimusului (2A), iar dintre agenții anti-proliferativi a micofenolatului (2B). Inițierea inhibitorilor de calcineurină este recomandat să se realizeze la momentul efectuării transplantului și nu după reluarea funcției grefei (2C). Pacienții cu intoleranță la tacrolimus sau care dezvoltă reacții adverse pot fi tratați cu alți agenți precum ciclosporină, sirolimus, everolimus sau belatacept (1B).

c. Monitorizarea medicației imunosupresoare

Este recomandat ca după primele 3 luni post-transplant nivelul tacrolinemiei să fie menținut la limita inferioară a țintei terapeutice, la pacienții fără complicații (2C).

Este recomandată măsurarea periodică a nivelului seric al inhibitorilor de calcineurină (1A). În cazul disponibilității, este sugerată monitorizarea nivelului seric al micofenolatului sau al inhibitorilor mTOR (2D). Tacrolinemia este sugerat să se monitorizeze la momentul C_0 (pre-doză- exprimă concentrația plasmatică a tacrolimusului în ultimele 12h de la momentul de la administrarea anterioară)(2C), iar ciclosporinemia poate fi măsurată la momentul C_0 și C_2 (la 2h după administrare) (2D).

Nivelul inhibitorilor de calcineurină ar trebui să fie disponibil în primele 24h de la momentul determinării (2D).

C. MANAGEMENTUL REJETULUI ACUT

1.Diagnostic

Este recomandat ca anterior inițierii tratamentului rejetului acut să fie realizată o biopsie renală cu rog diagnostic și prognostic, dacă această manevră nu prezintă contraindicații și dacă beneficiile depășesc riscurile (1C). Pentru o acuratețe diagnostică cât mai bună se recomandă utilizarea unui ac de biopsie de 16 gauge și extragerea a 2 fragmente, ori de câte ori este posibil (1C). În mod ideal un fragment de biopsie ar trebui să conțină cel puțin 7 glomeruli și 2 artere.

Este sugerată imunofixarea pentru C4d în cazul tuturor biopsiilor de grefă (2C).

Este sugerată evaluarea serologică a anticorpilor anti-HLA specifici anti-donor (2C).

Clasificarea rejetului este recomandat să se facă conform criteriilor Banff (1C), ultima dată revizuite în 2020.

Clasificarea Banff 2019 (revizuită în 2020)

Categoria 1: Biopsie normală sau leziuni nespecifice

Categoria 2: Modificări mediate de anticorpi

Rejet activ mediat de anticorpi (Rejet activ mediat umoral) - toate cele 3 criterii trebuie îndeplinite

1) Dovada histologică a leziunii acute (1 sau mai multe criterii):

- Inflamație microvasculară ($g > 0$ și/sau $ptc > 0$) în absența unei glomerulopatii recurente sau de novo

- Inflamație microvasculară ($g \geq 1$ și $ptc \geq 1$) în prezența rejetului acut mediat celular, a infiltratelor borderline sau ale infecției

- Arterită la nivelul intimei peretelui capilar sau transmural ($v > 0$)

- Microangiopatie trombotică acută în absența altor cauze

- Injurie tubulară acută în absența unei alte cauze cunoscute

2) Dovada recentă a interacțiunii anticorp- endoteliu vascular (1 sau mai multe criterii):

- C4d dispus liniar la nivelul capilarelor peritubulare sau vasa recta medulare (C4d 2 sau C4d 3 în IF / C4d > 0 în IHC)

- Inflamație microvasculară cel puțin moderată ($[g+ptc] \geq 2$) în absența unei glomerulopatii recurente sau de novo

- Inflamație microvasculară moderată ($g \geq 1$ și $ptc \geq 2$) în prezența rejetului acut mediat de limfocite T (rejet acut mediat celular), a infiltratelor borderline sau ale infecției

- Expresie genică crescută a factorilor de transcripție, asociată cu rejetul mediat umoral în țesutul examinat (dacă este bine validată)

3) Dovada serologică a anticorpilor specifici anti-donor (HLA sau non-HLA). Fixarea C4d sau expresia factorilor de transcripție validați (așa cum a fost menționat la criteriul 2) poate să înlocuiască prezența anticorpilor specifici anti-donor. Testarea anticorpilor non-HLA este recomandată alături de cei anti-HLA, ori de câte ori sunt respectate criteriile 1 și 2.

Rejet cronic activ mediat de anticorpi (Rejet cronic activ mediat umoral)- toate cele 3 criterii trebuie îndeplinite

1) Dovada histologică a leziunii cronice (1 sau mai multe criterii)

- Glomerulopatie de transplant ($cg > 0$) în absența microangiopatiei trombotice cronice sau a unei glomerulopatii recurente sau de novo; include modificări în microscopie electronică solitare ($cg1a$)

- Multilamelare severă a membranei bazale a capilarelor peritubulare ($ptcml1$, necesită microscopie electronică)

- Fibroză a intimei arteriale cu debut recent, excluzând alte cauze; prezența leucocitelor la nivelul intimei sclerозate favorizează etiologia mediată de anticorpi, dacă nu a existat un episod anterior de rejet mediat celular

2) Asemănător criteriului 2 de la rejetul acut activ mediat umoral

3) Asemănător criteriului 3 de la rețetul activ mediat umoral. Biopsiile care îndeplinesc criteriul 1, dar nu criteriul 2 ar trebui interpretate ca rețet cronic activ mediat umoral

Rețet cronic inactiv mediat de anticorpi (Rețet cronic inactiv mediat umoral): toate cele 3 criterii trebuie îndeplinite

- 1) $cg > 0$ și/sau ptcml severă (ptcml1)
- 2) Neîntunirea criteriului 2 care atestă interacțiunea recentă anticorp-endoteliu
- 3) Documentarea anterioară a rețetului activ sau cronic mediat umoral și/sau prezența anterioară a anticorpilor specifici anti-donor

C4d pozitiv fără alte dovezi de rețet- toate cele 4 criterii trebuie îndeplinite:

- 1) C4d dispus liniar la nivelul capilarelor peritubulare (C4d 2 sau C4d 3 în IF / C4d > 0 în IHC sau parafină)
- 2) Neîntunirea criteriului 1 pentru rețetul activ acut sau cronic mediat umoral
- 3) Neîntunirea criteriilor moleculare din criteriul 2 pentru rețetul activ acut și cronic mediat umoral
- 4) Absența rețetului activ acut sau cronic mediat celular

Categoria 3: Modificări borderline (suspiciune) pentru rețetul acut mediat de limfocite T (rețetul acut mediat celular)

- Tubulită focală ($t > 0$) cu inflamație interstițială minimă (i1) sau tubulită ușoară (t1) cu inflamație interstițială moderat- severă (i2 sau i3)
- Absența arteritei intinale sau transmurale ($v=0$)

Categoria 4: Rețetul mediat de limfocite T (rețetul mediat celular)

Rețetul acut mediat de limfocite T (rețetul acut mediat celular)

- Gradul IA: inflamație interstițială $> 25\%$ (i2 sau i3) a parenchimului cortical fără scleroză și tubulită modertă (t2) în ≥ 1 tub examinat, excluzând tubii cu atrofie severă
- Gradul IB: : inflamație interstițială $> 25\%$ (i2 sau i3) a parenchimului cortical fără scleroză cu tubulită severă (t3) în ≥ 1 tub examinat, excluzând tubii
- Gradul IIA : arterită intimală ușor-moderată (v1), cu sau fără inflamație interstițială, cu sau fără tubulită
- Gradul IIB: arterită intimală severă (v2), cu sau fără inflamație interstițială, cu sau fără tubulită

- Gradul III: arterită transmurală și/sau necroză fibrinoidă, acompaniată de arterită intimală cu infiltrat inflamator mononuclear, cu sau fără inflamație interstițială și/sau tubulită

Rejet cronic activ mediat de limfocite T (rejet cronic activ mediat celular)

- Gradul IA: inflamație interstițială > 25% din corticala totală (scor ti 2 sau 3) și >25% din parenchimul cortical sclerotic (i-IFTA scor 2 sau 3), cu tubulită moderată (t2 sau t-IFTA2) în ≥1 tub examinat, excluzând tubii cu atrofie severă; trebuie excluse alte cauze de i-IFTA

- Gradul IB: inflamație interstițială > 25% din corticala totală (scor ti 2 sau 3) și >25% din parenchimul cortical sclerotic (i-IFTA scor 2 sau 3), cu tubulită sever (t3 sau t-IFTA3) în ≥1 tub examinat, excluzând tubii cu atrofie severă; trebuie excluse alte cauze de i-IFTA

Gradul II: arteriopatie cronică de grefă (fibroza intimei arteriale, asociată cu infiltrat inflamator mononuclear la nivelul zonei de fibroză și formare de neointimă). Aceasta ar putea fi de asemenea o manifestare a rejetului cronic activ sau cronic inactiv mediat umoral sau a rejetului mixt mediat umoral și celular.

2. Tratament

Rejetul acut celular

Administrarea de glucocorticoizi în pulsterapie este sugerată ca prima linie terapeutică în tratamentul rejetului acut celular (1D). Utilizarea agenților depletizanți de limfocit T este sugerată pentru cazurile de rejet acut celular refractar la tratamentul cu glucocorticoizi sau la al rejetului celular cu leziuni vasculare (Banff II și III) (2C).

