



DIAGNOSTIKA- JA RAVIJUHISED

Ettevalmistus neerusiirdamiseks ja ravi siirdamisjärgsel perioodil.

Täiendatud juhised 2010

Koostajad:

Peeter Dmitriev
Ilmoja Madis
Luman Merike
Lõhmus Aleksander
Rosenberg Mai
Västriik Astra

Sissejuhatus.

Käesoleva ravijuhendi eesmärk on uuenduste ja paranduste sisseviimine 2001 aastal väljaantud juhendile neerusiirdamisjärgse patsiendi käsitlemise kohta. Neerusiirdamise ravijuhise uuendusel on arvesse võetud rahvusvahelise KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcome*) töögrupi ravijuhiseid/soovitusi neerusiirikuga patsientide käsitlemise kohta (Kasiske BL et al. “KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary” 2010,77:299-311). Täielik juhendi tekst on kättesaadav KDIGO veebilehel

(http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/TxpGL_publVersion.pdf) ja publitseeritud ajakirjas “*American Journal of Transplantation*” 2009;9(Suppl 3):S1-S157. Neerusiirdamise ravijuhend on mõeldud kasutamiseks arstidele, kes jälgivad ja ravivad neerusiirikuga patsiente – nefroloogidele, transplantoloogidele.

Neerusiirdamisega vahetult seonduvast doonori käsitlemise küsimustest hõlmab ravijuhend vaid elusdoonori käsitlemist. Kadaveerse doonori valik ja tehtavad uuringud ei ole käesolevasse ravijuhisesse lisatud, kuna tänapäeval kasutatakse lisaks neerudele ka teisi doonororganeid ning seetõttu on kogu kadaveerse doonori ettevalmistus olema käsitletud eraldi.

SISUKORD

1. Ettevalmistus neerusiirdamiseks

Näidustused

Vastunäidustused

Neerusiirdamise ooteleht

Eelteade patsiendi neerusiirdamise ootelehele võtmiseks

Retsipiendi üldseisundi hindamise andmed/uuringud neerusiirdamise ootelehe saatelehel

Lisauuringud

Neerusiirdamist ootava patsiendi muutuvad andmed

Desensibilisatsioon

2. Doonori valik

Elusdoonor

Doonori/retsiipiendi sobivuse määramine

3. Varajane siirdamise järgne periood

Induktsioonravi

Algne immuunosupressiivne ravi

Neerusiirdamise tüsistused

Palavik esimesel siirdamisjärgsel kuul

4. Immuunosupressiivne baasravi, äge äratõuge

Baasravi

Äge äratõuge

Humoraalne äratõuge

Tsüklosporiini toksilisuse ja ägeda äratõuke eristamine

5. Neeru siirdamise järgne ravi, jälgimine ja tüsistused

Pikaaegne jälgimine

Infektsioonid

Kasvajad

Südame- ja veresoonekonna haigus

Luuhaigus

Postrenaalsed siiriku puudulikkuse põhjused

Krooniline siiriku kahjustus

6. Kirjandus ja rahvusvaheliste erialaorganisatsioonide neerusiirdamise ravijuhiste viited

7. Lühendid

8. Lisad:

1) Tabel 1. Immuunosupressiivne ravi

2) Tabel 2. Siirdamisjärgne rutiinne patsiendi skriinimine

1. ETTEVALMISTUS NEERUSIIRDAMISEKS

Neerusiirdamise näidustused

- Neerusiirdamine on eelistatavim meeter neeru-asendus-ravi hulgas
- Neerusiirdamine on näidustatud kõigile kroonilise neerupuudulikkuse patsientidele, kellel puuduvad vastunäidustused neerusiirdamiseks.
- Kõigil V staadiumi neerupuudulikkuse patsientidel peab olema kaalutud siirdamise võimalust, kui neil ei ole absoluutset vastunäidustust siirdamiseks.
- Siirdamise teostamine enne dialüüs-ravi alustamist on eelistatud elusdoonori olemasolul ja võimalusel ka lastel ning diabeetikutel kui nende GFR langeb alla 15 ml/min.

Neerusiirdamise vastunäidustused

Absoluutsed

- HIV
- lahendamata pahaloomulise kasvaja olemasolu
- krooniline haigus, mille puhul prognoos elule on vähem kui 1 aasta
- narkomaania
- halvasti kontrollitav psühhoos
- aktiivne süsteemne infektsioon

Suhtelised vastunäidustused

- infektsioon
- koronaartõbi
- aktiivne hepatiit
- peptiline haavand
- ajuvereringe patoloogia
- patsiendi mittesoostumus eelneva raviga

Neerusiirdamise ooteleht

- Ooteleht on siirdamise ootel olevate patsientide andmete kogum, mis on vajalik edukaks transplantatsiooniks. Ootelehel olevate andmete abil on võimalik teha optimaalne valik sobiva retsi-piendi ja olemasoleva doonori vahel
- Patsiendi ootelehele kandmiseks vajalikke uuringud alustatakse peale patsiendi informeeritud nõusoleku andmist ootelehe dokumentidele. Peab olema kaalutud ja täpsustatud elusdoonorilt saadava neeru siirdamise võimalust. Patsient peab aktsepteerima oma vastutuse määra, mis kaasnevad siirdamisjärgse ravimite režiimi ja järelkontrolli tingimusteta täitmisega.
- Pahaloomulise kasvaja radikaalse ravi järgselt on siirdamine võimalik individuaalsetel juhtudel, kui on välistatud kasvaja retsi-diiv ja ravist on möödunud piisav aeg (soovitav aeg radikaalsest ravist kuni siirdamiseni on erinevate kasvajate puhul erinev, tavaliselt 3-5 aastat).
- Siirdamise ootelehe uuringud on suunatud operatsiooni ja immuunosupressiooni riskide hindamiseks, samuti siiriku funktsioneerimise kestvuse hindamiseks parandamaks retsi-piendi elu kvaliteeti.
- Potentsiaalne retsi-pient peab olema informeeritud siirdamiseks ettevalmistusest, neerusiirdamise operatsioonist ja võimalikest ravitulemustest ning tüsistustest:
 - raviga kaasnevatest kõrvaltoimetest ja tüsistustest
 - äratõukereaktsiooni olemusest, selle ravist
 - põhihaiguse võimalikust taastekkest siirikus
 - dialüüs-ravi uuesti alustamise vajadusest seoses siiriku funktsioneerimise lõppemisega aastate jooksul
- Neerusiirdamise ootelehe konsiiliumid toimuvad neerusiirdamise keskkuses sagedusega 1 kord kuus. Konsiiliumil hinnatakse ootelehe dokumentide alusel ja patsiendiga

