

Hypotermie dárce zlepšuje výsledky transplantací ledvin

Niemann CU, et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. N Engl J Med 2015;373:405–414.

Opožděný rozvoj funkce (delayed graft function, DGF) transplantované ledviny (definovaný jako potřeba dialýzy během prvního týdne po transplantaci) je spojen s vyššími ekonomickými náklady a zkrácením přežití štěpů. DGF se vyskytuje až u 50 % transplantací od dárců se smrtí mozku. Terapeutická hypotermie je zavedenou metodou, která se používá k ochraně CNS u pacientů se srdeční zástavou, cévní mozkovou příhodou nebo s asfyxií. Není jasné, zda má terapeutická hypotermie také nefropro-

tektivní účinky. V jedné retrospektivní studii byl prokázán vliv mírné hypotermie na omezení renálního poškození. Experimentální studie ukázala, že rychlé ochlazení na střední hypotermii brání renálnímu poškození po srdeční zástavě. Hypotermie je spojena se zpomaleným metabolismem a omezením produkce volných kyslíkových radikálů. Autoři se proto rozhodli poprvé provést prospektivní randomizovanou kontrolovanou studii s cílem ověřit, zdali terapeutická hypotermie dárce ovlivňuje DGF.

Do studie bylo v letech 2012–2013 zařazeno 394 dárců orgánů. Po potvrzení smrti mozku byli dárce randomizováni buď k mírné hypotermii (34–35 °C), nebo k normotermii (36,5–37,5 °C). Při randomizaci bylo přihlíženo k charakteristice dárce. Ochlazení bylo buď spontánní, nebo pomocí přístroje. Normotermie bylo dosaženo zahřátím dárce. Byly zaznamenávány klinické údaje dárce a příjemce a tzv. KDPI (Kidney Donor Profile Index), který popisuje riziko selhání štěpu. Primárním cílovým parametrem studie byl výskyt DGF. Zvláštní kategorií analýzy tvořila skupina, kdy obě ledviny dárce byly transplantovány jednomu příjemci (duální transplantace). Interim analýza byla plánována po provedení poloviny transplantací. Randomizaci nakonec podstoupilo 370 dárců (180 ve skupině s hypotermií a 190 s normotermií). Celkem bylo transplantováno 583 ledvin: 290 ze skupiny s hypotermií a 293 ze skupiny s normotermií. Obě skupiny měly podobné charakteristiky dárců. V případě příjemců činila studená ischemie 13,9 hodiny ve skupině s hypotermií a 15,6 hodiny ve skupině s normotermií.

Ve skupině s hypotermií byl znám potransplantační průběh u 280 pacientů, DGF se vyskytl v 28,2 %. Ve skupině s normotermií byly údaje k dispozici u 286 pacientů a DGF se vyskytl v 39,2 %. Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní ($p = 0,008$). Mnohorozměrový model bral v potaz charakteristiku dárce, koncentraci kreatininu dárce, dobu studené ischemie. Tato analýza ukázala, že hypotermie ve srovnání s normotermií signifikantně snížila riziko DGF (OR 0,62; 95% interval spolehlivosti [IS] 0,43–0,92; $p = 0,02$). V analýze, kde byli pouze dárce s rozšířenými kritérii (ECD dárce, dříve nazývaní marginální dárce), byl výskyt DGF 31 % ve skupině s hypotermií a 56,5 % ve skupině s normotermií. V mnohorozměrovém modelu bylo rovněž riziko nižší (OR 0,31; 95% IS 0,15–0,68; $p = 0,003$). Ve skupině dárců se standardními kritérii byl výskyt DGF ve skupině s hypotermií rovněž nižší: 27,3 % vs. 33,6 % (OR 0,75). U duálních transplantací se v případě hypotermie DGF nevyskytl a v případě normotermie byl výskyt DGF 83 %.

