

se zvyšuje podíl dárců s nebijícím srdcem. Tyto faktory se významně odrážejí ve snížené kvalitě ledvin použitých k transplantaci a je nasnadě, že negativně ovlivňují výsledky transplantací ledvin – v časném období se projeví opožděným rozvojem funkce štěpů, tyto štěpy mají častěji rejekce, jejich přežití je kratší, a tak jsou samozřejmě náklady na léčbu vyšší. Retrospektivní studie ukázaly, že krátkodobé výsledky transplantací jsou lepší při použití přístrojové perfuze. K potvrzení těchto pozorování byla uskutečněna tato mezinárodní, prospektivní, randomizovaná a prospektivní studie. Primárním cílem bylo prokázat nižší výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu.

Tato studie byla iniciována investigátory a účastnila se jí centra v Nizozemí, Belgii a v Severním Porýní-Westfálsku, randomizace byla provedena Eurotransplantem. Od každého dárce byla jedna ledvina randomizována k perfuzi chladným roztokem a druhá pak k perfuzi přístrojem. Ledviny mohly být použity k transplantaci kdekoli v regionu Eurotransplantu. Do studie byly zahrnuty jak ledviny odebrané od dárců se smrtí mozku, tak i od dárců s nebijícím srdcem (pouze Maastrichtské kritérium III – očekávaná smrt po ukončení podpůrné léčby, nebo IV – zástava srdce u dárce se smrtí mozku). Do studie nebyly zahrnuty ledviny, které byly transplantovány spolu s dalším orgánem. Pro potřebu studie byl k dispozici vyškolený perfuzionista, 24 hodin denně, sedm dní v týdnu. Aby bylo dosaženo statistické síly 0,8 a chyby prvního řádu 0,05, bylo potřeba do studie zahrnout 300 párů ledvin.

V letech 2005 a 2006 bylo identifikováno vhodných 654 dárců ve třech regionech účastnících se studie. Do analýzy bylo nakonec zařazeno 336 párů ledvin. U 25 dárců bylo třeba změnit systém perfuze, především pro výskyt aberantních cév nevhodných k přístrojové perfuzi.

Opožděný rozvoj funkce štěpu byl pozorován u 70 příjemců ledviny, které byly perfundovány přístrojem (20,8 %) a u 89 příjemců ledvin perfundovaných chladným roztokem (26,5 %). Logistickou regresí bylo zjištěno nižší riziko opožděného rozvoje funkce ledvin při použití přístrojové perfuze (OR 0,57; $p = 0,01$). Soubor byl v roce 2006 rozšířen o další dárce s nebijícím srdcem tak, aby nakonec zahrnoval 82 těchto dárců. V případě extenze studie pak již rozdíl mezi skupinami nebylo dosaženo ($p = 0,26$). Opožděný rozvoj funkce štěpu (definovaný jako: pokud po tři dny neklesl sérový kreatinin o více než 10 % výchozích hodnot) byl pozorován u 77 příjemců ledvin perfundovaných přístrojem a u 101 nemocných perfundovaných studeným roztokem (22,9 % vs. 30,1 %; $p = 0,03$). Výskyt primární afunkce štěpu byl poloviční u perfuze studeným roztokem (2,1 % vs. 4,8 %; $p = 0,08$), rovněž trvání opožděného rozvoje funkce bylo o tři dny delší v této skupině (13 vs. 10 dní; $p = 0,04$). Nebyly pozorovány rozdíly mezi skupinami v hodnotách sérového kreatininu 14. pooperační den, délce hospitalizace, výskytu toxicity inhibitorů kalcineurinu či akutní rejekce během prvních 14 dní. Jednoroční přežití nemocných bylo 97 % v obou skupinách. Jednoroční přežití štěpů bylo vyšší ve skupině přístrojové perfuze než ve skupině s perfuzí studeným roztokem (94 % vs. 90 %; $p = 0,04$). Coxova regresní analýza ukázala, že perfuze přístrojem snížila riziko selhání štěpu během prvního roku (HR 0,52; $p = 0,03$), pokud se ale do statistické analýzy zahrnul opožděný rozvoj funkce štěpu, nebylo dosaženo statistické významnosti. Ve studii nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky spojené s perfuzí štěpů přístrojem.

