

Řetězové transplantace ledvin v USA

Melcher ML, Leiser DB, Gritsch HA, Milner J, Kapur S, Busque S, Roberts JP, Katznelson S, Bry W, Yang H, Lu A, Mulgaonkar S, Danovitch GM, Hil G, Veale JL. Chain transplantation: initial experience of a large multicenter program. *Am J Transplant.* 2012;12:2429–2436.

Potřeba ledvin k transplantacím se stále zvyšuje. Okolo 30 % nemocných nemá vhodného žijícího dárce k transplantaci pro inkompatibilitu v krevní skupině nebo HLA. Proto byly vytvořeny léčebné protokoly, které tyto inkompatibility řeší, nicméně obsahují finančně náročné procedury. Párová výměna ledvin mezi dvěma a více inkompatibilními páry představuje elegantní řešení. Protože se ale v poslední době objevují nabídky darovat ledvinu od jinak cizích, altruistických dárců (tzv. samaritánských, v angličtině non-directed donors), začala se v některých centrech párová výměna přeměňovat v řetězové transplantace. Řetězová transplantace je zahájena, když altruistický dárce daruje ledvinu nemocnému, který má inkompatibilního dárce. Tento dárce pak může darovat ledvinu příjemci z čekací listiny (řetěz se uzavře), anebo se řetěz prodlouží tím, že dárce věnuje ledvinu dalšímu příjemci, který má inkompatibilního dárce.

Řetězová transplantace poskytuje také několik výhod oproti párové výměně. Je totiž možno vybrat nejvíce shodného příjemce.

Dále, pokud jeden dárce z řetězu vypadne, neznamená to nutně nenapravitelnou chybu, protože se řetěz může dále modifikovat. Toto kontrastuje s párovou výměnou, kdy jsou operace prováděny simultánně. I když řetězové transplantace zvýší počty dárců, nejistoty panují kolem využívání altruistických dárců, systému financování, transportu orgánů mezi centry a znevýhodnění příjemců krevní skupiny 0 nebo menšin. V tomto článku jsou uveřejněny zkušenosti s 54 řetězy, které umožnily 272 transplantací ledvin a byly organizovány pomocí multicentrického registru s cílem hledat nejhodnější dvojice.

NKR, National Kidney Registry, je koalici 57 transplantčních programů v USA, v němž jsou obsaženy údaje o altruistických dárcích, inkompatibilních dvojicích a dokonce o kompatibilních dvojicích ochotných vstoupit do tohoto programu. Poplatky centra za vstup do registru jsou 4 950 USD za zaškolení a 2 500 USD roční poplatek. Navíc poplatky za logistiku činí 3 300 USD za skutečnou transplantaci a 100 USD za měsíc na listině. NKR je non-profitní organizací, a tak organizace jedné transplantace kolísá v rozmezí 4 000–6 000 USD.

V registru jsou zaznamenávány údaje o věku, pohlaví, krevní skupině, HLA antigenech a HLA protilátkách vyšetřených metodami Luminox a jsou zaznamenány zakázané antigeny podle definice vlastní každému centru. Každé centrum uvádí preferenci věku dárce, transferu ledviny a transferu příjemce a akceptovatelnou anatomii. Aby virtuální cross-match byl co nejpřesnější, HLA typizace byla prováděna v antigenech A, B, C, DRB1, DRB3/4/5, DQ a DP. Všichni žijící dárce byli vyšetřeni podle kritérií Amsterodamského fóra. Složitý počítačový model následně tvoří možné řetězy, kdy na počátku je altruistický dárce a pokračuje možnými příjemci vybranými podle definovaných podmínek včetně HLA shod a upřednostnění lokálních operací. Program vybírá vhodné řetězce denně. V případě, kdy všechna zúčastněná centra souhlasí, jsou následně provedena FACS cross-match vyšetření mezi dvojicemi v příjemcovském centru. Pokud jsou všechna cross-match vyšetření akceptovatelná, je dokončeno vyšetření dárců. Následně je domluvena logistika operací s tím, že centrum má na vyšetření cross-match maximálně 10 dní. Operace nejsou prováděny v jeden den, ale v několika dnech. Je-li dárce z jiného centra než příjemce, cestuje za příjemcem buď dárce, anebo odebraná ledvina. Podmínky pro transport odebraných ledvin jsou stejné jako v kadaverózním programu.

Ke dni uskutečnění 272 transplantací bylo v databázi NKR registrováno 519 párů dárce/příjemce. Prvních 54 řetězů bylo vytvořeno v letech 2008–2011. Řetězby sestávaly z jedné až 21 transplantací. Nejdříve řetězby sestávaly průměrně ze sedmi transplantací a později z pěti transplantací. Transplantací z čekací listiny bylo ukončeno 47 řetězů a 7 řetězů bylo ukončeno, protože přemostující dárce (ten souhlasí s darováním později) se stal nepoužitelným (medicínské důvody a osobní rozhodnutí). V případě, kdy jeden z dárců zrušil svoje rozhodnutí v průběhu uskutečňování řetězu, byla do dvou měsíců postiženému příjemci transplantována ledvina od altruistického dárce.

K dispozici jsou data z ročního sledování 100 nemocných. Medián koncentrace kreatininu v prvním týdnu byl 132,6 $\mu\text{mol/l}$ a medián kreatininu v prvním roce byl 114,9 $\mu\text{mol/l}$. Ledvinu, která byla transportována za příjemcem, dostalo 47 ze 100 nemocných, 14 ledvin putovalo napříč celými USA. Nebyl pozorován opožděný rozvoj funkce štěpu a funkce štěpu byla podobná jako u ostatních transplantací. Chirurgické komplikace spojené s odběrem ledvin u dárců nebyly zaznamenány.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Víklický, CSc.