(patsiendi lähedasega) vestluse käigus retsiptiendi sobivust neerusiirdamiseks ning kinnitatakse ootelehele. Vajadusel tehakse veel lisa ravisoovitusi või määratakse lisauuringuid.

- Vajalik on hea koostöö potentsiaalseid retsiptiente ravivate arstide/osakondade ja siirdamise keskuse vahel, sest ooteleht kuulub vastavalt siirdamise keskuse poolt korraldatud sagedusele regulaarsele korrigeerimisele.
- Neeruhaiged raviva osakonna poolt on oluline alati informeerida siirdamise keskust ootelehel oleva patsiendi ravitüüpide ja infektsioonidest, mis võivad ajutiselt olla vastunäidustusteks siirdamise operatsioonile. Sellisel juhul peab patsient olema ajutiselt kõrvaldatud aktiivselt neerusiirdamise ootelehel (näiteks peritoniidi, mõne muu infektsiooni või kardiovaskulaarsete tüsistuste või muude probleemide tõttu).
- Kuigi patsiendi võtmine neerusiirdamise ootelehele toimub kokkuleppel patsiendi, tema raviarsti(de) ja kirurgidega, langetab siirdamist läbiviiv kirurg koos nefroloogi ja anestezioloogiga vahetult enne operatsiooni lõpliku otsuse patsiendi sobivuse kohta neerusiirdamise operatsiooniks vastavalt momendi üldseisundile ja kliinilis-laboratoorsele uuringutele.
- Neerusiirdamise meeskonna ülesanne on laborit informeerida võimalikest sensitiivsetest juhtumitest

Eelteave patsiendi neerusiirdamise ootelehele võtmiseks:

- perekonnanimi, eesnimi, isikukood
- kontaktandmed (telefon, mobiiltelefon, aadress)
- diagnoos ja tähtsamad andmed ravi kohta (HD, PD, ravimid)
- antropomeetrilised andmed: pikkus, kehakaal, BMI, puusa ja vööümbermõõt
- veregrupp, reesusfaktor
- eelnevate vereülekannete aeg ja arv
- eelnevad neerusiirdamised, muud operatsioonid
- HLA spetsiifilised antikehad.
- HLA tüüp
- B ja C hepatiidi markerid: HBsAg, anti HBc, anti HCV
- CMV antikehad (IgM, IgG) ja muud antikehad: HIV, EBV, HSV, HZV, Toksoplasma
- Süüfilise seroloogia – Treponema pallidum IgM, IgG
- Patsiendi nõusolek neerusiirdamiseks ja kinnitus isikuandmete õigsuse kohta

Retsiptiendi üldseisundi hindamise andmed/uuringud ootelehe saatel

- anamnees
- kahjulikud harjumused
- kliiniline veri, biokeemia (urea, kreatiniin, elektrolüüdid, kaltsium, fosfor, albumiin)
- uriini analüüs (võimalusel), UProt/UCreat
- uriini mikrobioloogiline uuring
- röntgenogramm kopsudest
- gastroskopia
- EKG, ehokardiograafia
- ultraheliuuring kõhukoopa organitest
- erinevate elundüsteemide seisund
- Mehed – PSA üle 50 a.
- Naised – günekoloogiline staatus, PAP, üle 50 a. – mammograafia (kui lähisugulastel esinenud rinnavähk, siis üle 35 eluaasta)
- hammastiku seisund – vajalik ravida kõik põletikulised hambad enne ootelehele võtmist
- Dermatoloogi konsultatsioon vajalik nahamuutuste korral

Lisauuringud

Eesmärgiks on välistada, ravida, korrigeerida vastav patoloogia enne transplantatsiooni.

- **Kardiovaskulaarsüsteem**

- karotiid ja koronaarpatoloogia, aordi-niudearterite aterosklerootiline kahjustuse diagnostika: UH-Doppler uuring veresoontest, aortograafia – vajadusel
- koormuskatse ja koronarograafia, kui anamneesis koronaarhaigus, või diabeetik, või vanus üle 50 a. Näidustuse otsustab kardioloogi individuaalselt

- **Seedesüsteem**

- veritsevate lesioonide või kasvajate diagnostika
- endoskoopilised uuringud vajadusel
- maksabiopsia vajadusel

- **Urogenitaalsüsteem**

- võimalike urotrakti patoloogia selgitamine
- urodünaamiline uuring –vajadusel

Neerusiirdamist ootava patsiendi muutuvad andmed

- kliinilised andmed saadetakse koordinaatorile sagedusega 1 kord aastas
- kehakaal ja pikkus sagedusega 1 korda aastas
- Hepatiidi ja HIV antikehade määramise sagedus: 2 korda aastas
- CMV antikehad CMV negatiivsetel patsientidel sagedusega 2 korda aastas
- HLA spetsiifiliste antikehade määramise sagedus: 4 korda aastas
- HLA spetsiifiliste antikehade määramine verepreparaatide ülekande järgselt: 2, 4, 6, 8, 10, 12 nädalal, edasi 1 kord kuus esimene poolaasta
- HLA spetsiifiliste antikehade määramine siiriku eemaldamise järgselt: 2, 4, 6, 8, 10, 12 nädalal, edasi 1 kord kuus esimene poolaasta ja siis edasi 1 kord aastas, kui patsient ei ole aktiivsel ootelehel või 1 kord kvartalis, kui patsient on võetud aktiivsele ootelehele