Tato prospektivní randomizovaná studie ukázala, že cílená kontrola teploty dárce má významný protektivní vliv na výsledky transplantací ledvin. Studie byla předčasně ukončena po interim analýze, protože se ukázalo, že skupina s intervencí (tedy s hypotermií) má signifikantně lepší výsledky, a že je tudíž neetické pokračovat v randomizaci. Relativní riziko DGF bylo o 38 % nižší u dárců s řízenou mírnou hypotermií (34–35 °C) než u dárců s cílenou normotermií. Z hypotermie dárce měli zvláštní výhodu ti příjemci, kteří dostali štěp od dárce s rozšířenými kritérii.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

V letošním roce je to podruhé, co se na stránkách Postgraduální nefrologie zabýváme možnostmi ovlivnění opožděného rozvoje funkce transplantované ledviny. Důvod je ten, že se jedná o oblast v transplantologii, které je věnována velká pozornost. Dlouhou dobu je známo, že ledviny odebrané od dárců zemřelých mají kratší přežití než ledviny transplantované od dárců žijících (Matas et al., 2014). Jedním z vysvětlení jsou katastrofické důsledky smrti mozku. Smrt mozku má za následek celý soubor fyziologických reakcí, jejichž jme-

novatelem je vysoká sekrece katecholaminů s důsledkem periferní vazokonstrikce a omezení perfuze orgánů. Navíc se situace zhoršuje hemodynamickou nestabilitou, ztrátou sympatického tonu a hypovolémií jako důsledku diabetes insipidus. Smrt mozku má také imunitní a zánětlivé konsekvence. Komplementový systém je aktivován a jsou uvolněny prozánětlivé cytokiny (interleukiny 1 a 6, TNF, IFN- γ). Aktivovaný endotel zvyšuje imunogenicitu orgánu zvýšenou tvorbou HLA antigenů, selektinů a dalších adhezních molekul. Podobně je aktivován koagulační systém (Floerchinger et al., 2012).

V případě transplantace ledviny se samozřejmě všechny tyto reakce uplatňují. Opožděný rozvoj funkce transplantované ledviny je běžnou komplikací po transplantaci ledviny od zemřelého dárce, kdežto v případě transplantací od žijících dárců jde o raritu svědčící pro technické potíže buď při odběru ledviny, nebo při samotné transplantaci. Je jen pochopitelné, že v případě dárců se smrtí mozku, kteří jsou starší, trpí hypertenzí nebo zhoršenou funkcí ledvin, je výskyt DGF ještě vyšší. Zvýšená imunogenita orgánů se pak projevuje zvýšeným výskytem akutní rejekce a také horším přežitím těchto štěpů.

V komentované studii se Niemann a spol. pokusili jednoduchým manévrem – terapeutickou hypotermií – ovlivnit konsekvence výše popsanych fyziologických procesů. Ochlazení dárců bylo provedeno do čtyř hodin a hypotermie trvala necelých 17 hodin do doby, než byly orgány od dárce odebrány. Hypotermie dárce snížila výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu (tedy potřeby dialýzy v prvním týdnu) z 39 % na 28 %. Největšího efektu ale bylo dosaženo v podskupině marginálních dárců, kde také bývá výskyt DGF nejvyšší. Rozdíl ve výskytu DGF byl v této kohortě 25 %, což je opravdu vynikající výsledek. Také proto byla studie předčasně zastavena, protože účinek intervence byl zcela zjevný.

Fyziologické vysvětlení úspěchu terapeutické hypotermie může spočívat ve sníženém metabolismu, nižší spotřebě kyslíku a glukózy metabolismu a v ochraně zásob ATP (Polderman, 2009).

Analýza velké kohorty 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 (Polderman, 2009). Navíc hypotermie snižuje apoptózu, produkci volných kyslíkových radikálů a uvolnění prozánětlivých cytokinů, čímž může redukovat imunogenicitu orgánů použitých k transplantaci. Podobně ochlazení dárce může snížit tvorbu mikrotrombů, protože postihuje i koagulační kaskádu. Nemáme sice dlouhodobé výsledky této studie k dispozici, ale bylo by jistě zajímavé znát střednědobé výsledky transplantací, tvorbu anti HLA protilátek, výskyt akutní a chronické rejekce.

Tato studie je výjimečná i z jiného důvodu. Recentně probíhá několik klinických studií s cílem terapeuticky omezit výskyt DGF. Cílem jsou buď toll-like receptory (studie OPN302, Opsona Therapeutics) nebo terminální komplement (studie PROTECT, Alexion). I když předběžné výsledky těchto studií zatím nebyly publikovány, stěží lze očekávat tak významný účinek intervence. Tato studie tak dokazuje, že i ve světě moderní medicíny založené na technologiích existují jednoduché a levné postupy, které přinášejí významné léčebné inovace. I když ještě existuje více otázek, domnívám se, že terapeutická hypotermie bude brzy rozšířena a doporučena jako zlatý standard péče o dárce orgánů k transplantacím.

Literatura

- Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplant Rev (Orlando)* 2012;26:54–59.
Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2014;14(Suppl 1):11–44.
Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl):S186–S202.