Banff IA și IB: Pulsterapie cu metilprednisolon 3-5mg/kg/zi (maxim 500mg/zi), 3 zile consecutiv, în asociere cu augmentarea dozelor de glucocorticoizi orali, a inhibitorului de calcineurină și a micofenolatului. În cazuri selecte Banff IB cu tubulită severă, pulsterapiei cu glucocorticoizi se poate asocia administrarea unei singure doze de globulină anti-timocit (3mg/kg).

Rejetul acut celular glucocorticoid-refractar și clasele Banff II, III: Pulsterapie cu metilprednisolon 3-5mg/kg/zi (maxim 500mg/zi), 3 zile consecutiv, urmat de prednison oral 40mg/zi cu scăzut treptat, împreună cu augmentarea imunosupresiei de menținere.

Pacienții care primesc tratament cu globulină anti-timocit este recomandat să beneficieze de profilaxie pentru pneumocistis, citomegalovirus și herpes simplex virus timp de 3 luni.

Rejetul acut umoral

Este sugerat ca rejetul acut umoral să fie tratat cu unul sau mai multe din următoarele modalități: glucocorticoizi, plasmafereză, imunoglobuline intravenos, anticorpi anti-CD20, bortezomib, agenți depletizanți de limfocite T (2C).

Rejetul acut umoral precoce (< 30 zile post-transplant)

- Anticorpi anti-HLA specifici anti-donor preformați: 6 ședințe de plasmafereză zilnic sau în zi alternă (în funcție de titrul anticorpilor), împreună cu imunoglobuline IV 100mg/kg după fiecare plasmafereză sau 2g/kg 1 singură dată la sfârșitul celor 6 ședințe și glucocorticoizi. Tratament adjuvant: Rituximab, inhibitori ai complementului, splenectomie

Rejetul acut umoral tardiv (> 30 zile post-transplant)

- Anticorpi anti-HLA specifici anti-donor preformați: 4-6 ședințe de plasmafereză zilnic sau în zi alternă (în funcție de titrul anticorpilor), împreună cu imunoglobuline i.v. 100mg/kg după fiecare plasmafereză sau 2g/kg 1 singură dată la sfârșitul celor 6 ședințe și glucocorticoizi. Tratament adjuvant: Rituximab.
- Anticorpi anti-HLA specifici anti-donor de novo: optimizarea tratamentului imunosupresor de menținere, evaluare non-aderență. Tratament adjuvant: plasmafereză, imunoglobuline i.v.

Rejetul acut celular borderline

Este sugerat ca rejetul acut celular borderline să fie tratat în contextul disfuncției acute a grefei (2C). Nu există un consens clar cu privire la utilizarea tipului de medicație. Se pot utiliza glucocorticoizi în pulsterapie, împreună cu augmentarea medicației imunosupresoare de menținere (2D).

D. MANAGEMENTUL INJURIEI CRONICE DE GREFĂ

Injuria cronică a grefei poate avea cauze multiple, imunologice și non-imunologice, iar pe biopsiile de protocol efectuate la 5 ani, incidența acesteia poate atinge > 60%. Deși, biopsiile de protocol pot detecta stadii precoce de afectare, utilizarea rol de rutină nu este dovedită. De aceea, practica uzuală constă în utilizarea markerilor obișnuiți de leziune ai rinichiului: creatinină, proteinurie, hematurie. Tratamentul trebuie direcționat asupra cauzei, cel mai de fiind incriminate toxicitatea la inhibitorii de calcineurină și rejetul cronic umoral.

1. Diagnostic

Este recomandată o abordare proactivă și sistematică pentru identificarea precoce a injuriei grefei și o intervenție terapeutică maximală (1C). Este sugerată monitorizarea funcției renale prin determinarea creatininei la fiecare vizită și evaluarea proteinuriei prin dipstick, ulterior confirmat prin raport albumină/creatinină sau proteină/creatinină urinare (2C).

Este sugerată efectuarea biopsiei de greafă pentru toți pacienții cu disfuncție de greafă a căror cauză este neclară, pentru a putea diagnostica corect și a optimiza tratamentul (2C). În cadrul evaluării histologice este recomandat să se determine de rutină imunofixare pentru C4d (2C). De asemenea, este sugerată determinarea serologică a anticorpilor anti-HLA specifici anti-donor la momentul biopsiei (2C).

Indicații biopsie de greafă

- Creștere persistentă, inexplicabilă a creatininei cu $> 25\%$ din valoarea de bază
- Proteinurie (RAC $> 30\text{mg}/\text{mmol}$) sau hematurie persistentă
- În contextul unei funcții întârziate a grefei
- Funcția grefei nu atinge nivelul optim așteptat după 4-8 săptămâni
- Funcția grefei nu revine la valoarea anterioară după un episod de rejet acut dovedit histologic
-

2. Tratament

a. Toxicitate asociată inhibitorii de calcineurină

În cazul pacienților cu disfuncție cronică de greafă datorată toxicității asociate inhibitorilor de calcineurină dovedită histologic și/sau atrofie tubulară și fibroză interstițială importantă este sugerat să se ia în considerare reducere, oprirea sau înlocuirea inhibitorilor de calcineurină (2C).

În cazul în care se ia în considerare înlocuirea inhibitorilor de calcineurină cu inhibitori ai căii mTOR este sugerat ca acest lucru să se realizeze numai atunci când $\text{RFGe} > 40 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ și proteinuria exprimată ca $\text{RAC} < 30 \text{ mg}/\text{g}$ sau $\text{RPC} < 500 \text{ mg}/\text{g}$. O altă variantă de înlocuire a inhibitorilor de calcinerină poate să constea în utilizarea Belataceptului, în funcție de disponibilitate (2D).

b. Rejet cronic umoral

Este recomandat ca pacienții cu rejet cronic umoral cu anticorpi preformați sau de novo să optimizeze tratamentul imunosupresor de menținere și să fie evaluați pentru non-aderență (1C). Ca tratament adjuvant se pot folosi imunoglobuline i.v.

Tabelul 4. Interpretarea leziunilor histologice Banff și tipul de intervenție practică

Tipul leziunii	Abreviere	Interpretare	Intervenție
Leziuni acute			
Glomerulită	<i>g</i>	Marker al rejetului umoral	Intensificarea imunosupresiei, dacă nu există indice de cronicitate mare
Capilarită peritubulară	<i>ptc</i>	Marker al rejetului umoral	Intensificarea imunosupresiei, dacă nu există indice de cronicitate mare
Arterită intimală	<i>v</i>	Marker al rejetului umoral sau celular	Intensificarea imunosupresiei, dacă nu există indice de cronicitate mare
Tubulită	<i>t</i>	Asociată rejetului celular, dar și infecției virale	Intensificarea imunosupresiei (frecvent glucocorticoizi i.v.)
Inflamație interstițială	<i>i</i>	Asociată rejetului celular, dar și infecției virale	Intensificarea imunosupresiei (frecvent glucocorticoizi i.v.)
Leziuni cronice			
Fibroză interstițială	<i>ci</i>	Marker de leziune cronică	Poate impune reducerea ICN
Atrofie tubulară	<i>ct</i>	Marker de leziune cronică	Poate impune reducerea ICN
Fibroză intimală	<i>cv</i>	Marker de leziune cronică nespecifică	Măsuri de protecție vasculară
Glomerulopatie cronică	<i>cg</i>	Leziune inclusă în diagnsoticul rejetului cronic uromar; se asociază cu prezența anticorpilor anti-HLA DSA	Nu există un tratament specific, dar se practică frecvent augmentarea imunosupresiei
Expansiunea matricei mezangiale	<i>mm</i>	Marker de afectare microvasculară	Interpretat în contextul celorlalte leziuni

Hialinoză arteriolară	<i>ah</i>	Asociată utilizării de ICN, dar și nespecific (diabet,HTA,dislipidemie)	Reducerea sau oprirea ICN
-----------------------	-----------	---	---------------------------

E. MANAGEMENTUL BOLII CARDIOVASCULARE

Managementul afecțiunilor cardiovasculare la pacientul transplantat renal presupune identificarea factorilor de risc modificabili și corecția lor pentru a reduce riscul cardiovascular și tratarea patologiilor cardiovasculare constituite. Cei mai importanți factori de risc cardiovasculari modificabili sunt: hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, dislipidemie, fumat.

1. Modificarea stilului de viață

Pacienții transplantați renal trebuie să primească regulat sfaturi referitoare la menținerea unui stil de viață sănătos sau modificarea stilului de viață (2C).

Este recomandată utilizarea unei diete echilibrate, normo sau hiposodate în funcție de controlul TA, evaluarea regulată a greutatei corporale și în mod ideal menținerea unui IMC ≤ 25 kg/m² (2C), implicare în activități fizice adaptat vârstei și comorbidităților, evitarea fumatului și a drogurilor recreaționale, evitarea utilizării medicației „over the counter” și a preparatelor pe bază de plante (2D).

2. Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială (HTA) este frecventă post-transplant și se asociază cu scăderea supraviețuirii pacientului și al grefei. HTA la pacientul transplantat renal poate fi influențată de o serie de factori care țin de boala cronică de rinichi, intervenția chirurgicală, factori asociați donatorului, receptorului, medicația imunosupresoare, patologiei de greafă.

Evaluare și țintă terapeutică

Este recomandat ca pacienților să li se măsoare tensiunea arterială (TA) la fiecare vizită (1C). Ținta controlului TA la pacienții transplantați renal este recomandată să fie $\leq 130/80$ mmHg (2C). Măsurarea gold-standard a TA se realizează prin monitorizare continuă pe 24h (2D). Măsurarea la domiciliu sau cea ambulatorie printr-o singură determinare trebuie echivalată cu valoarea medie a TA pe 24h obținută după monitorizare continuă (2D). O valoare a TA determinată la o măsurătoare la domiciliu sau ambulatorie de 130/80 mmHg este echivalentul unei valori medii a TA măsurată pe 24h de 125/75 mmHg (2D).

Pacienții cu HTA rezistentă terapeutic trebuie investigați pentru stenoză de arteră renală a grefei (2D).

Tratament

Este recomandată utilizarea blocantelor de canale de calciu dihidropiridinice sau a blocanților de receptor de angiotensină ca primă linie terapeutică (2C). Inhibitorii sistemului renină-angiotensină pot aduce un beneficiu suplimentar în reducerea proteinuriei, dar utilizarea lor trebuie realizată cu atenție în primele 3 luni post-transplant (2C).

3. Diabetul zaharat

Evaluare

Toți pacienții transplantați renal trebuie evaluați prin determinarea glicemiei bazale, efectuării unui test de toleranță la glucoză sau determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) cel puțin săptămânal în prima lună, apoi la fiecare 3 luni în primul an și ulterior anual (1B). Riscul de apariție al diabetului zaharat post-transplant (DZPT) trebuie evaluat de fiecare dată când se intensifică medicația imunosupresoare pre-existentă sau se utilizează medicație nouă cu potențial diabetogen (1B).

Diagnosticul diabetului zaharat post-transplant este recomandat să se realizeze conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății pe baza glicemiei determinate bazal, a testului de toleranță la glucoză sau al hemoglobinei glicozilate (HbA1c) (1C).

Diagnosticul diabetului zaharat post-transplant este sugerat să se evite în perioada imediată post-operator când hiperglicemia este extrem de frecventă și când medicația imunosupresoare nu este stabilă. Un diagnostic formal de diabet poate fi realizat pe baza testului de toleranță la glucoză (test gold standard pentru diagnosticul DZPT) după primele 6 săptămâni post-transplant, în timp ce HbA1c $\geq 6.5\%$ poate reprezenta o alternativă potrivită pentru diagnosticul DZPT, la pacienții clinic stabili, după primele 12 săptămâni post-transplant (1B).

Tratament

Pacienții diagnosticați cu DZPT trebuie informați, instruiți și tratați în colaborare cu un medic specializat în diabet și nutriție (2D).

În perioada precoce post-operator hiperglicemia ≥ 200 mg/dl la două determinări repetate în 24h trebuie atent monitorizată și tratată. Dacă glicemia este cuprinsă între 200-250 mg/dl ar trebui luată în considerare medicația antidiabetică orală. Dacă glicemia este > 250 mg/dl se va lua în considerare administrare de insulinoterapie (1C).

Ținta terapeutică pentru pacienții cu DZPT ar trebui să fie o valoare a HbA1c de ~7%, dar ajustată în funcție de stadiul bolii cronice de rinichi, vârstă, comorbidități, abilitatea de îngrijire personală și preferința pacientului (1B).

Pacienții cu RFG ≥ 30 ml/min/1.73m² și DZPT conformat este recomandat să primească ca tratament antidiabetic de primă linie Metformin (1C). Alte clase de antidiabetice orale care pot fi utilizate în siguranță la pacienții cu DZPT sunt: derivații de sulfoniluree, meglitinidele, inhibitorii de DPP-4, pioglitazonele și analogii de GLP-1. Derivații de sulfoniluree și meglitinidele trebuie utilizate cu atenție mai ales la pacienții cu risc de hipoglicemie. Inhibitorii de SGLT-2 ar putea fi utilizați cu precauție la pacienții cu funcție stabilă a grefei și control glicemic slab, numai după o discuție riguroasă cu medicul specialist diabetolog (2C).

Insulinoterapia este recomandat să se ia în considerare la toți pacienții cu control glicemic inadecvat sau cu hiperglicemie simptomatică (1C).

Toți pacienții cu DZPT ar trebui să primească tratament antidislipidemic bazat pe statine, independent de nivelul seric al colesterolului (2D).

Modificarea medicației imunosupresoare în contextul DZPT trebuie să se bazeze pe o analiză riguroasă în care să primeze beneficiile medicației imunosupresoare în combaterea riscului de rejet (1B). Alegerea medicației imunosupresoare trebuie să țină cont în primul rând de eficiența în prevenirea rejetului (1C). Nu există dovezi care să ateste faptul că modificarea imunosupresiei la pacienții cu hiperglicemie poate avea un rol în managementul DZPT (2B). De asemenea, nu există dovezi la acest moment legate de superioritatea Belatacept-ului față de inhibitorii de calcineurină în reducerea riscului de DZPT (1C).

4. Dislipidemia

Evaluare

Pacienții transplantați este recomandat să beneficieze de evaluarea profilului lipidic (colesterol total, trigliceride, LDL colesterol, HDL colesterol) și monitorizare anuală în dinamică (2C).

Tratament

Pacienții transplantați renal este recomandat să beneficieze de statine. În cazul prezenței hipertrigliceridemie este recomandată modificarea stilului de viață (2c).

Alegerea tipului și a dozei de statină ar trebui trebuie să se realizeze în funcție de medicația imunosupresoare concomitentă. Dozele de simvastatină ≥ 40 mg ar trebui evitate în prezența ciclosporinei și a blocantelor de canale de calciu (2D).

Țintele terapeutice sunt cele din rândul populației generale. Nivelul optim terapeutic pentru LDL colesterol este < 100 mg/dl și al trigliceridelor < 150 mg/dl (2C).

5. Obezitate

Pacienții transplantați au tendința la supraponderalitate/obezitate post-transplant datorită unei diete mai puțin restrictive, îmbunătățirea apetitului alimentar și al utilizării glucocorticoizilor.

Măsurarea greutateii și calcularea indicelui de masă corporală trebuie efectuate la toți pacienții, la fiecare vizită (Not graded).

Toți pacienții supraponderali și obezi trebuie instruiți și introduși într-un program de scădere în greutate bazat în principal pe consiliere dietetică (Not graded).

6. Fumatul

Este recomandat ca fumatul să fie riguros descurajat în rândul pacienților transplantați. Pacienții fumători trebuie consiliați și îndrumați către un program implicat în stoparea fumatului (1B).

7. Boala cardiacă ischemică

Este sugerat ca pacienții cu boală cardiacă ischemică să beneficieze, în funcție de indicație, de tromboliză, revascularizare sau prevenție secundară (blocați ai sistemului-renină-angiotensină-aldosteron, antiagregante-plachetare, statine) (2C).

F. MANAGEMENTUL NEOPLAZIILOR

Pacienții transplantați dezvoltă mai frecvent neoplazii decât populația generală, datorită utilizării de lungă durată a medicației imunosupresoare și al infecțiilor virale mai frecvente asociate risc de malignitate. Riscul relativ pentru cancer este mai mare în rândul pacienților tineri. Prognosticul acestor pacienți transplantați care dezvoltă neoplazii este mai slab decât cel al pacienților din populația generală. Măsurile preventive pot fi adresate screening-ului și minimalizării/modificării imunosupresiei.

1. Screening

Screeningul trebuie să fie similar populație generale pentru cancerul de col uterin, sân, prostată și colon (2C).

Este sugerat ca pacienții să fie instruiți și educați cu privire la riscul de neoplazie, dar și încurajați să raporteze simptomele sau leziuni observate (2D).

Este sugerată o evaluare cutanată bianuală în primii 5 ani post-transplant și anuală după primii 5 ani post-transplant, de către un medic dermatolog (2C).

Este sugerat ca pacienții transplantați, cu ciroză compensată, să efectueze anual o ecografie abdominală și să beneficieze de determinarea alfa feto-proteinei (2C).

2. Cancer cutanat non-melanom

Este recomandat ca toți pacienții transplantați renal să fie educați despre efectele adverse ale expunerii la soare (1C). Este sugerat ca evaluarea pacienților să fie realizată în funcție de riscul individual bazat pe factorii de risc asociați (ten deschis la culoare, expunere semnificativă la soare în perioada copilăriei, istoric de cancer cutanat) (2C).

Este recomandat ca pacienții transplantați renal să fie încurajați să își acopere pielea de lumina directă a soarelui și să utilizeze creme de protecție solară cu factor de protecție ≥ 50 (1D).

Este sugerat ca pacienții să fie încurajați să se auto-examineze și să raporteze leziunile. Auto-examinarea trebuie să fie completată de evaluări bianuale în primii 5 ani și ulterior anuale într-un serviciu specializat (2C).

Este sugerat ca acitretina să fie prescrisă ca și chimioterapic la pacienții cu istoric a ≥ 2 cancere cutanate non-melanom (2B).

