

Každá hodina studené ischémie se počítá

Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015;87:343–349.

Zavedení nových imunosupresivních schémat a především indukční terapie znamenalo snížení výskytu akutních rejekcí v poslední dekádě. Avšak střednědobé výsledky transplantací a přežití nemocných se nezlepšily tak, jak se očekávalo. Jednou z příčin může být vyšší věk dárců a příjemců a vyšší zastoupení marginálních dárců. Podstatně se nezměnil ani výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu (delayed graft function, DGF). V 25–50 % případů transplantací od zemřelých dárců se funkce transplantované ledviny nerozvine ihned po operaci a je potřeba provést v prvním týdnu dialýzu. Opožděný rozvoj funkce štěpu ovlivňuje střednědobé výsledky transplantací, je spojen s vyšším výskytem akutních rejekcí a prodloužením hospitalizace. Jeho příčiny jsou multifaktoriální, ale doba studené ischémie je nejdůležitější z nich. Ischemický inzult stojí na počátku patofyziologických procesů, které se následně projeví v morfologických změnách.

I když je vliv studené ischémie na výsledky transplantací dobře znám, v literatuře jsou výsledky heterogenní, a některé studie dokonce nenašly vztah mezi studenou ischémií a přežitím štěpů. Není také jasné, zda studená ischémie představuje kontinuální rizikový faktor, nebo zda existují hranice, za kterými je transplantace již riziková. Zatímco Opelz (Opelz et Dohler, 2007) neshledal významné rozdíly v přežití štěpů v případě studené ischémie trvající maximálně 18 hodin, ischémie delší než 30 hodin byla již identifikována jako riziková v jiné studii. Rovněž není jasné, zda doba studené ischémie je spojena s rizikem pro přežití pacientů samotných.

Analyzováno bylo 4 777 nemocných po transplantaci ledviny registrovaných prospektivně v databázi DIVAT ve Francii. Vstupní kritéria pro analýzu představovala první transplantace ledviny v letech 2000–2011 od dárců se smrtí mozku a imunosuprese tacrolimem a mykofenolát mofetilem. Doba studené ischémie byla definována jako čas od začátku chladné prezervace do reperfuze. Do multivariantační analýzy byli zahrnuti jenom pacienti, u kterých byly k dispozici všechny údaje o rizikových faktorech, které mohou DGF ovlivnit (doba studené ischémie, věk dárce, pohlaví dárce, poslední koncentrace kreatininu před odběrem u dárce, příčina úmrtí dárce, typ dialýzy, hodnoty vyšetření panelu reaktivních protilátek [PRA]). Nebyly analyzovány transplantace s pří-

strojovou pulsatilní perfuzí štěpu. Nakonec bylo do studie zahrnuto 3 839 nemocných.

Doba studené ischémie byla nejdříve arbitrárně rozdělena na skupiny 6–16 h, 16–24 h, 24–36 h a > 36 h. Statistický model nebyl adjustován na DGF a výskyt akutní rejekce. Výsledky přežití štěpů byly cenzorovány vzhledem k úmrtí nemocných s funkčním štěpem, přežití nemocných bylo cenzorováno vzhledem k úmrtí po selhání funkce štěpu. Doba studené ischémie byla do statistické analýzy zahrnuta jako kontinuální proměnná.

Průměrná doba studené ischémie byla 20,6 hodiny (rozpětí 6,0–58,6 hodiny); 33 % procent nemocných mělo studenou ischémii v trvání 6 až 16 hodin, u 40 % trvala mezi 16 a 24 hodinami, u 22 % mezi 24 a 36 hodinami a 4,7 % nemocných (n = 181) mělo studenou ischémii delší než 36 hodin. V průběhu dekády byl pozorován pokles délky trvání studené ischémie (z 23 h v roce 2000 na 16,3 h v roce 2011). Delší doba studené ischémie byla pozorována u nemocných s kardiovaskulárním onemocněním, hypertenzí, u pacientů léčených hemodialýzou, u nemocných s protilátkami proti antigenům II. třídy dle vyšetření PRA, u starších dárců, u dárců s cerebrovaskulární příčinou smrti a u příjemců s depleční indukční léčbou. Výskyt DGF dosahoval 22 % v případě ischémie trvající 6–16 hodin, 40 % v případě ischémie delší než 24 hodin.