Desensibilisatsioon

Desensibilisatsiooni vajadus/kandidaadid (neerusiirdamise retsiptendid, kellel on $PRA > 50\%$) ja protokollid kooskõlastatakse siirdamiskeskusega. Meetoditest on kasutusel üksikmeetodina või kombinatsioon:

- Intravenoosne gammaglobuliinravi (IVIG) madalas (100 mg/kg kohta) doosis kombineerituna ülepäeva plasmafereesiga või kõrges doosis (2 g/kg) 1 kord kuus 4-1 korral.
- Splenektoomia
- Bioloogiline ravi

2. ELUSDOONORI VALIK

Doonori-retsiptendi valikul arvestatakse sobivust ABO süsteemis, ristsobivustesti tulemust HLA süsteemis, vanust, sensibilisatsiooni taset, ooteaega, viroloogilisi markereid.

Elusdoonor

Elusdoonori puhul peab arvestama järgmiste faktoritega

- stress perekonnale
- uuringute risk
- operatsiooni risk
- postoperatiivsed võimalikud tüsistused
- hilisem võimalik hüpertensioon, proteiinuuria
- risk allesjäänud neerule, kroonilise neeruhaiguse teke

Elusdoonori uuringud

- haiguste anamnees
- laboratoorsed uuringud (vereanalüüsid, viirusmarkerid, uriini analüüs, korduvad uriini bakterioloogilised külvid)
- neerufunktsiooni uuringud
- kõhukoopa ultraheli uuring
- EKG
- röntgenogramm kopsudest
- nefroangiograafia

Elusdoonorlust välistavad

- vanus alla 18 eluaasta
- kroonilised haigused: diabeet, krooniline neeruhaigus, neerukivitõbi, krooniline kopsuhaigus, rasvtõbi, psühhiaatriline haigus, südame- ja neerukahjustusega kõrgvererõhktõbi
- tromboosi või trombemboolia anamnees

3. VAHETU SIIRDAMISJÄRGNE PERIOOD

Induktsioonravi

- lisa immuunsupressioon
- võimaldab kaltsineuriini inhibiitorite (CNI) hilisemat ja madalamat doosi

interleukiin-2-retseptori blokaatorid

- daklizumab vahetult enne transplantatsiooni 20 mg ja 4. päeval 20 mg intravenoosselt

polükloonaalsed antilümfotsütaarsed preparaadid

- ATG (Fresenius) 1-5 mg/kg/p intravenoosselt 1- 2 nädala jooksul või 9 mg/kg ühekordselt transplantatsiooni ajal
- lümfoglobuliin (Merieux) 10 mg/kg/p intravenoosselt 1- 2 nädala jooksul
- tümoglobuliin (GENZYME, küüliku antitümotsüütne globuliin) 1–1,5 mg/kg/päevas 2 kuni 9 päeva jooksul pärast neerusiirdamist

Algne immuunosupressiivne ravi (vt Tabel 1)

kaltsineuriini inhibiitorid (CNI)

- takrolimus (momendil ei ole soodusravimite nimekirjas)
- tsüklosporiin A

kortikosteroidid

- metüülprednisoloon

adjunktiivsed preparaadid

- mükofenoolhape
- sirolimus mTOR inhibiitor
- everoliimus mTOR inhibiitor
- asatiopriin

Neerusiirdamise järgsed tüsistused

Prerenaalsed põhjused

- dehüdratatsioon
- hüpotensioon (kardiogeenne, soola kaotus, bakterieemiline)
- arteriaalne (tromboos, emboolia)
- venoosne (tromboos)

Renaalsed põhjused

- äratõukereaktsioon
- äge neerupuudulikkus
- ravimite nefrotoksilisus
- neeruhaiguse retsidiiv
- infektsioon (tsütomegaloviirus , püelonefriit)

Postrenaalsed põhjused

- ureeter (hüüve, niverdus, väline kompressioon, ureeteri nekroos)
- põis (hüübed, neuropaatia)
- ureetra (striktuur, prostatomegalia)
- lümfotseele

Palavik esimesel siirdamisjärgsel kuul

Äratõukereaktsioon

- Diagnoos -transplantaadi suurenemine, oliguuria, kreatiniini tõus , biopsia
- Ravi - metüülprednisoloon, ALG, ATG, OKT-3, MMF, TAC

Haavainfektsioon

- Diagnoos - hellus, valulikkus , funktsiooni langus, külv haavast ja/või dreenidest
- Ravi - drenaaz, antibakteriaalne ravi

Antilümfotsütaarsed preparaadid

- Diagnoos - peavalu, iiveldus, letargia
- Ravi - paratsetamool, antilümfotsütaarse ravi katkestamine

Septitseemia

- Diagnoos - hüpotensioon , verekülv
- Ravi - sondide eemaldamine, antibakteriaalne ravi

Uroinfektsioon

- Diagnoos - düsuuria, uriini analüüs, uriini külv
- Ravi - antibakteriaalne; kateetrite, stentide eemaldamine

Pneumoonia, atelektaasid

- Diagnoos - hingeldus, köha, röntgenogramm, röga külv
- Ravi - antibakteriaalne, füsioteraapia

Tsütomegaloviirus infektsioon

- Diagnoos ja ravi – vt allpool

Peritoniit

- Diagnoos - kõhuseinte pingeline , peritoneaaldialüüsi vedeliku külv
Ravi – peritoneaaldialüüsi kateetri eemaldamine, antibakteriaalne ravi

4. IMMUUNOSUPRESSIIVNE BAASRAVI, ÄGE ÄRATÕUGE

Kestev immuunosupressioon on vältimatu kompenseerimaks doonori ja retsiipiendi geneetilist erinevust ning tolerantsuse kujunemiseks.