3. Imunosupresia în cancer

În cazul pacienților care au dezvoltat neoplazie este sugerat să se reducă nivelul global al imunosupresiei (2C).

În cazul pacienților care au dezvoltat neoplazie de novo este sugerat ca inhibitorii mTOR să fie luați în considerare ca medicație imunosupresoare alternativă (2C).

Inhibitorii mTOR au un efect anti-tumoral specific în sarcomul Kaposi și este sugerat să se ia în considerare trecerea pe acest gen de medicație în cazul acestor pacienți (2C).

G. MANAGEMENTUL BOLII MINERAL OSOASE

1. Evaluare

În perioada imediat următoare post-transplant este recomandată măsurarea calciului și a fosforului, cel puțin săptămânal până la stabilizarea valorilor (1B).

În perioada tardivă post-transplant este rezonabil ca frecvența monitorizării calciului, fosforului și PTH-ului să se realizeze în funcție de anomalii și de rata de progresie a bolii cronice de rinichi. Intervalele propuse sunt (Not graded):

BCR stadiul G1T-GcbT: calciu și fosforul la fiecare 6-12 luni, PTH-ul 1 singură dată apoi în funcție de progresia disfuncției de grefă.

BCR stadiul G4T: calciu și fosfor la fiecare 3-6 luni, PTH-ul la fiecare 6-12 luni.

BCR stadiul G5T: calciu și fosfor la fiecare 1-3 luni, PTH-ul la fiecare 3-6 luni

BCR stadiul G3aT-G5T: măsurarea fosfatazei alcaline anual sau mai frecvent în prezența PTH-ului crescut.

În cazul pacienților cu BCR stadiul G1T-G5T este sugerat să se măsoare nivelul de 25-hidroxi vitamina D (calcidiol), iar monitorizarea să țină cont de valoarea de bază și de intervențiile terapeutice (2C).

În cazul pacienților cu BCR stadiul G1T-G5T și factori de risc pentru osteoporoză este sugerată evaluarea BMD pentru a stabili riscul de fractură (2C).

La pacienții cu BCR stadiul G3aT-G5T în afara dializei nivelul optim al PTH-ului nu este cunoscut (Not graded). Este sugerat ca în cazul creșterii progresive, persistente a PTH-ului peste limita superioară a normalului să se evalueze, ceilalți parametri asociați bolii mineral osoase (calciu, fosfor, fosfatază alkalină, nivel de vitamina D) și potențiali factori influențabili (dietă crescută în fosfați) (2D).

2. Tratament

În cazul pacienților cu BCR stadiul G1T-G5T este sugerat ca deficitul de vitamină D și insuficiența să fie corectate utilizând strategii terapeutice recomandate pentru populația generală (2C).

În cazul pacienților cu RGF > 30ml/min și BMD scăzut în primele 12 luni post-transplant este sugerat să se ia în considerare utilizarea de vitamină D, calcitriol/alfacalcidol și/sau agenți care împiedică resorbția osoasă. În alegerea tratamentului este sugerat să țină cont de stadiul bolii mineral osoase (nivel calciu, fosfor, PTH, fosfatază alkalină, 25-hidroxi vitamina D) (2D). Este rezonabil să fie luată în considerare biopsia osoasă pentru orientarea atitudinii terapeutice (Not graded). Nu există date suficiente pentru a ghida tratamentul după primele 12 luni post-transplant.

La pacienții cu BCR stadiul G3aT-G5T în afara dializei și BMD scăzut este sugerat ca calcitriolul și analogii de vitamina D să nu se utilizeze de rutină (2C). Este rezonabil să fie utilizați pentru pacienții cu BCR stadiul G4T-G5T cu hiperparatiroidism progresiv, sever (2D).

H. MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR HEMATOLOGICE

1. Anemia

Este sugerat ca managementul anemiei să fie realizat în mod similar cu cel pentru pacienții cu boală cronică de rinichi (2D).

2. Policitemia

Policitemia (eritrocitoza) este frecventă post-transplant și se asociază cu morbiditate și mortalitate semnificative, în principal prin creșterea evenimentelor trombotice.

Nivelul hemoglobinei este sugerat să fie evaluat la fiecare vizită (2D).

Tratamentul cu inhibitori de enzimă de conversie sau blocanți ai receptorului de angiotensină este sugerat să fie inițiat la o valoare a hematocritului > 52% în cazul bărbaților și > 49% în cazul femeilor (2D).

Tratamentul cu veneseecție este adresat cazurilor refractare la tratamentul medicamentos (2D).

I. MANAGEMENTUL HIPERURICEMIEI

În cazul pacienților transplantați este sugerat ca tratamentul hiperuricemiei să se realizeze numai atunci când există complicații asociate precum gută, tofi gutoși sau calculi de acid uric (2D).

În tratamentul gutei este sugerată evitarea antiinflamatoarelor non-steroidiene (2D). În episoadele acute de gută este sugerată utilizarea unei cure orale de prednison (2D). De asemenea, colchicina este o opțiune terapeutică în cazul episoadelor acute, dar doza trebuie administrată în concordanță cu funcția grefei și trebuie avută în vedere interacțiunea cu ICN (2D). Este recomandată evitarea allopurinolului la pacienții care primesc azatioprină (1C).

J. MANAGEMENTUL DURERII ASOCIATE UTILIZĂRII INHIBITORILOR DE CALCINEURINĂ

Este recunoscut faptul că ICN pot determina dureri osoase, în special la nivelul oaselor membrelor inferioare. Edemul produs de această clasă de imunosupresoare poate fi demonstrat prin imagistică prin rezonanță magnetică.

Este sugerat ca în cazul pacienților transplantați renal cu dureri osoase refractare la medicația obișnuită, fără potențial nefrototoxic, să se ia în considerare reducerea, înlocuirea sau oprirea tratamentului cu ICN (2D).

Utilizarea blocanților de canale de calciu dihidropiridinice poate aduce beneficii (2D).

K. MANAGEMENTUL INFECȚIILOR

Infecțiile apărute post-transplant reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, fiind considerate a doua cauză de deces la pacientul cu grefă funcțională. Acestea urmează un pattern dependent de timpul de apariție, astfel că infecțiile apărute precoce (în prima lună post-transplant) sunt datorate patogenilor nosocomiali, iar cele tardive (primele 6 luni) sunt datorate germenilor oportuniști (CMV, EBV, virusul BK, VHB, VHC, mycobacterium tuberculosis, pneumocistis) și reflectă gradul de imunosupresie.

1. Infecția cu virusul polioma BK

a. Evaluare

Este sugerat ca la toți pacienții cu transplant renal să beneficieze de screening pentru nefropatia asociată infecției cu virusul BK (2C). Încărcătura virală poate fi evaluată în plasmă (PCR), urină (PCR) sau prin microscopie urinară pentru identificarea *decoy cells*. Pragul de pozitivitate în cazul determinării plasmatice a încărcăturii virale este considerat la > 1000 copii/ml, iar o valoare > 10.000 copii/ml este corelată cu prezența leziunilor histologice asociate nefropatiei BK.

Indicații și frecvența monitorizării pentru nefropatia asociată virusului BK

- lunar în primele 3-6 luni după transplant;
- ulterior la 3 luni până la sfârșitul primului an de la transplant;
- oricând există o creștere inexplicabilă a nivelului seric de creatinină;
- după tratamentul rejetului acut al grefei.

Biopsia grefei renale este sugerat să se realizeze pentru confirmarea diagnosticului atunci când există și alte suspiciuni de diagnostic sau când disfuncția grefei și viremia rămân persistente în ciuda reducerii imunosupresiei. În mod ideal ar trebui extrase 2 fragmente care să conțină zonă medulară a rinichiului (2D).

b. Tratament

Se sugerează reducerea medicației imunosupresoare atunci când viremia BK este mai mare de 10.000 copii/ml (10^7 copii/l) în mod persistent și monitorizarea la 4 săptămâni a încărcăturii virale (2C).

Nu există un tratament specific pentru tratamentul nefropatiei BK la acest moment. Există tratament adjuvant utilizat în diferite studii, dar unele cu rezultate controversate, de aceea nu se recomandă utilizarea lor de rutină: imunoglobuline i.v., leflunomidă, cidofovir, levofloxacină (2D).

Pacienții care și-au o grefă anterior datorită nefropatiei asociate BK nu prezintă contraindicație pentru un alt transplant (2C).

2. Infecția cu citomegalovirus (CMV)

a. Evaluare

Este sugerat să existe disponibilitatea evaluarea stasului serologic și al detectării încărcăturii virale (2D).

Este sugerat ca statusul serologic al primitorului și donatorului la momentul transplantului să fie documentat (2D).

b. Tratament

În profilaxia infecției CMV, este recomandat ca receptorul să primească 3-6 luni post-transplant de tratament cu ganciclovir sau valganciclovir oral (cu excepția cazului în care serologia pentru CMV donatorul și receptorul este negativă) (1B) și timp de 6 săptămâni după tratament cu agenți depletizanți de limfocit T (1C).

