

| Dlouhodobá rizika darování ledviny

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Transplantace ledviny od žijícího dárce je spojena s delším přežitím štěpů a příjemců v porovnání s transplantací od zemřelého dárce. Donedávna publikované práce ukazovaly, že riziko selhání ledvin anebo smrti je u žijících dárců nižší než v běžné populaci. Potíž ale spočívá v tom, že dárce ledvin představují velmi selekovanou zdravou populaci, která pochopitelně bude trpět méně komplikacemi než běžná populace a bude žít déle. Recentně dvě studie z Norska a ze Spojených států amerických porovnal přežití a komplikace dárců ledvin s kontrolní zdravou skupinou.^{1,2} Výsledky těchto studií přinesly několik otázek spojených s bezpečností živého dárcovství ledvin. Pracovní skupina ERA/EDTA pro transplantace DESCARTES připravila přehledový článek o rizicích dárcovství ledvin vyjadřující názor výboru pracovní skupiny, jehož podstatnou část naleznete zde upravenou pro potřeby Postgraduální nefrologie.

Tradiční polemiku s živým dárcovstvím ledvin je hyperfiltrační teorie, která je však u lidí zpochybněna, protože hyperfiltrace nevede ke vzniku intraglomerulární hypertenze. Další obtížné dokazatelnou námitkou je obava, zdali nevzniká přetížení solitární ledviny a zdali je toto přetížení spojeno s mnoha možnými budoucími metabolickými abnormalitami. Každý transplantační tým si opakovaně klade otázku, zdali je individuální riziko spojené s dárcovstvím od žijících jedinců akceptovatelné a zdali ospravedlňuje toto dárcovství. Zatímco v případě přítomnosti známých a definovaných rizik je rozhodnutí snadnější, v případě jejich absence je naše rozhodnutí omezeno na předpoklad, že darování je bezpečné, protože známá rizika v momentě rozhodnutí neexistují. Rovněž se málo mluví o výhodách dárcovství. Výhody jsou zjevně psychologické, ale snadno pochopitelné u rodičů nebo partnerů rozhodnutých darovat svému milovanému to nejcennější, co mají, tedy kus vlastního zdraví.

Retrospektivní studie a riziko vzniku selhání ledvin u dárců

Pro studium rizik dárcovství ledviny je zásadní vytvoření takové kontrolní skupiny, která má stejné genetické pozadí jako skupina dárců. Ideálním případem je pak studie s jednovaječnými dvojčaty, která by buď ledvinu darovala, anebo nikoli. Takové studie provedeny byly a ukázaly, že neexistují rozdíly v hodnotách albuminurie a krevního tlaku během sledování deset a dvacet let po nefrektomii. Kreatininová clearance byla jenom o 10–20 % nižší u dárců. Samozřejmým problémem této studie byl však omezený počet dárců mezi dvojčaty.³ Jedinou alternativou ke studii s dvojčaty, která mají stejná rizika v době darování ledviny, jsou rozsáhlé populační studie, v nichž lze identifikovat takovou kontrolní skupinu, která nese stejná rizika jako dárce. Je třeba zdůraznit, že se musí jednat o velmi zdravou kontrolní populaci.

Pokud se podaří takovou kontrolní populaci identifikovat, je možno rozdíly mezi skupinami přičíst právě a jenom následkům darování ledviny. V **tab. 1** je uveden popis takových dvou studií, jejichž výsledky byly publikovány v roce 2014. Celkový odhad vzniku chronického selhání ledvin v obou studiích byl podobný. Relativní riziko selhání ledvin bylo rovněž podobné, jedenáctkrát vyšší v norské studii a osmkrát vyšší v americké studii. Studie jednoznačně ukazují, že riziko selhání ledvin u dárců je zvýšené, i když absolutní riziko je velmi nízké. Absolutně šlo například v americké studii o jeden případ selhání ledvin na 300 dárců ledvin. Je třeba rovněž poznamenat, že celoživotní riziko selhání ledvin v kontrolní populaci bylo velmi malé, což reflektuje její dobrý zdravotní stav. Obě zmíněné studie nemohly přizpůsobit složení souboru rodinné anamnéze selhání ledvin, geografickému původu dárců a kontrol a rovněž také době, kdy byly shromážděny údaje. To může být docela důležitým zdrojem chyby především v norské studii, kde dárce byli v 80 % blízkými pokrevními příbuznými pacientů, a tudíž nešlo vyloučit přítomnost dědičné vlohy vedoucí k selhání ledvin. Navíc příčinou selhání ledvin byla mnohem častěji imunologicky mediovaná onemocnění předpokládající genetickou vazbu než progresivní úbytek renální funkce spojený s nefrosklerózou.

