

Transplantace ledviny od žijícího dárce: co je nového?

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Úvod

Transplantace ledviny od žijícího dárce je metodou volby léčby nemocných s nezvratným selháním ledvin, a to proto, že tyto transplantace jsou spojeny s lepšími dlouhodobými výsledky. Klíčovým faktorem je možnost preemptivního provedení transplantace. V případě preemptivní transplantace je příjemce obvykle v dobrém klinickém stavu, bez uremických symptomů, a není vystaven riziku vzniku komplikací doprovázejících dialyzační léčbu. Zároveň odpadá i nutnost založení dialyzačního přístupu.

Díky zlepšující se spolupráci ošetřujících nefrologů a transplantologů se významně zvýšila informovanost pacientů. Zásadní úlohou ošetřujícího nefrologa je včasné a srozumitelné seznámení každého nemocného s chronickým renálním selháním (i jeho blízkých) o možnosti transplantace ledviny od žijícího dárce, včetně jejích rizik a výhod. V případě souhlasu je po provedení základních standardních vyšetření nejvhodnější potenciální dvojici odeslat co nejrychleji do transplantálního centra. Transplantace od žijícího dárce je dnes možná i v případě inkompatibility krevních skupin, přítomnosti anti HLA protilátek i u dárců či příjemců vyššího věku. V současnosti existují jenom dva důvody, kdy darování ledviny není možné: zdravotní kontraindikace a darování pod nátlakem (psychickým, ekonomickým).

Kdo může být dárce ledviny k transplantaci?

Odběr orgánu od žijícího dárce lze podle zákona provést tehdy, pokud je tento odběr proveden za účelem léčebného přínosu pro příjemce, v době odběru není k dispozici vhodná tkáň nebo orgán od zemřelého dárce a neexistuje jiná léčebná metoda srovnatelného účinku. Dárce musí být osoba schopná dát svobodný informovaný souhlas. Příjemcem orgánu nebo tkáně odebraných od žijícího dárce musí být osoba blízká (podle občanského zákoníku). V případě, kdy se nejedná o osobu blízkou, lze odběr provést tehdy, pokud je svobodná vůle dárce vyjádřena jeho písemným prohlášením s notářsky ověřeným podpisem. Současně je požadován souhlas nezávislé etické komise. Před odběrem od žijícího dárce musí být posouzena jeho zdravotní způsobilost k darování ledviny a po nefrektomii je transplantální centrum povinno dárce dlouhodobě sledovat.

Základním předpokladem darování ledviny je dobrovolné rozhodnutí bez jakéhokoli nátlaku a informovaný souhlas. Dárci musí být podrobně informováni o rizicích a případné bolesti či nepohodě spojené s operačním výkonem a o případných rizicích vyšetřovacích metod.

Všeobecně se soudí, že nejvhodnějším žijícím dárce ledviny je některý z nejbližších pokrevních členů rodiny nemocného. V některých rodinách může být potenciálních dárců více. Obvykle se konečné rozhodnutí ponechává na vůli rodiny. Není-li mezi příbuznými žádný vhodný či souhlasící pokrevně příbuzný dárce, většina transplantálních center akceptuje dárce, kteří jsou s příjemcem spřízněni emotivně. Mohou jimi být manžel/manželka, příbuzní manželů, druh/družka nebo blízcí přátelé dárce. Výsledky takových transplantací jsou při současné imunosupresi, bez ohledu na míru HLA neshody, velmi dobré. Je ale již známo, že transplan-

tace od žijícího dárce bez shody v HLA systému poskytuje horší dlouhodobé výsledky a zvyšuje riziko senzitivizace. U transplantací od nepříbuzných dárců se musí zvlášť pečlivě zkoumat, zda dárce není k darování ledviny motivován jinak než svým altruismem.

