

Rizikové faktory selhání transplantované ledviny u dětí v Evropě

Coens F, Knops N, Tieken I, et al.; CERTAIN Registry. Time-Varying Determinants of Graft Failure in Pediatric Kidney Transplantation in Europe.

Clin J Am Soc Nephrol 2024;19:345–354.

KLÍČOVÁ SLOVA: děti – rizikové faktory – selhání štěpu – transplantace ledviny

Transplantace ledviny (TxL) u dětí představuje optimální léčbu terminálního stadia chronického onemocnění ledvin. Většina dětí s TxL potřebuje během života vzhledem k selhání štěpu následné retransplantace. Tyto jsou spojeny s významnou medicínskou, psychologickou i socioekonomickou zátěží. Navíc riziko selhání štěpu po druhé a další TxL je vyšší v porovnání s rizikem po první TxL.¹ Mezi známé rizikové faktory selhání štěpu patří neživé dárce, věk dárce nižší než pět let, nízká shoda v HLA antigenech mezi dárce a příjemcem a dlouhá doba studené ischemie. Cílem studie bylo identifikovat rizikové faktory selhání štěpu u pacientů po první TxL v rámci evropské sítě Eurotransplant, jež sdružuje populaci Rakouska, Belgie, Chorvatska, Německa, Maďarska, Lucemburska, Nizozemska a Slovinska.

Jednalo se o retrospektivní longitudinální studii využívající anonymizovaná data z registru Eurotransplant. Zahrnuti byli příjemci první transplantované ledviny v období mezi lety 1990 a 2020. Analyzované parametry příjemce byly: věk, pohlaví, země původu, datum transplantace, doba a typ dialýzy před transplantací, panel reaktivních protilátek (PRA), primární onemocnění ledvin, datum selhání štěpu, datum poslední ambulantní kontroly, případně datum selhání štěpu či úmrtí. Dále se sbíraly údaje o typu dárce (živé/od zemřelého dárce), věku, pohlaví dárce a o množství neshod v antigenech HLA systému.

Selhání štěpu bylo definováno jako datum potřeby dialyzační léčby či preemptivní TxL. Sledovaly se rekurence následujících onemocnění: fokálně segmentální glomeruloskleróza, membranoproliferativní glomerulonefritida, membranózní nefropatie, rapidně progredující glomerulonefritida bez systémového onemocnění a hemolyticko-uremický syndrom.

Do studie bylo zařazeno 4 528 dětí po první TxL (3 079 od neživého dárce, 1 449 od živého dárce). Medián

doby sledování činil 85,5 měsíce. U 1 638 pacientů došlo k selhání štěpu a 168 dětí zemřelo s funkčním štěpem. Medián doby k selhání štěpu dosahoval 91 měsíců. Pravděpodobnost selhání štěpu do pěti let po transplantaci poklesla mezi lety 2011–2020 z 10 % na 4 %. Riziko selhání štěpu pokleslo v období mezi lety 1990–2020 pětikrát. Obecně bylo riziko selhání štěpu nejvyšší první měsíc po transplantaci, poté klesalo po dobu jednoho roku po transplantaci a následně znovu postupně stoupalo v čase. V prvních dvou letech po TxL byli rizikovými faktory selhání štěpu neživí dárce mladší 12 let a starší 46 let, přítomnost potenciálně rekurentního onemocnění ledvin příjemce a PRA > 10 %. Věk neživého dárce vyšší než 46 let byl asociován s vyšším rizikem selhání štěpu trvale po dobu sledování. Vyšší míra neshod v HLA antigenech^{2–4} byla asociována s vyšším rizikem selhání štěpu u příjemců ledviny od neživého dárce. Počet neshod⁵ byl asociován obecně se zvýšeným rizikem selhání Tx ledviny v období 2–12 let po transplantaci. Vyšší věk příjemce byl spojen s vyšším rizikem selhání štěpu. Například pět let po transplantaci měl šestiletý pacient o 38 % nižší riziko a 15letý pacient o 55 % vyšší riziko selhání štěpu ve srovnání s 11letým příjemcem ledviny. Potenciální rekurence základního onemocnění byla asociována s vyšším rizikem selhání štěpu po dobu 4,5 roku po TxL. V prvních pěti letech po transplantaci byla také významným rizikovým faktorem selhání štěpu doba dialyzační léčby. Asociace mezi živým dárce a nižším rizikem selhání štěpu byla nejsilnější v prvních měsících po transplantaci, v průběhu času byla tato závislost slabší, ve 12 letech po transplantaci již rozdíl nebyl statisticky významný. Nebyla nalezena asociace mezi věkem živého dárce a selháním štěpu. Mezi hlavní klady studie patří velikost mezinárodní kohorty a doba sledování pacientů.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Jakub Zieg, Ph.D.