Nehledě na možné chyby v uspořádání studií, jejich závěrem je, že darování ledviny je spojeno se zvýšením rizika vzniku selhání ledvin. Zatímco vliv sníženého množství masy funkčních nefronů stěží může vysvětlit toto pozorování, snížená renální funkční rezerva po nefrektomii může uspišit progresi nově vzniklého chronického onemocnění ledvin. Kromě toho, že některá raritní onemocnění, jako jsou nádory nebo trauma ledvin, lze jen sotva předpovědět, je nutné zohlednit všechna možná nezbytná dlouhodobá rizika před rozhodnutím o darování. Dárce v riziku jsou jistě ti s hypertenzí, s obezitou, ve starším věku nebo s hraniční

TAB. 1 Retrospektivní porovnání dlouhodobých rizik vzniku selhání ledvin po darování ledviny

	Mjøen (2014), Norsko	Muzaale (2014), USA
Dárci (n)	1 901	96 217
Vybrané kontroly (zdroj kontrolního souboru)	32 621 (HUNT)	9 364 (NHANES III) resampled to match 1 : 1
Časové období (D/K)	1963–2007/1984–1987	1994–2001/1988–1994
Sledování v letech (max.) u dárců a kontrol	15 (44)/25 (26)	8 (15)/15 (15)
Charakteristika dárců/kontrol	Nemarginální dárci/zdravá populace	Neselektovaní dárci/zdravá populace
Geografický překryv dárců a kontrol	Ne	Ano
Proměnné pro přizpůsobení souborů	Věk, pohlaví, TK, kouření	Věk, pohlaví, rasa, TK, BMI, kouření
Vztah dárců k příjemcům	80 % příbuzní 1. stupně	67 % příbuzní
Přizpůsobení na rodinnou anamnézu ESRD	Ne	Ne
Výskyt ESRD (N) u dárců a kontrol	0,47 % (9)/0,06 % (22)	0,10 % (99)/0,04 % (36)
Relativní riziko ESRD	11,4	8,0

BMI – body mass index, index tělesné hmotnosti; D – dárci; ESRD – konečné stadium renálních onemocnění; K – kontroly; n – počet; NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey; TK – krevní tlak

glomerulární filtraci v době darování ledviny. Zvýšené riziko může být však přítomno i u dárců se zcela normálními parametry v době darování, a to dokonce také především u mladých dárců. U nich je prakticky nemožné předpovědět jejich dlouhodobá rizika, pokud je jejich věk velmi nízký. Zvláštní pozornost bychom měli věnovat velmi mladým dárcům, kteří chtějí darovat ledvinu svému příbuznému v první linii. U nich lze totiž předpokládat genetickou podobnost, včetně genetických rizik spojených se vznikem progresivní nefropatie. O tom by měli být mladí dárci informováni bez ohledu na negativní výsledky provedených vyšetření. Na druhou stranu, dárci by měli vědět, že rizika je možno snížit při dodržování správné životosprávy, lékařským sledováním funkce ledvin, hypertenze a albuminurie a agresivní léčbou nově se objevivších rizikových faktorů, především hypertenze a albuminurie, pomocí blokátorů systému renin-angiotensin-aldosteron.

Predikce dlouhodobého rizika selhání ledvin

Recentní retrospektivní studie,⁴ která shromáždila informace o pěti milionech subjektů ze Spojených států amerických, analyzovala rizika vzniku selhání ledvin v populaci. Autoři studie vytvořili matematický model, který stanovuje celoživotní a patnáctileté riziko selhání ledvin v populaci. Model je založen na demografických a klinických charakteristikách, které obsahují věk, pohlaví, rasu, odhad glomerulární filtrace (eGFR), systolický TK, antihypertenzní medikaci, BMI, diabetes, močový poměr albuminu ke kreatininu a anamnézu kuřáckého návyku. Kalkulátor rizika je volně dostupný na webu (www.transplantmodels.com/esdrisk). Tento kalkulátor vypočítá riziko před darováním, nikoliv po darování. Každopádně vypočtené riziko u dárců s přítomnými odchylkami (hraniční eGFR, obezita, albuminurie) může být velmi nápomocné transplantacnímu týmu i potenciálnímu dárci