Tato studie prokázala, že hypotermická přístrojová perfuze snížila výskyt a trvání opožděného rozvoje funkce ledvin odebraných od zemřelých dárců a konečně zlepšila přežití těchto ledvin.

Hypotermická přístrojová perfuze zlepšuje výsledky transplantací ledvin

Moers C, Smits JM, Maathuis MHJ, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased – donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7–19.

V současnosti existují dva přístupy k prezervaci ledvin odebraných od dárců se smrtí mozku. Při statické prezervaci je ledvina perfundována a ochlazená některým z perfuzních roztoků a je transportována na ledové tříšti. V případě hypotermické přístrojové perfuze je při odběru nejdříve z ledviny vypláchnuta krev a následně je ledvina připojena k perfuznímu přístroji. Perfuzní roztok je kontinuálně váněn do cévního systému ledviny při teplotě 1–10 °C.

V současnosti je dárce se smrtí mozku starší a trpí řadou přidatných onemocnění v porovnání se situací před dvaceti lety. Navíc

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

První, kdo studoval perfuzi a kultivaci orgánů, byl Alex Carrel ještě před II. světovou válkou. Rozvoj přístrojové pulsatilní perfuze byl celkem pochopitelně přibrzděn zavedením účinných perfuzních roztoků, jakými byl například roztok Euro-Collins, později nahrazený roztokem UW (University Wisconsin) a roztokem obsahující histidin-tryptofan-ketoglutarát. V současnosti je přežití transplantovaných ledvin v prvním roce vyšší než 90 %. Vhodných dárců je velmi málo, a proto se k transplantacím používají ledviny odebrané od starších dárců trpících řadou komorbidit, především hypertenzí a nefrosklerózou. V některých zemích se rozvíjí i program transplantací od dárců s nebijícím srdcem, kde je správná perfuze pro dlouhodobé výsledky kritická. Každopádně v obou případech je pozorován vyšší výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu, jehož morfologickým korelátem je akutní tubulární nekróza. Vyšší imunogenicita takto poškozeného orgánu je příčinou častějšího výskytu akutních rejekcí. Ty spolu s primárně sníženým množstvím funkčních nefronů jsou důvodem omezeného přežívání těchto štěpů. Snahy omezit ischemicko/reperfuzní poškození jsou proto předmětem intenzivního výzkumu. Ukazuje se, že perfuzní roztoky již více nezlepší výsledky transplantací, zvláště proto, že jsou ledviny odebírány od starších a často také nemocných dárců. Podmínkou úspěchu transplantace od dárce s nebijícím srdcem je přístrojová pulsatilní perfuze.

Studie Moerse a spol., publikovaná v prvním čísle letošního NEJM, ukázala, že metoda přístrojové hypotermické pulsatilní perfuze poskytuje výhody oproti klasické perfuzi chladným roztokem. K přístrojové perfuzi je kromě finančně náročného přenosného zařízení potřeba také lidské síly, perfuzionisty. To je možná důvodem, proč se metoda přístrojové perfuze nerozšířila více. Dosud provedené studie byly retrospektivní a neměly dostatečnou výpovědní hodnotu (Schold, 2005). Tato komentovaná studie se snažila nedostatky předchozích odstranit. Počet zařazených ledvin (a potažmo pacientů) byl dostatečný a párové uspořádání studie umožnilo porovnávat ledviny od jednoho dárce perfundované dvěma způsoby.

Její nevýhodou je, že zahrnuje ledviny i od dárců s nebijícím srdcem. V provedené extenzi studie, ve které bylo více těchto ledvin, již statistické rozdíly nebyly pozorovány. To ukazuje na závažnější postižení ledvin u dárců s nebijícím srdcem. Na druhou stranu je možno soudit, že rozšíření pulsatilní přístrojové perfuze při odběrech ledvin od marginálních dárců by mohlo zlepšit dlouhodobé výsledky transplantací (Matsuno, 2006). Stojíme tak na počátku změn v perfuzní taktice při transplantacích ledvin.

Literatura

- Matsuno N, Konno O, Mejit A, et al. Application of machine perfusion preservation as a viability test for margine kidney graft. *Transplantation* 2006;82:1425–1428.
- Schold JD, Kaplan B, Howard RJ, et al. Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1881–1888.