Přežití štěpů v prvním, pátém a desátém roce bylo 95 %, 88 % a 77 %, přežití nemocných ve stejných intervalech bylo 98 %, 93 % a 87 %. V průběhu sledování došlo u 449 nemocných ke ztrátě funkce štěpu a 238 nemocných zemřelo s funkčním štěpem. Selhání funkce štěpu a úmrtí s funkčním štěpem byly nejčastější v prvním roce po transplantaci. Nemocní s dobou studené ischémie 6–16 hodin měli absolutní riziko ztráty štěpu v prvním, pátém a desátém roce 4 %, 10 % a 20 % a riziko smrti s funkčním štěpem 1 %, 6 % a 11 %. Pacienti s ischémií v trvání 16–24 h a 24–36 h měli rizika podobná (5 %, 13 % a 24 % pro selhání štěpu a 3 %, 7 %, 13 % pro úmrtí). Rizika byla vyšší u nemocných s dobou studené ischémie delší než 36 hodin (8 %, 13 % a 36 % pro selhání štěpu a 5 %, 15 % a 22 % pro úmrtí).

Každá hodina studené ischémie zvýšila riziko ztráty funkce štěpu 1,013krát. Například nemocní s ischémií trvající 12 hodin měli o 8 % vyšší riziko než nemocní s ischémií trvající poloviční dobu (1,013¹²⁻⁶). Tento vztah byl nezávislý na ostatních faktorech. Podobně byl zachován signifikantní vztah mezi délkou trvání studené ischémie a rizikem úmrtí pacientů s funkčním štěpem. Riziko se zvyšovalo s každou hodinou 1,018krát. Takže například nemocní s ischémií trvající 30 hodin měli o 53 % vyšší riziko úmrtí než nemocní s ischémií, která trvala 6 hodin (1,018³⁰⁻⁶). Rovněž toto riziko bylo nezávislé na ostatních faktorech. Při analýze nebylo nalezeno žádné aditivní riziko v případě ECD (extended criteria donor) dárců (tzv. marginální dárce). Výsledky analýzy tak byly zcela nezávislé na domnělých klinických parametrech ovlivňujících výsledek transplantace.

Tato práce tak poprvé prokázala, že doba trvání studené ischémie ovlivňuje střednědobé přežití štěpů i pacientů po transplantaci ledviny, a dokonce že každá hodina studené ischémie navíc představuje signifikantní riziko v porovnání s kratší ischémií.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Opožděný rozvoj funkce štěpu (DGF) představuje signifikantní riziko pro krátkodobé i střednědobé výsledky transplantací ledvin. Proto je mu recentně věnována velká pozornost z pohledu plátců a poskytovatelů zdravotní péče a samozřejmě také farmaceutických společ-

ností. Opožděný rozvoj funkce štěpu byl dokonce v roce 2014 americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválen jako vzácné onemocnění. To proto, aby mohla být akceptována inovativní terapie ve zrychleném režimu. V současnosti tak probíhají studie s monoklonální protilátkou proti toll-like receptoru 2 (OPN-305) a rovněž s eculizumabem, tedy s látkami blokujícími terminální aktivaci komplementu. Hlavním cílem těchto studií je prokázat, že podání léků bezprostředně před reperfuzí omezí výskyt DGF tím, že zamezí důsledkům ischemicko-reperfučního poškození, které je hlavní, nikoli však jedinou determinantou vzniku DGF. Samozřejmě je ischemicko-reperfuční poškození ovlivněno tíží ischemického infarktu, tedy dobou studené ischemie a způsobem perfuze orgánu. Vzhledem k definovaným chirurgickým a perfuzním protokolům je ovlivnitelným faktorem prakticky doba studené ischemie. Na druhou stranu je dobře známo, že výskyt DGF je vyšší u tzv. ECD dárců (dárci s rozšířenými kritérii, tedy starší 60 let nebo 50 let, ale s hypertenzí, horší renální funkcí před odběrem nebo s cerebrovaskulární příčinou smrti mozku). Opožděný rozvoj funkce štěpu je také častější u starších příjemců mužského pohlaví, s vyšší hodnotou PRA, s delší dobou dialyzační terapie atd. Jde tedy o multifaktoriální „onemocnění“.