Immuunosupressioon peab olema individualiseeritud ja selleks peab arvestama:

- doonoriga seotud faktoreid – vanus, sugu, HLA süsteemi sobivus; elus või kadaverne doonor
- retsiipiendiga seotud faktoreid – vanus, põhihaigus, selle komplikatsioonid, kaasnevad haigused
- retsiipiendi sensibilisatsiooniate – eelnevad vereülekanded, rasedused, transplantatsioonid
- transplantaadi faktoreid – kohene funktsioon, äge puudulikkus
- immuunosupressantide kõrval - ja koosmõjusid ning võimalikke tüsistusi

- muude ravimite näidustusi, vastunäidustusi, tüsistusi ja reaktsiooni seoses immuunosuppressantidega
 - kõikide preparaatide puhul suurenenud infektsiooni ja maligniteedi võimalust
- Äratõukereaktsiooni intensiivsuse hindamiseks on vältimatu transplantaadi biopsia ja histoloogiline uuring.

Baasravi (vt. Tabel 1)

kaltsineuriini inhibiitorid

- takrolimus
- tsüklosporiin A

kortikosteroidid

- prednisoloon, metüülprednisoloon

adjunktiivsed preparaadid

- mükofenoolhape
- sirolimus
- everoliimus (momendil ei ole soodusravimite nimekirjas)
- asatiopriin

Immuunosupressiivsete ravimite vahetamiseks vajalikud kriteeriumid esmavaliku preparaadilt teise valiku preparaatidele:

- **Kaltsineuriini inhibiitorid**

Transplantatsiooni järgse diabeedi teke (üle viia tsüklosporiin A-le)

Mitteaksepteeritavad kõrvaltoimed (üleviimine tsüklosporiin A-le või Sirolimusele)

Tõsise kroonilise transplantaatnefroopia teke (üleminek Sirolimusele)

Maliigse protsessi olemasolu või teke (üleminek Sirolimusele)

- **Adjunktiivsed preparaadid**

Mitteaksepteeritavad kõrvaltoimed (üle viia asatiopriinile või Sirolimusele)

Üleviimisel Sirolimusele katkestatakse ravi kaltsineuriini inhibiitoritega ja vähendatakse mükofenoolhappe doosi minimaalselt 50% või katkestatakse ravi mükofenoolhappega.

Äratõukereaktsiooni ravi

Äratõukereaktsiooni ravis kasutatavate ravimite doosid olenevad kliinilisest leiust ja siiriku morfoloogilisest pildist. Morfoloogilise diagnoosi tegemisel lähtutakse Banffi klassifikatsioonist.

kortikosteroidid

- metüülprednisoloon intravenoosselt 250 mg – 1 g päevas 3 – 5 päeva jooksul

Steroidresistentse äratõukereaktsiooni puhul ning vastavalt histoloogilisele diagnoosile:

antilümfotsütaarsed preparaadid

- ATG 3 – 5 mg/kg/p 1- 2 nädala jooksul, sõltuvalt taluvusest ja kõrvaltoimetest
- lümfoglobuliin 10 mg/kg/p 1 – 2 nädala jooksul
- tümoglobuliin 2,5 mg/kg/p 1-2 nädala jooksul
- OKT-3 1-2 mg/päevas intravenoosselt 1-2 nädala jooksul

Humoraalne äratõuge

Siirdamise järgselt võivad tekkida:

- doonor-spetsiifilised (DS) HLA antikehad,
- mitte–doonor-spetsiifilised (NDS) HLA antikehad
- doonor-spetsiifilised mitte–HLA antikehad
- biopsial: polümorfonukleaaride infiltratsioon peritubularkapillaarides ja immuunohistokeemiliselt C4d positiivsus

Kliiniline jälgimine

- A/k määramise vajadus, hulk ja sagedus määratakse siirdamise keskuse poolt.
- Siirdamise järgne HLA antikehade soovituslik määramine: patsientide vereseerumid kogutakse 0, 7, 14 ja 28 siirdamisjärgsel päeval, edasi 1 kord aastas ning uuritakse vastavalt vajadusele (tüsisistuste tekkimisel)

Humoraalse äratõuke ravi võimalused

- Plasmaferees
- Metüülprednisolooni pulssterapia
- i/v immunoglobuliin (IVIG)
- Thymoglobulin
- Rituximab (anti-CD20)
- takroliimus-sirolimus või tsüklosporiin-mükofenoolhappe kombinatsioonravi juhul, kui äratõukereaktsioon ei taandu steroidravile ja ravile antilümfotsütaarse globuliiniga.

Tsüklosporiini nefrotoksilisuse ja äratõukereaktsiooni eristamine

Nefrotoksilisus

- Diagnoos
Transplantaadi esialgne halb funktsioon, nefrotoksilised ja tsüklosporiiniga sünergistlikud preparaadid, ilmneb 2 nädalat peale transplantatsiooni, normotermia, stabiilne diurees, transplantaat normaalsete mõõtmetega, minimaalne kehakaalu tõus, kreatiniini tõus vähem kui 50 % algtasemest, kaaliumi ja kusihaape tõus, bikarbonaadi ja magneesiumi langus, kõrgenenud tsüklosporiini tase,
- Siiriku biopsial: tubulopaatia (vakuolisatsioon, triipjas nn. *striped* fibroos) arterioloopaatia ja glomerulaarne kahjustus (otsene, kaudne - isheemia).
- Ultraheli muutuseta
- Ravi: tsüklosporiini doosi langetamine või ravi katkestamine ja üleminek Sirolimusele