La pacienții cu infecție CMV, este sugerată monitorizarea săptămânală a nivelului de ADN viral sau detectarea rapidă pp65 a antigenului viral (2D). Este sugerat ca tratamentul să se efectueze până când nivelului seric al ADN-ului viral sau al antigenului viral este nedetectabil (2D).

În cazul infecției ușoare-moderate cu CMV, este recomandată administrarea orală de valganciclovir sau intravenoasă de ganciclovir (1D).

Pentru tratamentul bolii severe cu CMV se recomandă administrarea intravenoasă a ganciclovirului (1D).

În boala severă, amenințătoare de viață cu CMV sau în cazul bolii persistente în ciuda tratamentului antiviral, este sugerată reducerea medicației imunosupresoare până la remisia infecției (2D).

Pe timpul bolii CMV este sugerată monitorizarea frecventă a funcției renale (2D).

3. Infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) și afectarea limfoproliferativă post-transplant

a. Evaluare

Este recomandat ca toți receptorii și donatorii să fie evaluați serologic și acest lucru să fie documentat la momentul transplantului (1C).

Receptorii cu risc înalt pentru infecția cu EBV (status donator seropozitiv/receptor seronegativ), este sugerat să beneficieze de monitorizare viremiei imediat post-transplant (1 determinare în prima săptămână post-transplant), lunar în primele 6 luni și ulterior la 3 luni

timp de 1 an (2C). De asemenea este sugerat ca pacienții tratați pentru rejet să fie evaluați prin determinarea viremiei (2C).

b. Tratament

Este sugerată scăderea medicației imunosupresoare la pacienții seronegativi pentru EBV cu încărcătură virală în creștere (2C).

În boala EBV, inclusiv în cazul bolilor limfoproliferative post-transplant, se recomandă reducerea sau oprirea medicației imunosupresoare (2C).

4. Infecția cu virusul Herpes Simplex 1/2 (HSV 1/2)

În cazul pacienților transplantați renal și infecție superficială cu HSV 1/2 se recomandă tratament oral antiviral (aciclovir, valaciclovir, famciclovir) până la remiterea leziunilor.

În cazul pacienților transplantați și infecției sistemică cu HSV 1/2 se recomandă tratament intravenos cu aciclovir și reducerea medicației imunosupresoare până la obținerea unui răspuns clinic și apoi continuarea tratamentului oral timp de 14-21 de zile.

În cazul infecției recurente cu HSV 1/2 este sugerată utilizarea unui agent antiviral profilactic.

5. Infecția cu virusul varicelo-zosterian (VZV)

a. Profilaxie

Pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant care au status seronegativ pentru IgG VZV este sugerat să fie vaccinați anterior transplantului (2C).

Este recomandat ca pacienții susceptibili pentru infecție după expunere sau contact cu indivizi cu varicelă/zoster activ să primească profilaxie pentru a preveni infecția primară cu VZV(1C). Tratamentul profilactic constă în administrare de imunoglobuline în primele 96 de ore de la expunere sau aciclovir oral timp de 7-10 zile, în cazul indisponibilității imunoglobulinelor sau al depășirii intervalului de 96 de ore de la expunere.

b. Infecția primară

În infecția primară cu VZV se recomandă tratament intravenos cu aciclovir sau oral cu valaciclovir până când leziunile se vindecă, în asociere cu reducere temporară a medicației imunosupresoare (1C).

În infecția herpes zoster necomplicată se recomandă tratament oral cu aciclovir sau valaciclovir cel puțin până la vindecarea leziunilor (1D).

În infecția diseminată herpes zoster (afectarea a cel puțin două dermatoame), infecția oculară sau herpes-zoster diseminată se recomandă tratament intravenos cu aciclovir și o

reducere temporară a dozelor de medicație imunosupresoare, cel puțin până la vindecarea tuturor leziunilor (1B).

6. Infecția cu virusul hepatic B (VHB)

Este sugerat faptul că pacienții cu infecție VHB poate fi tratați cu orice regim imunosupresor de inducție și menținere (2D).

Este sugerat ca terapia cu interferon să fie evitată la pacienții cu transplant renal și infecție VHB (2C).

Este sugerat ca toți pacienții transplantați renal cu AgHbs pozitiv să primească profilaxie cu tenofovir, entecavir sau lamivudină (2B). Pentru minimizarea dezvoltării potențialei rezistențe la tratament este de preferat utilizarea terapiei cu tenofovir sau entecavir de primă intenție, dar în lipsa acestora se poate utiliza lamivudină (Not graded). Pe parcursul tratamentului antiviral se vor măsura nivelul viremiei (ADN VHB) și nivelul ALT la 3 luni, pentru monitorizarea eficienței și detectarea apariției rezistenței la tratament (Not graded).

La pacienții cu rezistență pentru lamivudină (recădere ADN VHB $>5\log_{10}$ copii/ml) este sugerată utilizarea de adefovir sau tenofovir (2D).

La pacienții cu ciroză hepatică și AgHbs pozitiv ar trebui efectuată ecografie abdominală și dozarea alfa feto-proteinei anual pentru screening-ul carcinomului hepatocelular (Not graded).

Este sugerat ca pacienții transplantați renal cu AgHbs negativ și titru de anticorpi antiHbs < 10 mUI/ml să primească rapel de vaccinare pentru o creștere a titrului ≥ 100 mUI/ml (2D).

7. Infecția cu virus hepatic C (VHC)

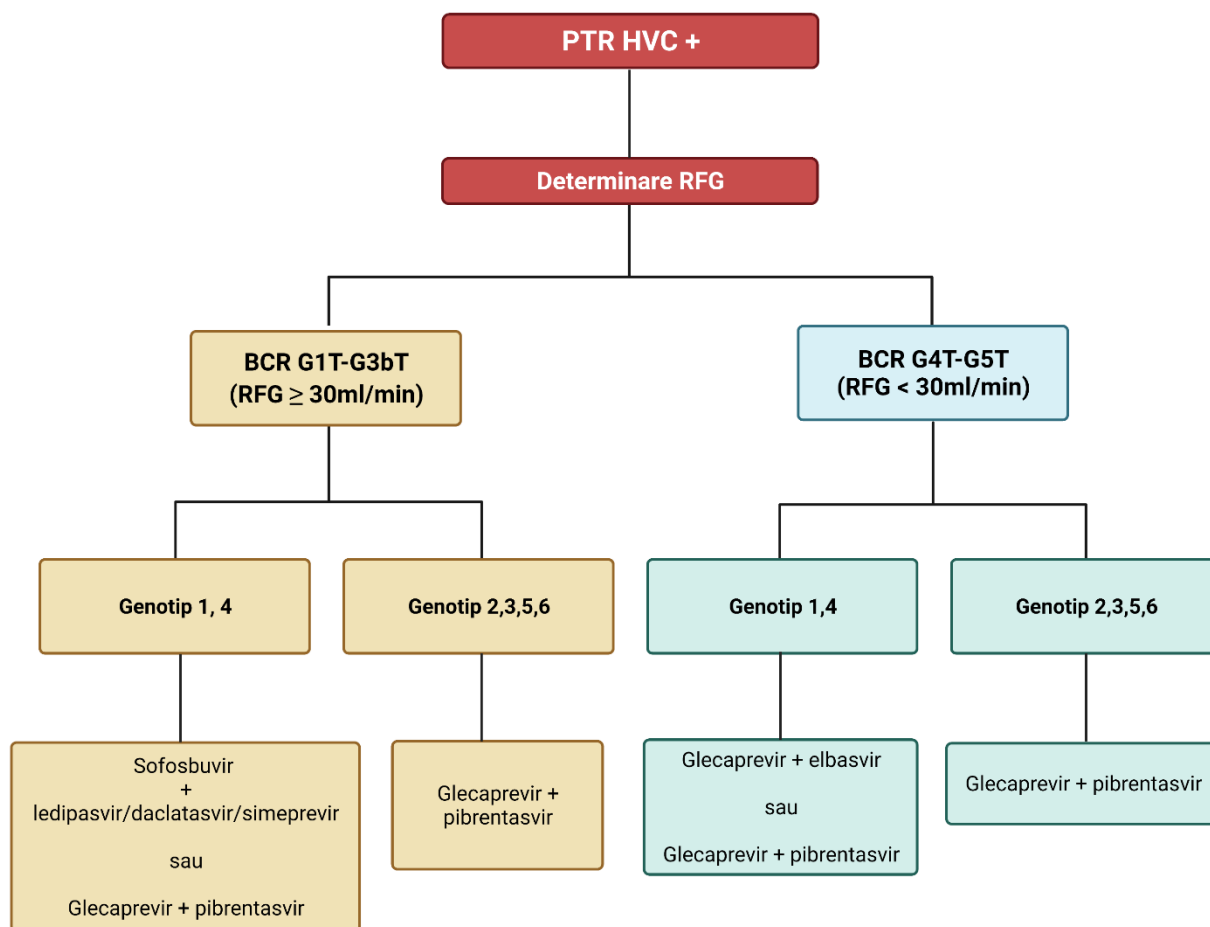
a. Tratamentul infecției

Este recomandat ca toți pacienții transplantați renal cu infecție cu VHC să fie evaluați pentru tratament (1A). Tratamentul infecției VHC trebuie să se realizeze în colaborare cu un medic gastroenterolog/internist/infecționist (Not graded).