Vyšetření potenciálního dárce se obvykle odehrává ve dvou dobách a často i ve dvou zdravotnických zařízeních: první část u nefrologa (obvykle lékaře dialyzačního střediska příjemce), druhá část v příslušném transplantálním centru. Úkolem nefrologa je s dostatečným předstihem před zahájením dialyzačního léčení informovat každého nemocného se selháním ledvin o možnosti transplantace ledviny od žijícího dárce a seznámit ho se všemi výhodami i riziky takového postupu. Jeho úkolem je rovněž osobně se setkat s blízkými nemocného a otázky transplantace od žijícího dárce jim srozumitelně vysvětlit. Lékař dialyzačního střediska pak provede u všech potenciálních dárců základní interní vyšetření, ze kterého vyplynou tři možnosti. Potenciální dárce může být: a) zcela zdravý, b) trpět nevýznamnými chorobami, nebo některé z jeho laboratorních nálezů mohou být „hraniční“, c) jasně kontraindikován (např. pro aktivní tuberkulózu či maligní onemocnění). Úkolem lékařů transplantálního centra je posoudit významnost nebo nevýznamnost všech sporných případů (ad b), učinit definitivní závěr o vhodnosti či nevhodnosti darování ledviny a provést specializovaná vyšetření. V současnosti se často stává, že se dvojice dárce-příjemce obrátí sama na příslušné transplantální centrum, někdy dokonce bez vědomí dialyzačního střediska. Pro úspěch tohoto programu je ale důležitá vzájemná spolupráce a informovanost. Svoji pozitivní roli mohou sehrát „ambasadorky transplantací“, dialyzační sestry znalé problematiky transplantací, které mají více času pohovořit s dvojicí dárce-příjemce, s ošetřujícím lékařem na dialýze a také s transplantálním týmem.

Detaily vyšetření žijícího dárce přesahují rozsah tohoto příspěvku, a proto zvědavým čtenářům doporučuji předchozí literaturu a doporučení (ERBP, 2013).

Strategie k rozšíření transplantací od žijících dárců

Každý druhý dárce ledviny není při tradičním přístupu shledán vhodným k darcovství, protože příjemce má buď protilátky proti jeho krevní skupině, nebo HLA protilátky. V současnosti existují metody, jak tyto překážky překonat.

AB0 inkompatibilní transplantace

V současnosti existují vypracované postupy pro AB0 inkompatibilní transplantaci ledviny, jejichž výsledkem je stejné přežití nemocných a štěpů jako v případě transplantací kompatibilních v krevní skupině. Již v roce 1989 byl zahájen program těchto transplantací v Japonsku. Tento program zahrnoval terapeutický protokol obsahující předtransplantační splenektomii a titr AB protilátek byl snižován pomocí plazmaferézy nebo plazmaferézy s dvojitou filtrací. Studie z USA z let 2004–2005 prokázaly, že místo splenektomie lze použít monoklonální protilátku anti-CD20 rituximab, později se dokonce ukázalo, že rituximab není zcela nezbytný (Sonnenday, 2004; Segev, 2005).

Gunnar Tydén se spolupracovníky z Karolinského institutu ve Stockholmu dále upravili protokol tak, že jeho výsledky byly

srovnatelné s kompatibilními transplantacemi. Tento protokol byl následně přijat většinou evropských center, která tyto transplantace provádějí (Genberg, 2008). Hlavní nevýhodou protokolu je jeho cena – místo plazmaferéz se používají specifické imunoabsorpční kolony, které z plazmy odstraní výhradně konkrétní hemaglutinin (A, B, AB). Cena je přijatelná, pokud jsou akceptováni příjemci s titry hemaglutininů < 1:64, u nichž je počet plánovaných imunoabsorpcí nižší. Každopádně je ale cena protokolu nižší než roční náklady na dialýzu, a to je také důvod, proč jej zdravotní pojišťovny hradí. V případě transplantace mezi geneticky příbuznými dvojicemi, i když inkompatibilními v krevní skupině, je dosaženo určité míry shody v HLA systému. To je významné pro snížení rizika vzniku rejekce a také senzitivizace (tvorby anti-HLA protilátek), jež bude překážkou při budoucí retransplantaci.

V ČR byl program AB0 inkompatibilních transplantací úspěšně zahájen v roce 2011 v IKEM (dosud provedeno 20 AB0i transplantací) a v roce 2014 v Hradci Králové.

Transplantace ledviny od HLA inkompatibilního dárce

Program HLA inkompatibilních transplantací ledvin byl v USA zahájen v roce 1998. Příjemci měli pozitivní CDC crossmatch nebo FACS crossmatch. Studie ukázaly, že v USA je přežití nemocných po HLA inkompatibilní transplantaci delší oproti dialyzační léčbě (Montgomery, 2011). Protokol byl v principu podobný jako u AB0 inkompatibilních transplantací. Výsledky těchto transplantací jsou ale zatíženy vysokým rizikem vzniku akutní, protilátkami zprostředkované rejekce, transplantální glomerulopatie a selhání štěpu. V současnosti byl do terapeutických protokolů u HLA inkompatibilních transplantací v některých centrech zaveden ecilizumab, anti-C5 monoklonální protilátka, která brání aktivaci terminálního komplementu. Výsledky byly rozhodně lepší, ale v protokolární biopsii se vyskytovala transplantální glomerulopatie jako obraz chronické rejekce (Stegall, 2011). Nelze pominout ani finančně náročný imunologický monitoring. Výzkum v této oblasti není uzavřen a cena ecilizumabu brání jeho většímu rozšíření i v západní Evropě. Každopádně pozitivita CDC testu podle současných doporučení představuje absolutní kontraindikaci transplantace a těmto dvojicím dárce-příjemce by mělo být nabídnuto zařazení do programu párové výměny.