Äratõukereaktsioon

- Diagnoos
Subfebriliteet, transplantaadi suurenemine, kehakaalu tõus, progresseeruv oliguuria, kreatiniini tõus rohkem kui 50 % algtasemest, biopsial mononukleaarne rakuline infiltratsioon, interstitsiaalne turse, intima põletik, tubulaaratroofia; ultrahelis transplantaadi suurenemine ja langenud diastoolne verevool
- Ravi - vt. äratõukereaktsiooni ravi

5. NEERU SIIRDAMISE JÄRGNE RAVI, JÄLGMINE JA TÛSISTUSED

Neeru siirdamise järgne ravi ja jälgimine

- Neerusiirikuga haiget käsitletakse kaasajal kui kroonilist neeruhaiget, sest aja jooksul siiriku funktsioon langeb ja siis on vaja uuesti rakendada dialüüsravi ning/või võtta patsient uuesti neerusiirdamise ootelehele. Krooniline neeruhaigus jaotatakse 5 staadiumi (vt. ISN KD:IGO Position Statement).
- Neeru siirdamise järgne ravi on meeskonnatöö, kus pt. jälgimises/nõustamises osalevad mitmed spetsialistid: kirurg, nefroloog, kardioloog, endokrinoloog, dietoloog, transplantatsiooni õde, sotsiaaltöötaja, taastusraviarst jt.
- Medikamentoosne ravi. Immuunosupressiivse ravi kõrval omab olulist tähtsust neeru põhihaiguse ravi (nt. diabeedi korral diabeedi kontroll ja ravi jne.), neeruhaiguse progresseerumist pidurdavate ravivõtete kasutamine, õigeaegne infektsioonide ravi, südame- ja veresoonkonna haiguse ravi, lipiidide ainevahetuse häirete ravi, luuhaiguse ning kaltsiumi ja fosfori ainevahetust korrigeeriv ravi.
- Mittemedikamentoosne ravi – taastusravi meetodid, dieet. Vajadusel spetsialistide konsultatsioonid.
- Haiget jälgivad spetsialistid peavad arvestama ka iseseisva probleemiga, kus patsiendi poolset immuunosupressiooni vähendatakse või jäetakse ära ja mis võib tuua kaasa siiriku kaotuse. Seetõttu peab haigetele tegema vastavasisulisi korduvaid koolitusi ja monitoorimine peab olema range.
- Neerusiirikuga haige monitoorimine alates 3-4 kuust kuni 1 aastani toimub üldjuhul sagedusega 3-4 nädalase intervalli tagant ja järgnevatel aastatel 4-12 nädalase intervalli tagant.
- Regulaarse monitoorimise hulka kuulub: immuunosupressantide kontsentratsioon, jääkained, neerufunktsioon (arvuruslik GFR), elektrolüüdid, proteiinuuria (valgu-kreatiniini suhe), siiriku ultraheli, maksafunktsiooni näitajad, lipiidide tase, kardiaalne staatus (vt. Tabel 2).
- Seerumi kreatiniini tõusu korral on vajalik siiriku biopsia. Siiriku biopsia on samuti vajalik, kui siirdamise järgselt esineb hiline neerufunktsiooni taastumine või kui tekib proteiinuuria. Siiriku seisundi hindamiseks ja võimaliku äratõukereaktsiooni välistamiseks on soovitatav protokollbiopsia tegemine siirdamisjärgselt 3. ja 12. kuul või sagedamini (olenevalt siirdamiskeskuse soovitudest).
- Soovitavad on kaltsiumikanali blokaatorid (eelistatult Diltiazem, Verapamiil), mis hoiavad ära ägedat CNI poolt indutseeritud vasokonstriksiooni.
- Neerusiirikuga patsiente tuleb ravida kui kõrge südame- ja veresoonkonna riskiga haigeid: VR väärtused hoida normis (>130/80 mmHg), RAS blokkerid vastavalt näidustustele, hea diabeedi kontroll (H_{gA1c} ~ 6), ravida düs-ja/või hüperlipideemiat (LDL >2,6 mmol/L). Vajadusel lisada 3-hüdroksü-3-metüülglutariül koensüüm A reduktaasi inhibiitorid (statiinid, nt. Pravastatiin 20 mg päevas).

Infektsioonid

- Neeru siirdamise järgsed infektsioonid on sageli seotud immuunosupressiooniga.
- Sagedasemad infektsioonid esimestel nädalatel/kuudel: UTI, haavainfektsioonid, i/v liinidelt lähtunud põletikud, kopsupõletik jt.
- Oportunistlikud infektsioonid tekivad kõige suurema immuunosupressiooni perioodil (vahetu siirdamise järgne periood, äratõuke reaktsioonide ravi ajal), kuid võivad tekkida ka igal ajal: herpes simplex infektsioon (võimalik ennetada acyclovir profülaktikaga), CMV infektsioon.

- Harvem esinevad oportunistlikud infektsioonid: *Pneumocystis carinii*, *Listeria*, *Legionella*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus meningiit*
- Elukondlikult omandatud infektsioonid: gripp, *S. Pneumoniae* pneumoonia, *Chlamydia*, kõhulahtisuse sündroomid, sugulisel teel saadavad infektsioonid.
- Soovitatavad vaksineerimised: Hepatiidid A ja B, leetrid, teetanus, difteeria, pneumokokkhaigus.

CMV infektsioon

- Sagedasem oportunistlik infektsioon neerusiirdamise järgselt
- CMV võib esineda kas: 1) primaarse infektsioonina – CMV negatiivne retsipient saab siiriku CMV positiivselt doonorilt, 2) reinfektsioonina – aktiveerub organismis latentsena püsinud viirus või 3) superinfektsioonina - CMV positiivne retsipient nakatub CMV positiivse doonori läbi viiruse teise tüvega.
- Diagnoos - hingeldus, ülakõhu düskomfort, isutus, leukopeenia, pantsütopeenia, kreatiniini tõus, CMV-DNA positiivsus, pp-65, seroloogia, lisauuringutest: söögitoru biopsia, bronhiaspiratsioon.
- HCMV monitoorimiseks kasutatakse nukleiinhappe avastamise testi (DNA või RNA). Soovitatud skriiningtestide tegemise sagedus 1. aastal: 3 kuu intervalli tagant peale siirdamist.

