

# Kalkulátor rizika selhání ledvin pro žijící dárce ledviny

*Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. N Engl J Med 2015 Nov 6. [Epub ahead of print].*

**P**otenciální žijící dárce ledvin jsou akceptováni k nefrektomii po zevrubném vyšetření, které vyloučí přítomnost rizikových faktorů pro vznik komplikací v dlouhodobém horizontu. Ačkoli je darování ledviny považováno za bezpečné, může mít nefrektomie důsledky projevující se při dlouhodobém sledování; přímým důsledkem může být zvýšení rizika rozvoje nezvratného selhání ledvin. Nástroj pro individualizaci tohoto rizika pro konkrétního dárce nemáme dosud k dispozici a kritéria pro akceptování dárce se mezi jednotlivými transplantačními centry liší. Sporné otázky se týkají vyššího věku a přítomnosti hypertenze. Podobně vyšší riziko představuje černošská rasa. Na druhé straně jsou mnohem

přísnější kritéria požadována pro akceptování mladých dárců, protože mají značně delší dobu očekávaného dožití.

Současné studie ukazují, že výskyt terminálního selhání ledvin (ESRD) u dárců je čtyřnásobně vyšší ve srovnání s podobnou kontrolní populací, i když absolutní riziko selhání ledvin není velké. Autoři vyvinuli online nástroj k posouzení rizika nezvratného selhání ledvin u potenciálního žijícího dárce ledviny, tedy ještě před darováním ([www.transplantmodels.com/esrisk](http://www.transplantmodels.com/esrisk)).

S využitím populačních dat vyvinuli autoři rovnici, která obsahuje deset rutinních demografických a zdravotních charakteristik dárce nezbytných k odhadu rizika ESRD během 15 let a doživotně, i když je tato rovnice založena na odhadech pocházejících pouze ze studií s poměrně krátkým sledováním.

Zdrojová data k výpočtu rovnice představovala roční incidence ESRD v populaci USA a charakteristiky související s ESRD v sedmi populačních studiích. Odhady výskytu ESRD vycházejí z údajů databázi United States Renal Data System (USRDS) a sčítání lidu. Autoři identifikovali populační riziko ESRD jako vysoké (nevhodná populace k darování ledviny) a nízké (je možné uvažovat o dárcovství ledviny). Ve skupině s vysokým rizikem byly stanoveny jako absolutní kontraindikace darování ledviny tyto parametry: hodnota odhadované glomerulární filtrace (eGF) < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, přítomnost inzulin-dependentního diabetes mellitus, užívání čtyř antihypertenziv, hodnota krevního tlaku (TK) > 160/90 mm Hg při medikaci nebo > 170/100 mm Hg bez medikace, poměr albuminu/kreatininu (alb/cr) v moči > 300 mg/g (> 30 mg/mmol), anamnéza ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, městnavého srdečního selhání a ischemické choroby dolních končetin.

Autoři kvantifikovali spojitost zdravotních charakteristik s ESRD ve skupině s nízkým rizikem ze sedmi populačních kohortových studií (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III, 1988–1994], Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study, Geisinger Health System, Maccabi Health System, Veterans Health Administration [VHA], Mount Sinai BioMe Cohort, Institute for Clinical Evaluative Sciences Ontario Kidney, Dialysis, and Transplantation Program). Stabilita modelu byla zajištěna přítomností alespoň 20 nemocných s ESRD ve skupině s nízkým rizikem. Bylo zahrnuto 12 demografických a zdravotních charakteristik: věk, rasa, pohlaví, eGF, poměr alb/cr v moči, systolický TK, přítomnost inzulin-dependentního diabetu, kouření, index tělesné hmotnosti (BMI), koncentrace celkového cholesterolu, koncentrace LDL cholesterolu, anamnéza ledvinových kamenů. Pro účely studie byly definovány ideální charakteristiky žijících dárců ledvin v populaci USA (systolický TK 120 mm Hg, poměr alb/cr v moči 4 mg/g, BMI 26, absence kouření, nepřítomnost diabetu, absence antihypertenzivní léčby).

Rovnici rizika autoři aplikovali na 52 998 žijících dárců ledviny shromážděných v americké databázi Organ Procurement and Transplantation Network v letech 2005–2014. Poměr alb/cr v moči byl stanoven na 4 mg/g pro ty jedince, kteří měli negativní nebo neznámé výsledky rozboru moči, a 30 mg/g pro nemocné s pozitivními výsledky rozboru moči.

Autoři porovnali nedávno publikovaná data týkající se 15letého rizika vzniku ESRD u dárců ledvin s předpokládaným rizikem u hypotetické skupiny věkově odpovídajících osob, které ledvinu nedarovaly, a určili relativní riziko.

Necelých pět milionů účastníků ze sedmi populačních studií mělo takové charakteristiky, že by mohli být dárce ledvin. V této podskupině se ESRD vyskytlo u 3 900 nemocných s mediánem sledování pohybujícím se od čtyř let ve studii Mount Sinai

po 16 let v průzkumu NHANES. Riziko ESRD bylo graduálně vyšší u jedinců s hodnotou eGF < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; v případě eGF > 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebylo riziko pozorováno. Další rizika vzniku ESRD představovaly diabetes, vyšší systolický TK (poměr rizik [HR] 1,42 pro zvýšení o 20 mm Hg), použití antihypertenziv (HR 1,35), kouření (jak v anamnéze, tak v současnosti), vyšší poměr alb/cr v moči. Poměrně slabý vztah k riziku vzniku ESRD byl popsán při BMI > 30. Riziko nebylo popsáno u hodnot celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a nefrolitiázy, takže tyto parametry nebyly do konečného modelu zahrnuty.

