

HLA inkompatibilní transplantace ledviny od žijících dárců jsou spojeny s delším přežitím pacientů oproti dialyzační léčbě

Orandi BJ, Luo X, Massie AB, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med* 2016;374:940–950.

Ve Spojených státech amerických má 32 000 nemocných čekajících na transplantaci ledviny protilátky proti HLA (human leukocyte antigen) antigenům, což jim zjevně prodlužuje dobu čekání na kompatibilního dárce. Někteří z nich mají to štěstí, že mají možnost podstoupit transplantaci ledviny od žijícího dárce, avšak mají proti jeho HLA antigenům protilátky. Pro tyto pacienty můžeme nalézt kompatibilního dárce v systému párové výměny (naděje na nalezení vhodného dárce je zde však pro ně rovněž omezená) anebo podstoupí desenzibilizaci a následně pak transplantaci od inkompatibilního dárce. Zkušenosti z jednotlivých center i multicentrická studie ale ukazují na horší dlouhodobé výsledky těchto transplantací v porovnání s transplantacemi kompatibilními v HLA systému. Protože výsledky testů získané od HLA inkompatibilních dárců jsou horší, mnohá transplantáčnická centra v USA se k tomuto programu staví zdrženlivě, aby se nevystavovala riziku postihu ze strany regulačních úřadů a plátců péče. Nicméně, pro mnoho senzibilizovaných pacientů je inkompatibilní transplantace jedinou volbou, protože jejich šance na kompatibilní transplantaci je malá a riziko mortality spojené s dialýzou vysoké. Výsledky zkušeností z Johns Hopkins University ukazují, že riziko spojené s inkompatibilními transplantacemi je nižší než riziko provázející setrvání v léčbě dialýzou. Je proto zásadní tyto zkušenosti ověřit v multicentrické studii, jíž by se zúčastnila ostatní centra napříč Spojenými státy.

Do studie byli zařazeni pacienti z 22 transplantáčnických center, kteří podstoupili transplantaci ledviny v letech 1997–2011.

Jako kontrolní byla vybrána skupina nemocných z registru SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients), který obsahuje informace o všech dárcích, o nemocných v čekací listině a o nemocných po transplantaci ledviny. Za HLA inkompatibilní příjemce byli považováni nemocní, kteří podstoupili perioperační desenzibilizační terapii. Pozitivní výsledek vyšetření metodou Luminex a negativní výsledek křížové zkoušky provedené pomocí průtokové cytometrie (FACS cross-match) znamenal nízkou koncentraci dárcovsky specifických protilátek (DSA), pozitivní výsledek testu FACS cross-match s negativním výsledkem křížové zkoušky cytotoxicity závislé na komplementu (CDC) představoval střední koncentraci DSA a konečně pozitivní výsledek testu CDC (klasický cross-match) pak znamenal vysokou koncentraci přítomných DSA před transplantací. Necelých 6 % nemocných bylo navíc inkompatibilních v krevní skupině.

Informace o úmrtí nemocných v registrech sociálního pojištění a programu Medicare byly spojeny s informacemi o transplantacích v registru SRTR. První kontrolní skupinu tvořili nemocní z čekací listiny, z nichž někteří následně podstoupili transplantaci ledviny od zemřelého dárce. Druhou kontrolní skupinu tvořila skupina nemocných na čekací listině, kteří transplantaci ledviny nikdy nepodstoupili. Pacienti do první kontrolní skupiny byli vybráni z téměř z 350 000 nemocných a nemocní ve druhé kontrolní skupině pak pocházeli z kohorty 200 000 nemocných. Cílem vytvoření první kontrolní skupiny bylo porovnat transplantace ledvin od inkompatibilních žijících dárců se skupinou co nejpodobnější intervenované skupině, cílem druhé kontrolní skupiny (netransplantovaní nemocní, ale zařazení na čekací listinu) pak bylo ukázat na rozdíly v přežití nemocných, kteří podstoupili transplantaci, oproti těm, kteří setrvali v dialyzační léčbě. Každému příjemci inkompatibilní ledviny bylo přiřazeno pět vybraných kontrolních osob v první a pět kontrolních osob ve druhé skupině. Systém výběru kontrolních skupin je uveden v originální publikaci. Nemocným se 100%, 98–99% a 95–97% panelem reaktivních protilátek (PRA) byli výběrem přiřazeni nemocní se stejným množstvím PRA. Pacientům s PRA dosahujícím hodnoty 85–94 % byly přiděleny kontrolní osoby s PRA lišícím se maximálně o ± 2 %. Tolerance PRA vybrané kontrolní skupiny se následně snižovala s poklesem hodnot (uváděných v %) PRA pacientů. Nemocným s PRA o hodnotě 0 % byly vybrány jenom kontrolní osoby s PRA 0 %. Pacientům, kteří podstoupili preemptivní inkompatibilní transplantaci ledviny od žijícího HLA inkompatibilního dárce, byly vybrány kontrolní osoby – pacienti s délkou dialyzační léčby nepřesahující tři měsíce. Kontrolní osoby přidělené ostatním nemocným, kteří již byli léčeni dialýzou před transplantací, byly zvoleny tak, aby nejvyšší rozdíl délky dialyzační léčby představoval jeden rok. Kontrolní osoby se s pacienty shodovaly v následujících ukazatelích: ve věku, krevní skupině, retransplantacích, rase, pohlaví, přítomnosti diabetu, v období, kdy nemocní podstoupili transplantaci. V případě, kdy se nepodařilo vybrat přesně odpovídající kontrolní osoby, byla kritéria zmírněna (detaily zde nejsou popsány).