CMV Ravi:

1) CMV profülaktiline ravi

CMV seronegatiivsetel retsipientidel, kes saavad neeru CMV seropositiivselt doonorilt. Profülaktika suukaudse valgantsükloviiriga algab 10 päeva jooksul pärast transplantatsiooni ning jätkub vähemalt 3 kuud (KDIGO soovitude järgi on profülaktika vajalik kõigil v.a. juhul, kui nii doonor kui retsipient on CMV seronegatiivsed)

CMV seropositiivsed patsiendid, keda ravitakse polü- või monoklonaalsete antikehadega (ALG, ATG, OKT3) induktsioonravi raames või steroidresistentse äratõuke korral. Profülaktika suukaudse valgantsükloviiriga kestab vähemalt 6 nädalat pärast ravi lõppu.

2) Ennetav CMV ravi (kui viiruse seroloogilised testid on positiivsed, kuid viirushaiguse sümptome ei ole tekkinud):

Antiviraalset ravimit (valgantsükloviir) peab manustama kuni CMV-DNA negatiivseks muutumiseni, mille järgselt järelravi veel 1 nädala jooksul.

3) CMV infektsiooni ravi:

1) Raske CMV infektsiooni ravi, kaasa arvatud koeinvasiivse CMV infektsiooni ravi, peaks algama intravenoosse gantsükloviiriga

2) Keskmise raskusega CMV infektsiooni võib ravida nii i/v gantsükloviiri kui suukaudse valgantsükloviiriga

3) Ravi peab kestma kuni CMV-DNA negatiivseks muutumiseni, millele järgneb järelravi veel 1 nädala jooksul

CMV infektsiooni ravimid

Gantsükloviir

Veenisisese gantsükloviiri tavaannus on: 5 mg/kg annustatuna kaks korda päevas. Doosi on vaja kohandada vastavalt glomerulaarsele filtratsioonile.

Valgantsükloviir

Valgantsükloviir annuses 900 mg manustatuna kaks korda päevas on alternatiivne ja samaväärne antiviraalne ravi võrreldes veenisisese gantsükloviiriga.

Valgantsükloviir annuses 900 mg manustatud üks kord päevas on efektiivne CMV profülaktilises ravis.

Doosi on vaja kohandada vastavalt glomerulaarsele filtratsioonile.

Kombinatsioonravi

Antiviraalset ravi alustatakse veenisisesse gantsükloviiriga (2 nädalat) ning säilitusravi (2-6 nädalat) viiakse läbi suukaudse valgantsükloviiriga.

Pneumocystis carinii pneumoonia (PCP) tekib ~ 5% patsientidest kui nad ei saa profülaktikat. PCP on kõrge letaalsusega tõsine haigus. Ravi: TMP-SMX profülaktika 80/400 mg/päevas või 160/800 mg üle päeva, vähemalt 4 kuud. TMP-SMX talumatuse korral on alternatiivseks raviks pentamidini aerosool 300 mg 1 või 2 korda kuus.

PCP ravi: TMP-SMX kõrgetes doosides. Haigetel, kel on PaO₂ of <70 mmHg peab algne ravi olema parenteraalne.

Polyoma viirus (BK) nefropaatia. Diagnoositakse viruuria, vireemia ja neerubiopsia põhjal. Peale siirdamist on eriti esimestel kuudel soovitatav haigete uriini skriinida Polyoma viiruse replikatsiooni osas (vt. Tabel 2). Korduval uriini tsütoloogial leitud infitseeritud uroteelirakkude (“*decoy*“ rakud) esinemine on näidustuseks vireemia uuringuks, mille täpsustamiseks kasutatakse PCR meetodit. Nende uuringute põhjal otsustatakse neerubiopsia tegemise vajadus. Immuunosupressiivse ravi vähendamine ja võimalusel antiviraalne ravi sõltub nimetatud kombineeritud uuringute tulemustest.

Kasvajad

- Peamine põhjus immuunosupressioon. Patsiente teavitatakse kasvajate tekke ohust.
- Sagedasemad: nahavähk ja lümfoomid.
- Primaarne ennetus: päikesekiirgusest hoidumine, kaitsva riituse kandmine, päikesekreemi kasutus.
- Nahavähielsete seisundite kahtlusel või diagnoosimisel tuleb patsient suunata kohe dermatoloogile. Vähikolded peab täielikult eemaldama.
- Sekundaarne ennetus: regulaarne dermatoloogi külastus, toopiliste retinoidide kasutus, immuunosupressiooni vähendamine.
- Kõikidel neerusiirikuga patsientidel on vajalik regulaarne oma neerude UH, sest siirdatute kontingendis on sagedasem neerurakulise vähi esinemine.
- Vähkide skriinimist neerusiirikuga haigete seas peab tegema vastavalt üldpopulatsioonile kehtestatud skriiningujuhiste: üle 50 a meestel 1 kord aastas rektaalne prostata kontroll ja PSA, naistel 1 kord aastas günekoloogiline kontroll ja PAP test, mammograafia, kopsuröntgen
- maliigse protsessi esinemise korral neerusiirdamise eelselt või järgselt patsient võimalusel üle viia Sirolimus ravile.
- B-rakuline lümfoom sageli seotud Epstein-Barr viirusinfektsiooniga, eriti esimesel siirdamisjärgsel aastal. Tabel 2 on toodud skriiningusoovitused.
- EBV seronegatiivsetel retsipientidel on ~95% tõenäosus saada EBV positiivne neer ja seega ka kõrge risk haigestuda EBV infektsiooni. Profülaktika: antiviraalne ravi atsükloviiriga, valatsükloviiriga või gantsükloviiriga, mis kestab vähemalt 3 kuud peale siirdamist.
- EBV infektsiooni korral tuleb alandada immuunosupressiooni: viia patsient ainult medroolravile või alandada CNI doosi vähemalt 50% ja peatada teised immuunosupressandid.
- EBV-positiivse B-rakulise lümfoomi korral tuleb ravida antiviraalsete ravimitega vähemalt 1 kuu (või vastavalt EBV replikatsioonile, kui see on kättesaadav).