Patnáctileté riziko vzniku ESRD bylo nejvyšší u černochů ve středním věku. Pro 20letého potenciálního dárce bylo 15leté předpokládané riziko u černochů 0,08 %, u černošek 0,05 %, u bělochů 0,02 % a u bělošek 0,01 %. Odpovídající riziko u 40letých kandidátů bylo 0,24 %, resp. 0,15 %, 0,06 % a 0,04 %. Hodnoty rizika pro celoživotní model byly vyšší než pro 15letý model, rozdíly byly největší pro mladé osoby. Platilo to zvláště pro mladé osoby. Riziko se zvyšovalo v případě přítomnosti dalších rizikových faktorů, především vyššího poměru alb/cr v moči. Pokud byla předpokládaná rizika ESRD aplikována na dárcovskou populaci v USA, 99 % dárců mělo předpokládané 15leté riziko ESRD nižší než 3 %, 98 % mělo předpokládanou incidenci ESRD nižší než 2 % a 94 % z nich nižší než 1 %. Tříprocentní riziko ESRD před darováním ledviny bylo nejčastější u černochů ve věku mezi 53 a 68 lety. Patnáctileté riziko ESRD bylo mezi dárce v USA 3,5–5,3krát vyšší než u nedárců. Například předpokládané 15leté riziko ESRD u průměrného černocha se zvýšilo z 0,21 % na pozorované 0,96 % v případě darování ledviny.

Autoři tak vytvořili online webový nástroj, který využívá několik charakteristik dárců k projekci 15letého rizika ESRD u populace potenciálních dárců. Může být užitečným nástrojem pro posouzení individuálního rizika a speciálně pro rozhodování o zdravotní způsobilosti darovat ledvinu. Nicméně i v budoucnu bude nutné provést další studie s využitím kohort s delším sledováním a také z jiných zemí.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

*Transplantace ledviny od žijícího dárce je metodou volby léčby nemocných s nezvratným selháním ledvin, a to proto, že výsledky těchto transplantací 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. Odběr orgánu od žijícího dárce je možno 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 se srovnatelným účinkem.*

*V současné době již existuje dostatek důkazů pro tvrzení, že dlouhodobé riziko jednostranné nefrektomie, bez ohledu na to, z jaké indikace byla provedena, je nízké. Ve světle rozvoje transplantací ledviny od žijících dárců se objevily případy, kdy dárce orgánu solitární ledvina v průběhu let selhala. Jako největší riziko byla identifikována nižší glomerulární filtrace (GF) 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 ESRD u dárců v porovnání s jedinci stejně zdravými, kteří nefrektomii nepodstoupili (Muzaale et al., 2014; Mjoen et al., 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 dárcům a rovněž u dárců nebělošského etnika (Muzaale et al., 2014).

V případech jinak vybrané kontrolní skupiny lze ale dospět ke zcela opačným výsledkům (Reese et al., 2014), kdy starší dárce měli dokonce lepší výsledky než kontrolní osoby, což ale zjevně ukazuje na dobře vybranou skupinu dárců oproti kontrolám. Podobně v minulosti byly publikovány práce, které ukazovaly na nižší rizika úmrtí a ESRD v populaci žijících dárců. Tyto dřívější studie ale porovnávaly dárce s obecnou populací, tedy takovou, u níž se během sledování objevují kardiiovaskulární 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, jejíž zdravotní stav bude odpovídat zdravotnímu stavu dárců, kteří podstoupili nefrektomii. Situace je ještě složitější, protože v průběhu let akceptujeme dárce ledvin, kteří jsou jednak starší, jednak i tzv. marginální. V minulosti jsme například neakceptovali dárce s hypertenzí, metabolickým syndromem nebo vyšší glykemií nalačno. Nyní tyto dárce v některých případech

akceptujeme. Výsledky nedávných studií jsou ale varováním především pro velmi mladé a geneticky příbuzné dárce.

Nyní tedy všichni očekáváme nová doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), která by zohlednila rizika popsaná v posledních letech. Je jisté, že tato doporučení nezodpoví všechny otázky týkající se bezpečnosti darování ledviny, které si klademe, ale posunou naši praxi dále. Výše popsáný kalkulátor rizika je dalším krokem ke zvýšení dlouhodobé bezpečnosti žijících dárců ledvin. Je samozřejmé, že tato pozorování je třeba validovat v evropské populaci.

Stále platí, že transplantace ledviny od žijícího dárce je nejlepší metodou léčby nezvratného selhání funkce ledvin. Bez dárců by tento program neexistoval. Dárce by ale měli být již nyní informováni o tom, že po nefrektomii existuje určité malé riziko selhání ledvin, a pro tuto informaci můžeme i dnes využít kvantifikaci rizika ESRD pomocí kalkulátoru, který je všem dostupný ([www.transplantmodels.com/esdrisk](http://www.transplantmodels.com/esdrisk)) a který je zatím schopen zjistit riziko během 15 let. Celoživotní riziko není zcela jasné, ale je zřejmé, že je zvýšeno u mladých dárců s  $eGF < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , s albuminurií nebo s hypertenzí. U těchto dárců bychom měli být velmi přísní. Naopak pro starší dárce je riziko ESRD docela malé i při nižší hodnotě  $eGF$ .

#### Literatura

- Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.  
Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579–586.  
Reese PP, Bloom RD, Feldman HI, et al. Mortality and cardiovascular disease among older live kidney donors. *Am J Transplant* 2014;14:1853–1861.



Vážení a milí čtenáři,

děkujeme Vám za dosavadní čtenářskou přízeň a přejeme Vám krásné vánoční svátky a do roku 2016 pevné zdraví a spoustu splněných přání.

Redakce a redakční rada Postgraduální nefrologie