Transplantace ledviny od žijícího dárce představují pro příjemce nejúčinnější způsob léčby nezvratného selhání ledvin. Především proto, že je možné transplantaci uskutečnit ještě před zahájením dialyzační léčby, tzv. preemptivně. Ale i pokud je transplantována ledvina později, je její kvalita zaručena přísným vyšetřením zdravotní způsobilosti dárce. Výsledky programu transplantací ledvin od kadaverózních dárců jsou silně poznamenány špatnou kvalitou tzv. marginálních dárců (správně dárců s rozšířenými kritérii: věk > 60 let anebo mladší dárci s hypertenzí, vyšší koncentrací kreatininu či cévní mozkovou příhodou jako příčinou smrti). V ledvinách těchto dárců bývají častěji přítomny strukturální změny a transplantace a alloimunitní poškození preexistující lézi dále zhorší.

Také proto byl letošní Světový den ledvin věnován podpoře transplantací od žijících dárců a o aspektech transplantační problematiky se diskutovalo mezi nefrology i laickou veřejností. Jedním z důsledků pokračující kampaně na podporu transplantací od žijících dárců je zvyšující se počet dvojic, u nichž není transplantace z biologických důvodů možná, buď pro ABO nebo HLA inkompatibilitu (tj. přítomnost protilátek příjemce proti antigenům dárce). Pokud je těchto dvojic jenom několik, představuje párová výměna jednoduchý způsob, jak transplantace uskutečnit. V ČR v IKEM bylo dosud provedeno sedm párových výměn (14 transplantací). Pokud je inkompatibilních dvojic málo k nalezení vhodných dvojic, je možno provést ABO inkompatibilní transplantace. V tomto případě je měsíc před transplantací aplikován rituximab (anti-CD20 monoklonální protilátka), 14 dní před operací je zahájena imunosupresivní léčba a týden před transplantací jsou prováděny selektivní imunoabsorpce, kdy jsou vychytávány protilátky proti krevní skupině dárce tak dlouho, až jejich titer klesne na méně než 1 : 8. Před transplantací jsou ještě podány intravenózní imunoglobuliny. Tento švédský protokol (Genberg et al., 2008) se nyní v Evropě široce používá a na rozdíl od protokolů v Japonsku a v USA je považován za bezpečný. V IKEM jsme dosud provedli čtyři ABO inkompatibilní transplantace a jejich výsledky jsou pro nás povzbuzením. V případě HLA inkompatibility připadá v úvahu desenzitizace pomocí některého z publikovaných protokolů (Marfo et al, 2011) (nejčastěji rituximab a IVIG), nicméně nehledě na krátkodobé úspěchy jsou často pozorovány chronické protilátkami zprostředkované rejekce, a osud graftů tak

není vůbec jistý. Tyto transplantace se v ČR dosud neprovádějí a je určitě výhodnější počkat na kompatibilního kadaverózního dárce, pokud takováto naděje existuje.

Je-li inkompatibilních dvojic více a přihlásí-li se altruistický dárce, existuje možnost sestavení řetězu transplantací, jak je popsán v komentované studii. V IKEM byla první řetězová transplantace provedena v listopadu 2012 a sestávala ze šesti transplantací, řetěz byl ukončen transplantací příjemce z čekací listiny. Ten měl také nejvyšší shodu v HLA antigenech s dárce, protože byl vybrán podle běžných kritérií jako první ve výběru. Ostatní dvojice měly shody v HLA pouze nahodilě, dva příjemci podstoupili retransplantaci. Aby byl výsledek řetězových transplantací co nejlepší, je třeba věnovat pečlivou pozornost vyšetření všech dostupných HLA antigenů u dárců a příjemců a protilátek u příjemce. Je to koneckonců naznačeno v komentovaném článku – HLA typizace byla provedena detailně ve všech dostupných antigenech. V ČR takováto typizace zatím není dostupná. Tento přístup samozřejmě zvyšuje finanční nákladnost hlavně předtransplantačních vyšetření a dále komplikuje i tak složitou logistiku řetězové transplantace.

Závěrem lze konstatovat, že rozšíření povědomí o transplantacích od žijících dárců zvyšuje počty inkompatibilních dvojic, pro které již existují řešení (Segev et al., 2005). V současnosti bychom měli analyzovat dlouhodobé výsledky HLA neshodných transplantací od žijících dárců (mezi partnery, párové výměny a řetězové transplantace), abychom byli přesvědčeni o jejich zjevných výhodách oproti transplantacím ledvin od kadaverózních dárců. Bylo již doloženo, že výsledky transplantací od žijících dárců s pěti a šesti neshodami mají horší výsledky (Rizzari et al., 2011). Transplantace kadaverózních ledvin jsou na rozdíl od jiných států u nás stále dobře dostupné, medián čekací doby je kratší než jeden rok. Pacienti by ale měli vědět, že jim může být nabídnuta ledvina, která nemusí fungovat tak dlouho, jak by si přáli.

Literatura

- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85:1745–1754.
- Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization protocols and their outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:922–936.
- Rizzari MD, Suszynski TM, Gillingham KJ, Matas AJ. Consideration of donor age and human leukocyte antigen matching in the setting of multiple potential living kidney donors. *Transplantation* 2011;92:70–75.
- Segev DL, Gentry SE, Warren DS, Reeb B, Montgomery RA. Kidney paired donation and optimizing the use of live donor organs. *JAMA* 2005;293:1883–1890.