Südame- ja veresoonkonna haigus

- Neerusiirdamise järgne südame- ja veresoonkonna haigus (SVH) on sage, on peamine surmapõhjus. Seetõttu varajane diagnoos ja ravi olulised
- Riskitegurid: siirdamise eelne SVH olemasolu, kõrge vererõhk (VR), siiriku düsfunktsioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine, immuunosupressiivne ravi.
- SVH diagnoosimine ja ravi peab olema enne siirdamist tehtud.
- Kõrge VR ravi peab olema haigetel regulaarselt jälgitud ja ravitud. Soovitavad antihüpertensiivse ravi eesmärgid on siirdatud haigetel proteiinuuriaga <130/85 mmHg ja ilma proteiinuuriata <125/75 mmHg. Proteiinuuriaga haigetel peab võimalusel kasutama anti-proteiinuurilisi preparaate (RAS blokkerid).
- Diferentsiaaldiagnostiliselt peab kõrge VR haigetel olema välistatud teisted põhjused: nt neeruarteri stenoos vm.

Luuhaigus

- Kõik neerusiirikuga haiged peavad olema skriinitud luuhaiguse osas: renalse osteodüstroofia anamnees, luumurdude anamnees, mineraalide ja PTH plasma kontsentratsioonid, vajadusel luutiheduse uuringud.
- Glükokortikoide peaks annustama minimaalses doosis
- Luuhaigust ennetav ravi hulka kuulub ka küllaldane kaltsiumi kasutus, suguhormoonide ja tiasiid-diureetikumide kasutamine. Bifosonaatide kasutust individuaalsetel juhtudel kaaluda.
- Tertsiaalse hüperparatüreoidismi osas jälgimine alates 1 aasta peale siirdamist
- Haigetel, kel on GFR <50 ml/min tuleb kasutada ureemilise osteodüstroofia ennetamise võtteid.

Siirdamisjärgne diabeet

- Siirdamisjärgse diabeedi skriinimiseks on vaja määrata regulaarselt veresuhkrut ja 1 kord aastas HbA1c (vt. Tabel 2).
- Ravi eesmärk: normoglükeemia saavutamine.
- Immuunosupressiivse ravi kohaldamine

Postrenaalsed siiriku puudulikkuse põhjused

- ureeteri stenoos
- vesiko-ureteraalne refluks
- väline kompressioon lümfotseelest
- neurogeenne põis
- prostata hüpertroofia
- ureetra stenoos

Kroonilise siiriku kahjustuse põhjused

- Immunoloogilised:
 - korduvalt ägeda äratõuke episoodid, subkliiniline äratõuge
 - HLA sobivus
 - doonori spetsiifilised a/k
- Mitteimmunoloogilised:
 - isheemia/reperfusiooni kahjustus ja/või hilinevad funktsioon
 - hüpertensioon, glomerulaarne hüperfiltratsioon ja hüpertroofia
 - “*de novo*” haigus transplantaadis
 - CyA toksilisus
 - muud: hüperlipideemia, viirusinfektsioonid (HCMV, Polyoma)
 - doonori ja retsiipiendi vanus, sugu

6. RAHVUSVAHELISTE ORGANISATSIOONIDE NEERUSIIRDAMISE RAVIJUHISTE VIITED

- Maailma Nefroloogia Ühingu ravijuhised: ISN KD:IGO Position Statement

The ISN Clinical Practice Guidelines Committee's (CPGC) Position Statement on the Definition and Classification of Chronic Kidney Disease issued by Kidney Disease: Improvement of Global Outcomes (KD:IGO).

<http://www.nature.com/isn/education/guidelines/>

<http://www.kdigo.org/>

- Euroopa Neeruhaiguste ning Dialüüsi ja Transplantatsiooni Ühingu (ERA-EDTA) neerusiirdamise ravijuhised:

European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation

(Part 1): Recipient Eval, Donor Eval, 1st year post transplant follow up

http://ndt.oxfordjournals.org/content/vol15/suppl_7/

(Part 2): Long term management of recipients

http://ndt.oxfordjournals.org/content/vol17/suppl_4/

- Inglismaa transplantatsiooni Ühingu ravijuhised:

British Transplantation Society juhendid:

<http://www.bts.org.uk/standards.htm>

- Doonorlusega seotud Euroopa ühingute ravijuhendid:

Eurotransplant: <http://www.eurotransplant.nl/>

Scandtransplant: <http://www.scandiatransplant.org/>

- Kanada Transplantatsioon i Ühingu ravijuhendid:

Canadian Society of Transplantation: consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation:

<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/10/S1>

- USA Neeru Ühingu ravijuhendid:

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI™)