Tato studie analyzuje jednu z největších evropských pediatrických kohort s transplantovanou ledvinou. V souladu s výsledky pediatrických registrů je patrné významně zlepšené přežívání transplantovaných ledvin u dětských příjemců v letech 1990 až 2020. Je tomu tak nepochybně díky modernějším lékům a pokrokům v chirurgických technikách. Studie potvrdila jasnou výhodu živého dárceství v porovnání s neživým dárcestvím, rozdíl byl statisticky významný po dobu 12 let po transplantaci. Nejčastější příčinou selhání štěpu v prvních měsících po TxL byly chirurgické komplikace, což je jasným důvodem pro to, aby obzvláště náročnější výkony (např. u malých příjemců) byly prováděny centralizovaně ve větších pediatrických transplantacních centrech. Zajímavým závěrem studie je, že benefit živého dárceství je nejvýznamnější v prvních měsících po TxL, postupem času jeho významnost klesá a stává se statisticky nevýznamným 12 let po provedené TxL. Ztráta významnosti rozdílu právě 12 let po TxL nejspíše souvisí s nižším počtem pacientů sledovaných v rámci studie po TxL dostatečně dlouhou dobu. Významný rozdíl právě v časném potransplantačním období je velmi pravděpodobně dán lepší možností přípravy pacienta i dárce a nižší expozicí ischemicko-reperfuze poškození. Studie ukázala, že vyšší věk příjemce v době TxL byl spojen s vyšším rizikem selhání štěpu v období 1–9 let po TxL. Za hlavní příčiny selhání štěpu u pacientů vyššího věku jsou považovány non-adherence a maturace imunitního systému. Právě období adolescence je z hlediska rizika selhání

štěpu nejrizikovější. Proto je jednou z hlavních výzev dětských transplantací obecně snaha o opakovanou edukaci pacientů a jejich rodin. Dále se ukázala tranzice (aktivní proces, kterým cílíme na zdravotní, psychosociální a edukační potřeby adolescenta v rámci přípravy na přechod do péče lékařů pro dospělé pacienty) jako zásadní pro snížení rizika selhání štěpu u adolescentů a mladých dospělých. Tato studie ukázala, že $PRA > 0\%$ a potenciální rekurentní renální onemocnění byly asociovány se selháním štěpu v prvních dvou letech po TxL. Zvýšené hodnoty PRA jsou nejenom rizikovým faktorem vzniku akutní rejeckce, ale snižují i výběr možných dárců. Proto je důležité pečlivé sledování pacientů s vyšší hodnotou PRA po TxL s cílem časně identifikace humorální rejeckce. Z dalších výsledků bylo zajímavé zjištění, které potvrzuje závěry již provedených studií, že vyšší míra neshod v HLA antigenech představuje vyšší riziko selhání štěpu. Také v souladu s výsledky předchozích studií byla pozorována asociace mezi délkou trvání dialyzační léčby a zvýšeným rizikem selhání štěpu. Dlouhodobá dialyzační léčba je spojena s odchylkami v kalciofosfátovém metabolismu, s kostní nemocí, se zánětem, s oxidačním stresem a akumulací uremických toxinů. Tyto komplikace vedou k nevratným změnám kardiovaskulárního systému, proto by provedení TxL nemělo být odkládáno. Výsledky této rozsáhlé komentované studie jsou velmi důležité pro určení strategie léčby dětí s terminální fází chronického onemocnění ledvin.

LITERATURA

1. Van Arendonk KJ, Garonzik Wang JM, Deshpande NA, et al. Practice patterns and outcomes in retransplantation among pediatric kidney transplant recipients. *Transplantation* 2013;95:1360–1368.
2. Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med* 2014;371:549–558.
3. Raina R, Wang J, Krishnappa V, Ferris M. Pediatric Renal Transplantation: Focus on Current Transition Care and Proposal of the “RISE to Transition” Protocol. *Ann Transplant* 2018;23:45–60.
4. Opelz G, Döhler B, Middleton D, Süsal C, A Collaborative Transplant Study Report. HLA matching in pediatric kidney transplantation: HLA poorly matched living donor transplants versus HLA well-matched deceased donor transplants. *Transplantation* 2017;101:2789–2792.
5. Marlais M, Martin K, Marks SD. Improved renal allograft survival for pre-emptive paediatric renal transplant recipients in the UK. *Arch Dis Child* 2021;106:1191–1194.