Este recomandat tratamentul bazat pe agenți cu acțiune directă (interferon-free) și este recomandată evitarea terapiei bazată pe interferon la pacienții transplantați renal (1A).

Este recomandat ca alegerea regimului terapeutic să țină cont de genotipul viral (inclusiv subtipul), încărcătura virală, tratamentele utilizate anterior, interacțiunile medicamentoase, RFG, stadiul fibrozei hepatice, comorbidități și eligibilitatea pentru un transplant hepatic (1A).

Este recomandată evaluarea interacțiunilor medicamentoase între agenții imunosupresori și agenți antivirali cu acțiune directă (1A). De asemenea, se recomandă monitorizarea nivelului ICN pe parcursul și după finalizarea tratamentului antiviral (1B).



* PTR- pacienți transplantați renal; HVC- hepatită cu virus C; BCR- boală cronică de rinichi; RFG- rată de filtrare glomerulară;

Figura 2. Scheme terapeutice antivirale în rândul pacienților transplantați renal, în funcție de rata de filtrare glomerulară și genotip viral

b. Grefe provenite de la donatori VHC pozitivi

Este recomandat ca toți donatorii să fie evaluați pentru infecția cu VHC (1A).

În cazul transplantului efectuat de la donator cadavru cu infecție VHC este recomandat ca grefa să fie direcționată către un receptor pozitiv VHC (1A).

Donatorii vii înrudiți VHC pozitivi, fără ciroză, pot fi acceptați pentru donare numai după evaluarea gradului de fibroză hepatică, efectuarea tratamentului interferon-free și obținerea statusului de răspuns virusologic susținut (RVS) (Not graded).

c. Tratamentul imunosupresor

Este sugerat faptul că toate regimurile imunosupresoare de inducție și menținere sunt acceptate în cazul pacienților cu infecție VHC (2C).

d. Managementul complicațiilor asociate infecției VHC

Este recomandat ca pacienții cu infecție anterioară cu VHC care au atins statusul de RVS înainte de transplant să fie testați printr-o metodă moleculară la 3 luni post-transplant și la momentul apariției unei disfuncții hepatice (1D).

Pacienții transplantați renal cu infecție VHC trebuie să beneficieze de o monitorizare similară celor cu infecție netransplantați (Not graded).

Pacienții transplantați renal cu infecție VHC ar trebui testați la fiecare 6 luni pentru proteinurie (Not graded). Este sugerat ca pacienții cu proteinurie de novo > 1g/zi sau RPC > 1g/g să beneficieze de biopsie de grefă (2D). Este recomandată evaluarea fragmentului în imunofluorescență și microscopie electronică (2D).

În cazul pacienților transplantați care dezvoltă glomerulopatii asociate infecției VHC este recomandată utilizarea agenților antivirali cu acțiune directă (1D).

8. Infecția HIV

Tratamentul pacienților transplantați renal HIV pozitivi trebuie recomandat de către un medic infecționist și trebuie acordată o atenție deosebită posibilelor interacțiuni medicamentoase și dozelor utilizate (Not graded).

9. Infecția cu pneumocystis jirovecii

a. Profilaxie

Este recomandat ca toți pacienții transplantați renal să primească profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol timp de 3-6 luni post-transplant (1B).

Este recomandat ca toți pacienții transplantați renal să primească profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol timp de 6 săptămâni după tratamentul unui episod de rejet acut (2C).

b. Tratament

Este recomandat ca toți pacienții diagnosticați cu pneumonie cu pneumocystis jirovecii prin PCR din secrețiile bronhice sau prin biopsie să beneficieze de tratament cu doze mari de trimetoprim-sulfametoxazol oral sau intravenos (15-20mg/kg/zi- divizată în 3-4 prize), împreună cu glucocorticoizi și reducerea imunosupresiei (1C). Pacienții cu contraindicație la trimetoprim-sulfametoxazol ar trebui să primească pentamidină intravenos (4mg/kg/zi) (2C).

10. Infecția cu mycobacterium tuberculosis

a. Profilaxie

Este recomandată profilaxia pentru tuberculoză în cazuri selecționate. Este recomandată administrarea de izoniazidă zilnic timp de 6 luni (2C).

b. Tratament

Tratamentul tuberculozei este recomandat să se realizeze conform ghidurilor naționale (2D). Pe perioada tratamentului este recomandată monitorizarea atentă a nivelului de ICN (1C). Se poate lua în considerare înlocuirea rifampicinei cu rifabutină pentru a minimaliza interacțiunea cu ICN (Not graded).

11. Infecțiile candidozice

Este sugerată profilaxia infecției orale și esofagiene cu Candida prin administrarea de nistatină, clotrimazol sau fluconazol oral timp de 1 lună post-transplant și timp de 1 lună după tratament cu globulină anti-timocit (2C).

12. Infecțiile de tract urinar

Este recomandat ca toți pacienții să primească profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol 480 mg/zi timp de 3-6 luni post-transplant (2B).

În cazul pacienților cu pielonefrită de grefă se recomandă internare și administrare de tratament antibiotic i.v. (2C).

L. CONCEPȚIE ȘI CONTRACEPȚIE

1. Genul feminin

Este sugerat ca pacientele transplantate să aștepte 1 an post-transplat și să prezinte funcție renală stabilă la momentul la care se dorește o posibilă concepție (2C). Cuplul trebuie informat cu privire la fertilitate și reproducere (2D).

Este recomandat ca micofenolatul să fie oprit și înlocuit cu azatioprină anterior concepției (1A).

În cazul utilizării inhibitorilor mTOR este sugerată oprirea acestora și înlocuirea anterior concepției (2D).

Sarcina trebuie monitorizată în echipă cu un obstetrician cu experiență în cazul pacienților transplantați (2D).

Este sugerată utilizarea de Aspirină 75mg/zi începând din săptămâna 12 pentru a reduce riscul de apariție al preeclampsiei, cu excepția cazurilor când este contraindicată (2C).

Este sugerat ca pacienta să fie informată cu privire la riscurile și beneficiile legate de alăptare (2D).

Consilierea legată de contracepție trebuie să fie similară ca pentru indivizii din populația generală (2D).

2. Genul masculin

Este recomandat ca pacienții transplantați de gen masculin să fie informați cu privire la potențialul teoretic teratogen al micofenolatului în cazul în care se dorește o concepție (1D). Este sugerat ca în luarea deciziei de înlocuire a micofenolatului cu azatioprină să se evalueze balanța risc-beneficiu (2D).

Este recomandat ca pacienții transplantați de gen masculin să fie informați cu privire la faptul că utilizarea de inhibitori mTOR reduce cantitatea spermei (1C). Pacienții la care se indică tratament cu inhibitori mTOR ar trebui să fie consiliați cu privire la accesarea băncii de spermă. În cazul în care se dorește o concepție este sugerată oprirea și înlocuirea acestor medicamente anterior concepției (2D).

Este sugerat ca pacienții de gen masculin să fie informați și consiliați cu privire la posibilele riscuri legate de disfuncție sexuală post-transplant (2D). Nitrații și sildenafilul pot fi medicamente potențial benefice și sigure în tratamentul disfuncției erectile la pacienții de gen masculin transplantați renal (2D).

MONITORIZARE

1. Frecvența prezentărilor

Este sugerat ca pacienții fără complicații să fie revăzuți regulat post-transplant (2C)

Prima lună: 1 dată pe săptămână

Lunile 2-3: 1 dată la două săptămâni

Lunile 4-6: 1 dată pe lună

Lunile 6-12: 1 dată la 4-6 săptămâni

> 12 luni: la 3-6 luni.

2. Monitorizarea funcției grefei

a. Volumul urinar

Este sugerată măsurarea volumului urinar la fiecare 2h, zilnic până la stabilizarea funcției grefei (2D).

b. Proteinuria

Este sugerată măsurarea proteinuriei 1 singură dată în prima lună, apoi la fiecare 3 luni în primul an și ulterior anual (2C).

c. Creatinina

Este recomandată determinarea creatininei serice zilnic în primele 7 zile post-transplant și la 2-3 zile ulterior până la momentul externării (2C). Apoi săptămânal până la sfârșitul primei luni și la fiecare vizită (vezi frecvența prezentărilor) (2C). Este recomandată estimarea RGF pe baza creatininei, utilizând una din formulele validate pentru adulți (2D).

d. Ecografie abdomino-pelvină

Ecografia grefei este sugerat să se realizeze la fiecare vizită a pacientului după externare și în orice situație de disfuncție de grefă (2C).

9. MANAGEMENTUL PERI-PARTUM AL PACIENTEI CU TRANSPLANT RENAL

Având în vedere posibilele efecte adverse ale medicației imunosupresoare, dar și riscul de complicații materno-fetale, sarcina la pacienta cu transplant renal necesită abordare în echipă multidisciplinară, formată din membrii experimentați în managementul pacientei cu sarcină. Populația de paciente însărcinate cu transplant renal este reprezentată slab în trialuri clinice randomizate sau în studii observaționale pe cohorte mari, fiind limitată în principal de probleme metodologice. Astfel, recomandările sunt în general de nivel scăzut, rolul experienței clinice având un rol esențial.