Párová výměna

Párová výměna (kidney paired donation – KPD) proběhne, pokud si dva nebo více inkompatibilních párů dárce-příjemce (HLAi, AB0i) vymění ledviny navzájem tak, že je kompatibility výměnou dosaženo. Párová výměna je z pohledu finanční náročnosti a možných komplikací desenzitizace výhodnější. Existuje několik možností, jak je KPD program organizován (Bingaman, 2010).

Nejjednodušší je výměna mezi dvěma nebo třemi inkompatibilními páry. Aby se zabránilo riziku odstoupení od rozhodnutí darovat ledvinu po transplantaci pro příjemce z páru, jsou operace organizovány simultánně. Tento program je dobře rozvinut v Holandsku a Velké Británii již několik let a v dalších zemích se rozvíjí či rozvíjí v poslední době (Španělsko, Francie, Itálie, Česká republika, Rakousko, Belgie, Švýcarsko).

Alternativou k holandskému modelu jsou řetězové transplantace, kterých se mohou účastnit tucty inkompatibilních dvojic. V těchto případech nejsou transplantace provedeny simultánně, ale po skupinách a jeden dárce představuje přemostění k další skupině transplantací, které jsou provedeny později. Je známo, že

v těchto situacích odmítne darovat 5 % dárců, a řetěz se tak přeruší. Pokud je k dispozici altruistický dárce, toto riziko se eliminuje. Darování od altruistického dárce je označováno za nepřímé darování, protože dárce nezná svého příjemce. Pokud altruistický dárce stojí na počátku řetězu, každý další dárce daruje ledvinu až poté, co je jeho příjemci z inkompatibilního páru transplantována ledvina. Na konci takového řetězu tak vždy zůstane přemostující dárce pro další budoucí segment transplantací. Tato strategie je označována za řetěz NEAD (non-simultaneous extended altruistic donor chains) (Rees, 2009).

Bylo potvrzeno, že s velikostí registrovaných párů pro párovou výměnu se zvyšuje míra shody v HLA. Proto je žádoucí organizovat velké, národní nebo lépe mezinárodní databáze inkompatibilních párů. V USA existuje několik takovýchto registrů (National Kidney Registry nebo The Alliance for Paired Donation – <http://www.paireddonation.org>), které spravují databázi dvojic a organizují transplantace tak, aby bylo dosaženo co nejvyšší shody v HLA a zároveň se uplatnilo co nejvíce dvojic. Kromě toho je možné organizovat tento program v jednotlivých centrech. Podmínkou úspěchu je ale vždy dostatečný počet dvojic. Počet dvojic pro párovou výměnu se může zvýšit využitím AB0 inkompatibilních dvojic. Mezinárodní registry jsou nyní organizovány i v Evropě.

Problémem systému párové výměny jsou příjemci krevní skupiny 0, pro které není k dispozici dostatek vhodných dárců a kteří nejsou při párování uspokojeni a v databázi se hromadí. Pro tyto příjemce ve skutečnosti představuje nejrychlejší cestu k transplantaci protokol AB0i. Podobně se v databázi hromadí senzitivizovaní pacienti, kteří mají šanci nalézt v databázi dárce, proti kterému nemají HLA protilátky. Tito příjemci by mohli profitovat ze systému akceptovatelné neshody (v zemích Eurotransplantu, Francii, Španělsku) nebo desenzitizací před transplantací.

Párová výměna mezi dvěma páry byla provedena v ČR v IKEM již v roce 2003, řetězová transplantace pak v roce 2012 a od té doby jde o pravidelný program, ve kterém je ročně provedeno okolo 20 transplantací formou párové výměny. Je třeba poznamenat, že AB0 inkompatibilní transplantace a párové výměny v ČR jsou důvodem jasného zvýšení počtu transplantací od žijících dárců v posledních třech letech.

Dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie

V současné době již existuje dostatek důkazů pro tvrzení, že dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie, bez ohledu na to, z jaké indikace byla provedena, je malé. Ve světle rozvoje transplantací od žijících dárců se objevily případy, kdy u dárce ledviny v průběhu let solitární ledvina selhala. Jako největší riziko byla identifikována nižší glomerulární filtrace v době darování ledviny. Proto existuje obecný konsensus, že funkce ledvin dárce (po korekci na věk a pohlaví) by měla být v normálních hodnotách.