Do studie bylo zařazeno 1 025 nemocných, kteří podstoupili HLA inkompatibilní transplantaci ledvin ve 22 transplantáčnických centrech. Z nich 185 nemocných mělo jenom pozitivní výsledky testu provedeného metodou Luminex, ale negativní výsledku testu metodou FACS cross-match; 536 nemocných mělo pozitivní FACS cross-match, ale negativní CDC a 304 nemocných pak pozitivní výsledky testu CDC cross-match. Celkem 67 % nemocných tvořily ženy a 40 % nemocných již transplantaci podstoupilo, 16 % nemocných bylo černochů. Medián PRA dosahoval 51 % u nemocných s pozitivním výsledkem testu metodou Luminex,

57 % u nemocných s pozitivním výsledkem testu metodou FACS cross-match a 85 % u nemocných s pozitivním výsledkem testu metodou CDC. Doba dialyzační léčby byla 5,6 roku, 6,9 roku a 9,0 roku ve všech třech skupinách.

Příjemci transplantací ledvin od inkompatibilních žijících dárců měli významně delší přežití v porovnání s kontrolními skupinami (čekací listina nebo transplantace anebo jenom čekací listina). Jednoroční přežití představovalo 95 % vs. 94 % a 89 %, tříleté přežití 91,7 % vs. 83 % a 72 %, pětileté přežití 86 % vs. 74 % a 59 % a osmileté přežití 76,5 % vs. 62,9 % a 43,9 %. Inkompatibilní transplantace byla spojena s absolutním zvýšením přežití v osmém roce o 13,6 % oproti první kontrolní skupině (čekací listina a transplantace) a o 32,6 % oproti skupině pacientů, kteří nikdy nepodstoupili transplantaci (3,37krát nižší riziko). Delší přežití nemocných bylo zaznamenáno ve všech skupinách podle množství dárcovsky specifických protilátek. V osmém roce měli nemocní s pozitivitou DSA určenou pouze metodou Luminex o 24 % delší přežití oproti první kontrolní skupině a o 42 % oproti druhé kontrolní skupině. V případě nemocných s pozitivitou určenou pomocí metody FACS cross-match bylo přežití delší o 13 % oproti první a o 33 % oproti druhé kontrolní skupině. Nemocní s pozitivitou zjištěnou testem CDC cross-match (nejvyšší množství DSA, nejvyšší imunologické riziko) měli přežití o 9,5 % delší oproti první kontrolní skupině a o 27,3 % delší oproti druhé kontrolní skupině.