Coroborând experiența clinică și datele din literatură și din ghidurile europene de practică în boala cronică de rinichi, inclusiv la pacientele cu transplant renal, acest capitol are ca scop optimizarea managementului pacientei cu transplant renal în perioada anterioară concepției, în timpul sarcinii și post-partum.

A. MANAGEMENTUL PACIENTEI CU TRANSPLANT RENAL ANTERIOR CONCEPȚIEI

După transplant, pacientele își pot recăpăta rapid fertilitatea datorită reglării axului hipotalamo-hipofizo-gonadal, astfel încât o potențială sarcină trebuie planificată cu atenție în prezența unei echipe multidisciplinare formată din nefrolog, ginecolog și urolog. Consilierea anterior concepție și înțelegerea potențialelor riscuri au un rol important în decizia informată și asumată a pacienților.

Pacientele necesită consiliere în privința contracepției pentru a înțelege riscurile și beneficiile fiecărei metode contraceptive și pentru a o alege pe cea mai potrivită și eficientă. Dintre metodele contraceptive se pot alege anticoncepționalele orale în doză mică dacă tensiunea arterială este în limite normale sau bine controlată medicamentos. O altă metodă poate fi dispozitivul intrauterin, dar cu mențiunea unui posibil risc mai mare de infecții. De asemenea, opțiunea de ligatură a trompelor uterine ar putea fi luată în considerare.

- Se recomandă ca pacientele cu transplant renal la vârstă reproductivă să fie consiliate în ceea ce privește fertilitatea și contracepția eficientă și sigură până la momentul în care acestea doresc o sarcină. (1D)
- Este recomandată contracepția la pacientele la vârstă reproductivă în primul an de la transplantul renal care au în tratament medicație teratogenă, prezintă glomerulonefrită activă, rejet acut de grefă sau nu își doresc o sarcină. (1D)

- Metodele contraceptive vor fi inițiate imediat post-transplant.
- Ca metode contraceptive sunt sugerate anticoncepționalele orale pe bază de estrogen/progesteron sau doar progesteron sau dispozitivele intrauterine.
- Referirea către un medic ginecolog cu experiență în managementul sarcinilor cu risc înalt este importantă la pacienta cu transplant renal.
- Este sugerat ca pacientele însărcinate și cu transplant renal să fie evaluate de către o echipă multidisciplinară, care include un medic nefrolog și un medic ginecolog. (2D)
- Este recomandat ca pacientele cu transplant renal care își doresc o sarcină să fie avizate în privința riscului crescut de complicații materno-fetale comparativ cu populația generală, precum preeclampsia, restricția de creștere intrauterină, inducerea travaliului și necesitatea de naștere prin cezariană, nașterea prematură și managementul fătului în unitatea de terapie intensivă neonatală. (1C)

2.RISCU COMPLICAȚIILOR MATERNO-FETALE

În general, orice sarcină este o condiție în care pot exista anumite riscuri cu atât mai mult la pacientele cu boală cronică de rinichi sau transplant renal și disfuncție de grefă. În cazul sarcinilor multiple și al celor cu fertilizare asistată, riscul acestor complicații materno-fetale pare a fi mai mare. Sarcina după transplantul renal reprezintă o problemă de dezbatere, cu aspect important bioetic având în vedere că nu există clasificări în ceea ce privește riscurile prezente sau o definiție a unui risc acceptabil la aceste paciente.

Riscul de complicații materne

Preeclampsia apare de 6 ori mai frecvent la pacientele transplantate renal decât în populația generală crescând riscul de naștere prematură, restricție de creștere intrauterină și de pierdere a grefei renale. Rata de pierdere a grefei renale nu este mai mare la pacientele însărcinate, decât dacă sunt asociați factori de risc precum disfuncție renală cu o creatinină înainte de sarcină mai mare de 1,4 mg/dl, hipertensiune arterială sau proteinurie.

De asemenea, riscul de rejet al grefei renale pe timpul sarcinii și în primele 3 luni post-partum este comparabil cu cel al pacientelor transplantate și fără sarcină. Printre factorii de risc ai asociați rejetului se numără rejetul anterior sarcinii, nivelul seric ridicat al creatininei și modificarea nivelului tratamentelor imunosupresoare în timpul sarcinii.

Infecțiile de tract urinar sunt mai frecvente la pacientele cu sarcină și transplant renal, secundar tratamentului imunosupresor, hidronefrozei ușoare post-transplant, refluxului vezico-ureteral și dilatației căilor urinare la pacientele însărcinate.

Nașterea prin cezariană este mai mare de până la 5 ori mai frecventă decât în populația generală. Incidența diabetului gestațional este similară.

Riscul de complicații fetale

Proporția de nou-născuți vii la paciențele cu transplant renal este comparabilă cu cea din populația generală. În ceea ce privește complicațiile fetale, au fost raportate incidențe semnificativ mai mari de naștere prematură comparativ cu populația generală (40-60% vs 5-15%). Acest risc crește proporțional cu gradul de disfuncție renală. De asemenea, la paciențele cu transplant renal, riscul unui nou-născut cu greutate mai mică la naștere este mai mare. Astfel, vârsta gestațională medie a nou-născutului provenit de la o pacientă transplantată renal este de 35,6 săptămâni, iar greutatea medie la naștere 2420 grame. În cazul în care nu sunt administrate medicamente cu potențial teratogen, riscul de malformații nu este mai crescut în cazul femeilor cu transplant renal comparativ cu populația generală, cu excepția afecțiunilor genetice de bază.

În cazul infecției materne primare cu citomegalovirus riscul de transmitere fetală este de 40-50%, infecția congenitală fiind asociată cu surditate, microcefalie, deficit cognitiv și chiar deces perinatal. Infecția maternă cu herpes simplex se poate transmite la nou-născut în timpul nașterii și se asociază cu un risc mare de avort.

- La TA constant > 140/90 mmHg este indicată inițierea medicației antihipertensive, folosind agenți considerați siguri în sarcină, precum alfa-metildopa, hidralazină, labetalol sau nifedipină. (1,3)

- Este sugerat ca terapia antihipertensivă în sarcină să fie oprită atunci când tensiunea arterială este constant sub 110/70 mmHg sau apare hipotensiunea simptomatică. (2D) (3)

- Se recomandă evitarea în tratamentul hipertensiunii arteriale din sarcină a inhibitorilor de enzimă de conversie, antagoniștilor de receptor de angiotensină sau diureticelor. (1B) (3)

- Este indicat ca paciențele să primească în timpul sarcinii o doză mică de aspirină (75 mg) începând din săptămâna 12 pentru a scădea riscul preeclampsiei.

- În caz de suspiciune a rejetului de grefă, se poate efectua în siguranță puncție biopsie renală ghidată ecografic.

- Ca primă linie de tratament pentru rejetul de grefă la paciențele însărcinate se folosesc corticosteroizi în doză mare.

- Infecția urinară asimptomatică trebuie tratată cu antibioterapie permisă timp de 2 săptămâni și ulterior se continuă profilaxia pe timpul sarcinii.

- În caz de infecție maternă cu herpes simplex sunt de preferat tratamentul cu aciclovir și nașterea prin cezariană pentru scăderea riscului de infecție neonatală.

3. CRITERII IDEALE PENTRU CONCEPȚIE LA PACIENTA TRANSPLANTATĂ RENAL

- Rata filtrării glomerulare > 60-90 ml/min
- Absența proteinuriei sau proteinurie minimă (<300-500 mg/24 ore);
- Absența hipertensiunii arteriale sau hipertensiune arterială controlată prin monoterapie și fără leziune secundară de organ;
- Compliantă la tratament, imunosupresie în doză minimă cu medicamente permise în sarcină și oprirea celor cu potențial teratogen, cu cel puțin 6 săptămâni anterior concepției;
- Interval de timp de cel puțin 1 an după transplant;
- Absența unui episod recent de rejet de grefă (minim 6 luni);
- Absența infecțiilor recurente de tract urinar;
- Vârsta tânără (sub 35 de ani), absența obezității sau a diabetului zaharat reprezintă criterii pentru o sarcină cu risc scăzut din punct de vedere obstetrical.

4. IMUNOSUPRESIA ÎN SARCINĂ

Medicamentele imunosupresoare permise în sarcină sunt limitate, astfel încât este important ca pacientele cu transplant renal să fie consiliate în acest sens înainte de concepție. Din cauza riscului imunologic ridicat și al utilizării medicamentelor cu potențial teratogen, în doze mari în perioada precoce post-transplant, momentul optim de concepție este sugerat să fie după primul an post-transplant. Clasic, ținând cont de riscurile mai mari în primii 2 ani de apariție a rejetului acut, disfuncției de grefă sau infecțiilor, sarcina era recomandată a fi luată în discuție după acest interval de timp.