<http://www.kidney.org/Professionals/kdoqi/>

7. Lühendid

Anti HBc	– Hepatitis B core Antibodies
ATG	- anti thymocyte globulin
AUC	- plasma concentration-time curve
BMI	- body mass index
CD	- cluster differentiation
CNI	- calcineurin inhibitors
GFR	- glomerular filtration rate
EBV	- Epstein-Barr virus
CMV	- cytomegalovirus
HBV	- hepatitis B virus
HBsAg	– Hepatitis B surface Antigen
HCV	- hepatitis C virus
HD	-hemodialüüs
HIV	- human immunodeficiency virus
HLA	- Human Leukocyte Antigen
HSV	- herpes simplex virus
HZV	- herpes zoster virus
IVIG	- i/v immunoglobuliin
LDL	- low density lipoprotein
MHC	– major histocompatibility complex e. geenide klaster, mis vastutab rakkude pinnale nn. koosobivusantigeenide MHC I ja MHC II sünteesi eest. T-lümfotsüüdid tunnevad antigeeni ära vaid seostununa kas MHC I või MHC II molekulidega.
MMF	- mycophenolate mofetil
MP	- metüülprednisoloon
PD	- peritoneaaldialüüs
PRA	- Panel Reactive Antibodies
PSA	- prostata spetsiifiline antikeha
RAS	- renin-angiotensiin süsteem
SVH	- südame- ja veresoonekonna haigus
VR	- vererõhk
UH	- ultraheli
UTI	- urotrakti infektsioon

Tabel 1. IMMUNOSUPRESSIIVNE RAVI

RAVIMIKLASS	TOIMEAINE (RAVIM)	PÄEVADOOS	VERENIVOO	KÕRVALTOIME
Kaltsineerini inhibitorid	Esmavalik – takrolimus (momenidi ei ole soodusravimite nimekirjas) <u>Esmavaliku tingimused:</u> -lõrduvõrdamine -kõrge immunoloogiline risk PKA > 20% -silevõimise tsüklosporiinilt pärast steroidresistentsu ägeda rütmilise ravi Müokardi infarkti või müokardi revaskulariseeriva protseduuri järgselt	0-90 POP 0,1mg/kg/päevas 1 kord päevas po >90 POP 0,065-0,12 mg/kg/päevas	5-15ng/ml 3-7ng/ml	Neurotoksilisus, treemor, diabeet, hüpertensioon, nefrotoksilisus, seedetraktihäired, hüperlipideemia
	tsüklosporiin A	0-30 POP 6-8mg/kg/päevas jagatuna 2 annuseks po >30 POP <5 mg/kg/päevas jagatuna 2 annuseks po	parandatud: 200-300 ng/ml Co: 80-150 ng/ml	Nefrotoksilisus,kolestaas,hirsutism, igemete hüperplasia, neurotoksilisus, lipiidide anevehetuse häire, diabeet
Korükosteroidid	Metüülprednisoloon Prednisoloon Esmavalikut ei ole	0 POP 250 mg-1000 mg i/v 1-2 POP: 250 mg i/v (metüülprednisoloon) 3-30 POP 60-8 mg/p po 31-90 POP 4-10 mg/p po >90 POP4-5mg/p või lõpetada		Peptiline haavand, glükoositaleransushäire, steroiddiabeet, akne, osteoporoos, luumekroos,hüperlipideemia glaukoom, katarakt, hüpertensioon, psühhos
Adjunktivsed preparaadid	Esmavalik- mikofenoolhape	2000-3000 mg/päevas po (Cellcept) jagatuna 2 annuseks 1440-2160mg/päevas po (Myfortic) jagatuna 2 annuseks	2-6 ng/ml 2-6 ng/ml	Seedetrakti toksilisus, aneemia, leukopeemia
	Siroliimus Everoliimus (momenidi ei ole soodusravimite nimekirjas)	1.päev 6 mg /p po ≥2.päev 2-5 mg/p po 1,5 mg/päevas po Jagatuna 2 annuseks	6-12 ng/ml 3-8 ng/ml	Trombotsütopeenia, aneemia, hipokaleemia, kuseteede infektsioon, hüperlipideemia, hümfoteele, hepatoksilisus
	Asatiopriin	1-2 mg/kg/p po		Müelotoksilisus, hepatoksilisus

*POP – neerusiirdamise postop päev. Maksimum päevadoosiks on kõigide toimeainete päevadoosis märgitud suurim võimalik doos

Table 2: Neerusiirdamise järgne rutiinne patsiendi skriining

Testid	1 nädal	1 kuu	2-3 kuu	4-6 kuu	7-12 kuu	> 12 kuu
Kreatiniin	Iga päev	2-3 x/näd	Iga nädal	2 nädala tagant	Iga kuu	Iga 2-3 kuu tagant
Proteinuuria	1 x/kuus	1 x/kuus	1 x 3 kuu tagant	1 x 3 kuu tagant	1 x 3 kuu tagant	1 x/aastas
Täisveri	Iga päev	2-3 x/näd	Iga nädal	Iga kuu	Iga kuu	1 x/aastas
Diabeet	1 x/näd	1 x/näd	1 x 3 kuu tagant	1 x 3 kuu tagant	1 x 3 kuu tagant	1 x/aastas
Lipiidid	-	-	1 kord	-	-	1 x/aastas
Suitsetamine	-	Enne haiglast lahkumist	-	-	-	1 x/aastas
BKV NAT	1 x/kuus	1 x/kuus	1 x/kuus	1 x 3 kuu tagant	1 x 3 kuu tagant	-
EBV NAT	1 x/kuus	1 x/kuus	1 x/kuus	1 x 3 kuu tagant	1 x 3 kuu tagant	-
Vererõhk, pulss, pikkus, kehakaal	Igal visiidil	Igal visiidil	Igal visiidil	Igal visiidil	Igal visiidil	Igal visiidil

BKV: BK polyoma virus.

EBV: Epstein-Barr virus.

NAT: nucleic acid testing.

Kreatiniin: Seerumi kreatiniin

Proteinuuria: uriini tootmine valk ja/või uriini albumiin.

Täisveri: valgeverer valem, hemoglobiin ja trombotsüüdid.

Diabeedi skriining: tühjakõhu glükoos, glükoosi tolerantsus test või HbA1c.

Lipiidid: tühjakõhu kolesterool, LDL, HDL ja triglütseriidid.

BKV skriining plasma NAT uuringut kasutades.

EBV skriining plasma NAT uuringut kasutades haigetel, kel pole olnud EBV antikehasid enne siirdamist.