K predikci rizika DGF slouží různé skórovací systémy, jenom některé z nich však byly validovány (Irish et al., 2003). Ve Spojených státech byl recentně zaveden Kidney Donor Profile Index (KDPI) a jeho hodnota slouží i k alokaci orgánů příjemcům s nejvyšší šancí na nejdéší funkci štěpu. Podobně histologické vyšetření štěpu před odběrem (tzv. biopsie nulté hodiny) může představovat užitečný nástroj pro posouzení rizika DGF v některých centrech. Může ale také vést k vyššímu odmítnutí štěpu pro přítomné histologické změny. Teoreticky se může uplatnit i hybridní přístup využívající jak klinické, tak i histologické parametry, včetně molekulární analýzy štěpu před transplantací (Gandolfini et al., 2014; Balaz et al., 2013; Wohlfahrtova et al., 2014).

Komentovaná studie analyzovala velkou kohortu nemocných registrovaných v databázi transplantací ledvin ve Francii. Ukázala, že doba studené ischemie je nezávislým kontinuálním rizikovým faktorem pro selhání funkce štěpu, a dokonce i pro úmrtí nemocných.

V literatuře nalezneme několik podobných informací. Analýza Opelzovy databáze prokázala, že štěpy s nejdéší ischemií mají nejkratší přežití (Opelz et Dohler, 2007), nicméně tato recentní práce ukázala, že doba studené ischemie představuje kontinuální riziko a že každá hodina je důležitá. Podobně je známo, že DGF zvyšuje riziko úmrtí pacientů s funkčním štěpem, avšak nebylo známo, že studená ischemie samotná nezávisle ovlivňuje přežití nemocných.

Jak tedy máme naložit s výsledky studie Debutové a spol.? Předně při organizaci transplantace máme zohlednit informaci, že se každá hodina studené ischemie počítá. Nemělo by tedy být akceptovatelné, že je operace posouvána do denních hodin, které jsou pro operátory více příznivé. Podobně bychom neměli ztrácet čas samotnou alokací, vážnoucí komunikací apod. Typizace HLA (human leukocyte antigen) dárce prováděná po odběru ledviny by se měla stát minulostí, podobně jako bychom měli velmi uvážlivě indikovat histologické vyšetření nulté hodiny, protože ona „nultá hodina“ trvá v principu 5–6 hodin. Je třeba uvážit, jaký má pak význam posouzení morfologických změn před transplantací, když víme, že signifikantním prodloužením doby ischemie pravděpodobně zhoršíme důsledky preexistujícího poškození štěpu.

I když recentní diskuse o významu biopsií nulté hodiny nejsou uzavřeny, je možno soudit, že inovativní terapie ovlivňující DGF, uplatnění validovaných skórovacích systémů do alokace orgánu, zejména však větší ochota zkrátit dobu studené ischemie mohou příznivě ovlivnit výsledky transplantací ledvin i v případě transplantací u velmi marginálních dárců.

Literatura

- Irish WD, Collum DA, Tesi RJ, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2967–2974.
- Gandolfini I, Buzio C, Zanelli P, et al. The Kidney Donor Profile Index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pretransplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *Am J Transplant* 2014;14:2515–2525.
- Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrtova M, et al. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function. *Transplantation* 2013;96:633–638.
- Wohlfahrtova M, Brabcova I, Zelezny F, et al. Tubular atrophy and low netrin-1 gene expression are associated with delayed kidney allograft function. *Transplantation* 2014;97:176–183.
- Opelz G, Dohler B. Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 2007;83:247–253.