Tabelul 5. Profilul de siguranță al medicației imunosupresoare utilizate în transplantul renal la pacientele cu sarcină. Clasificare conform FDA: A (fără risc la oameni), B (risc evidențiat în studiile pe animale, nu și în cele umane), C (riscul la oameni nu este exclus), D (risc la oameni dovedit), X (contraindicație absolută)

Medicație imunosupresoare	Categorie de risc	Profil de siguranță
Azatioprină	D	Sigur
Ciclosporină/Tacrolimus	C	Sigur
Prednison	B	Sigur
Metilprednisolon	C	Sigur

Micofenolat mofetil	D	De evitat
Sirolimus	C	De evitat
Rituximab, simulect	C, D	Neclar
Eculizumab	NA	Neclar
Ciclofosfamidă	NA	Contraindicat
Leflunomidă	X	Contraindicat

- Este sugerat că sarcina trebuie evitată în primul an post-transplant.
- Terapiile imunosupresoare considerate de obicei sigure în sarcină sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimusul și glucocorticoizii.
- Se recomandă evitarea micofenolatului mofetil, ciclofosfamidei și metotrexatului în sarcină din cauza potențialului teratogen.
- Micofenolatul mofetil prezintă potențial teratogen important, asociind malformații fetale severe și se recomandă întreruperea cu cel puțin 6 săptămâni (chiar 3 luni) înainte de încercarea concepției.
- Se recomandă ca micofenolatul mofetil să fie înlocuit de azatioprină înaintea sarcinii.
- Este sugerat ca inhibitorii căii m-TOR să se întrerupă anterior concepției.
- Se recomandă evitarea administrării de rituximab atunci când există alte opțiuni de tratament, din cauza riscului de depleție fetală de limfocite B.
- Este sugerat că beneficiile eculizumabului utilizat în sarcină pentru leziunea de organ sunt posibil mai mari decât riscurile. (2D)
- În cazul unei sarcini neplanificate, nu există o indicație clară de întrerupere, ci este sugerată o evaluare personalizată.

Dintre terapiile imunosupresoare, micofenolatul mofetil are cel mai important potențial teratogen, fiind raportate risc de avort spontan și malformații fetale severe, de tip cardiovascular, ocular, osos și deficit cognitiv. Astfel, este recomandată înlocuirea cu un medicament imunosupresor considerat sigur în sarcină și anume azatioprina, care s-a dovedit teratogenă pe modele animale, dar nu și în cazul studiilor umane. Riscul de malformații congenitale nu crește dacă tatăl este cel cu transplant renal și urmează terapie imunosupresoare cu micofenolat mofetil.

5. MONITORIZAREA SARCINII, PERIOADA PERI-PARTUM ȘI POST-PARTUM

a. Monitorizarea pe timpul sarcinii

Având în vedere faptul că după transplantul renal sarcina este cu risc înalt, monitorizarea este mai frecventă și depinde de factorii de risc prezenți. Astfel, complicațiile materno-fetale pot fi depistate și tratate precoce, momentul și calea de nașterii fiind planificate din timp.

- Evaluarea nefrologică pe timpul sarcinii la pacientele cu transplant renal trebuie efectuată la 2-4 săptămâni la pacientele cu o funcție renală bună, fără proteinurie și fără hipertensiune arterială, respectiv la 1-2 săptămâni în cazul disfuncției renale, prezenței proteinuriei sau a hipertensiunii arteriale.

- Sunt recomandate ca analize de rutină: creatinină, uree, acid uric, albumină, electroliți (sodiu, potasiu, calciu, fosfor) în ser; examen de urină cu sumar și sediment, urocultură, proteinurie și clearance-ul creatininei în urina colectată pe 24 ore.

- Examenul de urină cu sumar și sediment, dar și urocultura se recomandă a fi recoltate săptămânal la pacientele cu infecții recurente de tract urinar înainte sau în timpul sarcinii.

- Este recomandat ca nivelul seric al terapiei imunosupresoare să se dozeze minim de 2 ori pe lună în primele săptămâni de sarcină și minim 1 dată pe lună ulterior, astfel încât să se ajusteze doza zilnică optimă.

b. Perioada peri-partum și post-partum

Nașterea pe cale vaginală nu reprezintă o contraindicație la pacientele cu transplant renal, însă în cele mai multe cazuri, se alege nașterea prin cezariană. Incizia tegumentară verticală urmată de cea uterină orizontală ar putea avea un risc mai mic de leziune a grefei renale.

- La nou-născuții alăptați de la mamele aflate în tratament cu prednison, azatioprină sau inhibitori de calcineurină este neglijabilă nu este descurajată alăptarea.

- Se recomandă ca alegerea metodei de naștere să țină cont de indicațiile obstetricale și de dorința pacientei.

- Deoarece nașterea prin cezariană se asociază cu un risc crescut de sângerare, complicații chirurgicale, infecții, tromboembolism sau leziune a grefei renale, se recomandă ca aceasta să fie efectuată de cel mai experimentat obstetrician disponibil.

- Consilierea asupra riscurilor și beneficiilor alăptării la pacienta cu transplant renal și tratament imunosupresor este necesară.

- Este permisă alăptarea în cazul pacientelor în tratament cu prednison, azatioprină, ciclosporină, tacrolimus.

- Se va evita alăptarea în cazul pacientelor în tratament cu micofenolat mofetil, sirolimus, everolimus.
- Se recomandă evaluare nefrologică precoce după naștere.
- În prima săptămână post-partum, se recomandă dozarea nivelului seric al imunosupresiei.

10. REFERINȚE

1. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, Rodrigue JR, Segev DL, Sheerin NS, Tinckam KJ, Wong G, Knoll GA. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136. PMID: 32301874.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x. PMID: 19845597.
3. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-7. doi: 10.1093/ndt/gfu216. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25007790.
4. Richard J Baker, Patrick B Mark, Rajan K Patel, Kate K Stevens, Nicholas Palmer. British Transplant Society. Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient (Final Version February 2017, Review Date February 2022); https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/FINAL_PostOperative_Care_Guideline.pdf
5. <https://www.eurotransplant.org/patients/eurotransplant-manual/>
6. United Kingdom Guidelines. British Transplant Society. Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Fourth Edition March 2018; https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf.
7. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, Gallon L, Garvey CA, Guleria S, Li PK, Segev DL, Taler SJ, Tanabe K, Wright L, Zeier MG, Cheung M, Garg AX. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation*. 2017 Aug;101(8S Suppl 1):S1-S109. doi: 10.1097/TP.0000000000001769. PMID: 28742762; PMCID: PMC5540357.
8. Chowdhury, T.A., Wahba, M., Mallik, R., Peracha, J., Patel, D., De, P., Fogarty, D., Frankel, A., Karalliedde, J., Mark, P.B., Montero, R.M., Pokrajac, A., Zac-Varghese, S., Bain, S.C., Dasgupta, I., Banerjee, D., Winocour, P. and Sharif, A. (2021), Association of British Clinical Diabetologists and Renal Association guidelines on the detection and management of diabetes post solid organ transplantation. *Diabet Med*, 38: e14523.

9. Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, Kamar N, Kasiske BL, Lai CL, Morales JM, Patel PR, Pol S, Silva MO, Balk EM, Gordon CE, Earley A, Di M, Martin P. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018 Oct;94(4):663-673. doi: 10.1016/j.kint.2018.06.011. PMID: 30243313.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub 2017 Jun 21. Erratum in: *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):e1. PMID: 30675420; PMCID: PMC6340919.
11. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014 Jun;85(6):1303-9. doi: 10.1038/ki.2014.31. Epub 2014 Feb 19. PMID: 24552851.
12. Foti KE, Wang D, Chang AR, Selvin E, Sarnak MJ, Chang TI, Muntner P, Coresh J. Potential implications of the 2021 KDIGO blood pressure guideline for adults with chronic kidney disease in the United States. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3):686-695. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.019. PMID: 33637204; PMCID: PMC7958922.
13. Cabiddu G, Spotti D, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Gregorini G, Giacchino F, Attini R, Limardo M, Gammara L, Todros T, Piccoli GB; Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions. The Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2018 Oct;31(5):665-681. doi: 10.1007/s40620-018-0499-x. Epub 2018 Jun 14. Erratum in: *J Nephrol.* 2018 Jul 6;; PMID: 29949013; PMCID: PMC6182355.
14. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, Mohamed G, Mukherjee D, Nelson-Piercy C, Webster P, Whybrow R, Bramham K. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019 Oct 31;20(1):401. doi: 10.1186/s12882-019-1560-2. PMID: 31672135; PMCID: PMC6822421.
15. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med.* 2015;43(6):1291-1325. doi:10.1097/CCM.0000000000000958

16. Shapiro R, Brennan DC, Lam AQ. Kidney transplantation in adults: Deceased- and living- donor renal allograft recovery. *UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-deceased-and-living-donor-kidney-allograft-recovery>
17. Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM, et al: Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11:1517-1521
18. Matsuno N, Tashiro J, Uchiyama M, et al: Early graft function in kidney transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Transplant* 2004; 9:21-22
19. Asher J, Navarro A, Watson J, et al: Does donor cardiopulmonary resuscitation time affect outcome in uncontrolled non-heart-beating donor renal transplants? *Transplant Proc* 2005; 37:3264-3265
20. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med* 2015; 373:405.
21. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004; 351:2730.
22. Shapiro R, Simmons RL. Renal transplantation. In: *Atlas of Organ Transplantation*, Starzl TE, Shapiro R, Simmons RL (Eds), Gower Medical Publishing, New York 1992.
23. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/cpg_kidney_transplantation_access_to_waiting_list.pdf
24. <http://transplant.ro/>