V posledních dvou letech byly publikovány zprávy o vyšším riziku mortality a konečném selhání ledvin (end-stage renal disease – ESRD) u dárců v porovnání s jedinci stejně zdravými, kteří nefrektomii nepodstoupili (Muzaale, 2014; Mjoeen, 2014). Kontrolní skupiny představovaly vybranou a dobře vyšetřenou část populace. Za zmínku stojí také vyšší výskyt geneticky příbuzných dárců ledvin, což může zvyšovat výskyt ESRD, pokud přijmeme hypotézu o častějším výskytu chronických onemocnění ledvin v některých rodinách. Riziko u dárců bylo vyšší až po době sledování delší než sedm let a v absolutních hodnotách nebylo vysoké. Například u bělochů bylo popsáno riziko ESRD u 21 dárců z 10 000 po 15 letech od nefrektomie. Ale i to je dost, pokud si uvědomíme, že jde

o jinak velmi zdravou populaci. Riziko ESRD bylo vyšší u starších dárců oproti mladším dárčům a rovněž u dárců nebělošského etnika (Muzaale et al., 2014).

V případě jinak vybrané kontrolní skupiny lze ale dojít ke zcela opačným výsledkům (Rees, 2014), kdy starší dárči měli dokonce lepší výsledky než kontrolní skupina, což ale zjevně ukazuje na dobře vybranou skupinu dárců oproti kontrolám. Podobně byly v minulosti publikovány práce, které ukazovaly na nižší rizika mortality a ESRD v populaci žijících dárců (Ibrahim, 2009; Segev, 2010; Fehrman-Ekholm, 2006). Tyto předchozí studie ale porovnávaly dárce s obecnou populací, tedy takovou, kde se během sledování objeví kardiovaskulární komplikace a nádory. Ukazuje se tak, že pro porovnání rizik je zásadní definování správné kontrolní skupiny a při retrospektivní povaze předchozích studií je zřejmě nemožné definovat takovou kontrolní skupinu, která bude odpovídat zdravotnímu stavu dárců, kteří podstoupili nefrektomii. Situace je ještě složitější, protože v průběhu let akceptujeme dárce ledvin, kteří jsou starší a rovněž i tzv. marginální. V minulosti jsme například neakceptovali dárce s hypertenzí, metabolickým syndromem nebo s vyšší glykémií nalačno. Nyní tyto dárce v některých případech akceptujeme. Výsledky recentních studií jsou ale varováním především pro velmi mladé a geneticky příbuzné dárce. V tuto chvíli tedy všichni čekáme na nová doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), která vznikají ve spolupráci s The Transplantation Society, která by zohlednila rizika popsaná v posledních letech. Je jisté, že tato doporučení neposkytnou odpověď na všechny otázky, které si klademe ohledně bezpečnosti darování ledviny, ale posunou naši praxi dále.

Stále platí, že transplantace ledviny od žijícího dárce je nejlepší metodou léčby nezvratného selhání funkce ledvin. Bez dárců by

tento program neexistoval. Dárči by ale měli být již nyní informováni, že po nefrektomii existuje určité malé riziko selhání ledvin, a nikoli, že budou po nefrektomii žít déle. U většiny dárců tato informace nepovede ke změně jejich rozhodnutí, protože chtějí pomoci svému blízkému. Měli bychom ale být přísnější v případě velmi mladých a také samaritánských dárců.

Literatura

- Bingaman AW, Wright FH, Murphey CL. Kidney paired donation in live-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:1091–1092.
- ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 2):ii1–ii71.
- Fehrman-Ekholm I, Norden G, Lennerling A, et al. Incidence of end-stage renal disease among live kidney donors. *Transplantation* 2006;82:1646–1648.
- Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, et al. AB0-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation* 2008;85:1745–1754.
- Ibrahim HN, Foley R, Tan L, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009;360:459–469.
- Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.
- Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med* 2011;365:318–326.
- Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *J Am Med Assoc* 2014;311:579–586.
- Rees MA, Kopke JE, Pelletier RP, et al. A non-simultaneous, extended, altruistic-donor chain. *N Engl J Med* 2009;360:1096–1101.
- Reese PP, Bloom RD, Feldman HI, et al. Mortality and cardiovascular disease among older live kidney donors. *Am J Transplant* 2014;14:1853–1861.
- Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *J Am Med Assoc* 2010;303:959–966.
- Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. AB0 incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant* 2005;5:2570–2575.
- Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow AB0-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4:1315–1322.
- Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;11:2405–2413.