V této studii tak bylo přijetí HLA inkompatibilního štěpu spojeno s významným prodloužením přežití nemocných ve srovnání s dalšími možnostmi léčby senzibilizovaných nemocných, tedy oproti dialyzační léčbě a čekání na transplantaci anebo oproti dialyzační léčbě a podstoupení transplantace. Tato výhoda byla pozorována u všech skupin nemocných s různým množstvím anti-HLA protilátek.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledvin mají nyní v porovnání s dobou před deseti lety jiné limity. Předně již neplatí nutnost kompatibility mezi dárcem a příjemcem v krevní skupině a také již neplatí nutnost kompatibility v HLA systému. Stále se samozřejmě vybírají příjemci k dárcům tak, aby bylo dosaženo jak kompatibility v krevní skupině, tak co největší míry podobnosti v HLA systému. V opačném případě by hrozila především protilátkami zprostředkovaná rejekce transplanto- vaného orgánu. V případě inkompatibility v krevní skupině lze podat měsíc před transplantací rituximab (monoklonální protilátku) a před transplantací pak provést specifickou imunoabsorpci. Toto lze provést jedině za předpokladu, že dárcе žije. V IKEM jsme tento přístup zavedli v roce 2011. Dosud úspěšně podstoupilo tento typ transplantace 25 nemocných.

Existují ale také nemocní (většinou ženy po předchozích transplantacích), kteří mají v plazmě velké množství protilátek proti cizím HLA antigenům, tzv. anti-HLA protilátky. U těchto nemocných je velmi obtížné najít vhodného dárce, ať už žijícího, nebo zemřelého (mají daleko častěji pozitivní CDC cross-match), a tito nemocní zůstávají dlouho v léčbě dialýzou. Článek publikovaný Orandim a spol. prezentuje výsledky retrospektivního pozorování z 22 center v USA, jejichž specialisté použili tzv. desenzibilizační strategii právě u těchto vysokorizikových nemocných s cílem umožnit jim transplantaci od žijícího dárce po předchozí přípravě (jako příprava byly použity různé léčebné protokoly – rituximab, plazmaferézy, imunoabsorpce, intravenózní imunoglobuliny).

Již před lety byla provedena studie v Johns Hopkins University (Montgomery et al., 2011), která ukázala na podobné výsledky do-

kládající, že přežití nemocných po HLA inkompatibilní transplan- taci je delší ve srovnání se stejnými nemocnými ponechanými v dia- lyzační léčbě. Protože jsou v USA hodnocena transplantační centra podle výsledku své práce (přežití štěpů a nemocných), mnoho center z obav před horšími výsledky tento typ transplantací neprovádělo. Proto byla nyní realizována větší multicentrická, retrospektivní stu- die s nemocnými, kteří podstoupili HLA inkompatibilní transplan- taci ledviny v letech 1997–2011. Výhodou této studie bylo její multi- centrické uspořádání, dostatečné množství pacientů (1 025) a dobře vytvořený systém kontrolních skupin. Určitou nevýhodu znamenala heterogenita testování anti-HLA protilátek, interpretace těchto tes- tů v jednotlivých centrech a samozřejmě také rozdílný přístup v de- senzibilizaci napříč transplantačními centry.

Pro některé hypersenzibilizované nemocné v USA představuje HLA inkompatibilní transplantace ledviny jedinou šanci, jak trans- plantaci podstoupit. V některých evropských zemích ale existují dal- ší programy, například systém akceptovatelné, ale také systém páro- vé výměny mezi inkompatibilními dvojicemi. Pokud jsou takovýchto dvojic stovky, pak by bylo možné kompatibilního dárce najít. Pokud jich jsou jenom desítky, je to velmi obtížné. Proto inkompatibilní transplantace provádíme také v České republice, respektive v IKEM, po více než deset let. Pro nefrology je třeba zdůraznit, že HLA in- kompatibilní transplantace jsou definovány přítomností význam- ného množství dárcovsky specifických protilátek před transplantací. Pro jejich definici používáme několik testů: Luminex, který je vel- mi citlivou metodou detekující i malé množství protilátek, FACS cross-match, jenž má menší citlivost, a konečně všem dobře známý CDC cross-match, jehož pozitivita je stále považována za kontra- indikaci transplantace ledviny.

Komentovaná studie potvrdila předchozí pozorování, že i HLA inkompatibilní transplantace při použití různých desenzibilizač- ních režimů je pro tzv. imunologicky rizikové nemocné výhodněj- ší, než kdyby byli ponecháni v dialyzační léčbě. Samozřejmě je ale třeba očekávat horší dlouhodobé výsledky než v případě kompati- bilních transplantací.

Literatura

Montgomery RA, Lonze BE, King KE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kid- ney recipients and survival. N Engl J Med 2011; 365: 318–326.