při rozhodování o možnosti darování ledviny. Je samozřejmé, že každé centrum si může stanovit svoji vlastní hranici akceptovatelného rizika. Například podle tohoto kalkulátoru má čtyřicetiletá běloška s léčenou hypertenzí a se systolickým tlakem 130 mm Hg a s eGFR 80 ml/min celoživotní riziko selhání ledvin 0,73 % a patnáctileté riziko 0,10 %. Je třeba zdůraznit, že toto riziko je stanoveno ještě před darováním a v současnosti neexistují dostupná data potřebná k tomu, aby bylo spočítáno riziko po darování ledviny. Je ale pravděpodobné, že riziko vzniku selhání ledvin po nefrektomii se zvýší třikrát až pětkrát nebo o 0,30 %. V uvedeném příkladu by tak patnáctileté riziko vzniku selhání ledvin bylo 0,40 %. To je stále ještě zřejmě akceptovatelné riziko pro většinou transplantačních týmů. Vedle absence výpočtu rizika po darování ledviny má kalkulátor další nedostatky. Především výpočet celoživotního rizika je založen na simulaci s nejdelší dobou sledování 16 let. Proto je docela nejisté předpovědět riziko u velmi mladých dárců, u kterých je předpokládaná doba života delší než 30 let. Recentně Ibrahim a spol.⁵ uveřejnili studii o vývoji renální funkce u 3 956 bělošských dárců ledvin, kteří byli sledováni v průměru 17 let (2–51 let). Autoři použili klinické a demografické údaje před darováním ledviny a vypočítali riziko selhání ledvin nebo snížení hodnoty eGFR < 0,5 ml/s po nefrektomii. Nejvyšší riziko bylo u starších dárců s vyšším BMI a s vyšším systolickým krevním tlakem. Kalkulátor rizika ovšem nebyl validován. Dalším problémem recentně používaného kalkulátoru je absence vlivu rodinné anamnézy onemocnění ledvin, která zřejmě hraje roli u velmi mladých dárců.

Predikce rizika selhání ledvin u starších dárců

Odhady rizika vzniku selhání ledvin jsou postaveny na sběru informací během omezené doby. Proto jsou tyto odhady, na rozdíl od velmi mladých dárců, více použitelné u starších

dárců s již omezenou předpokládanou dobou dožití. Současná studie ukázala na progresivní zvýšení rizika rozvoje konečného stadia renálního onemocnění (ESRD) po deseti letech od nefrektomie, kdy selhání ledvin bylo způsobeno hypertenzí anebo diabetem na rozdíl od ESRD vzniklých do deseti let, kdy hlavní příčinou byla glomerulonefritida.⁶ Starší dárči, u kterých by se mohlo vyvinout selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie nebo hypertenzní nefropatie, pravděpodobně již mají v době vyšetření před nefrektomií přítomnou vyšší glykémii nalačno, albuminurii, hypertenzi a již sníženou renální funkci. Nicméně jakkoli je u nich zvýšeno riziko vzniku diabetu, stěží u starších dárců zbyde dostatek času k následnému vzniku selhání ledvin na podkladě diabetické nefropatie, protože jejich očekávaná doba dožití je kratší. Na rozdíl od mladých dárců tak mají starší dárči riziko vzniku selhání ledvin podstatně nižší, pokud jsou uplatňovány současné požadavky na zdraví dárců ledvin. To koneckonců vysvětluje dobré výsledky pozorované u starších žijících dárců ledvin. Proto by dárcovství ledviny i ve vyšším věku mělo být podporováno.

Riziko mortality u dárců ledvin

V Mjøenově¹ studii bylo pozorováno zvýšení mortality u dárců ledvin jenom při sledování trvajícím déle než 15 let od nefrektomie. Toto pozorování je obtížné vysvětlit jenom samotnou nefrektomií. Teoreticky existuje více rizikových faktorů, které se mohou podílet na zvýšené dlouhodobé mortalitě dárců ledvin. Mohou být konsekvencí mírně snížené renální funkce dárců. Mezi tyto rizikové faktory patří zvýšený krevní tlak, zvýšená koncentrace parathormonu, homocysteinu a kyseliny močové. Dalšími rizikovými faktory jsou zvýšená koncentrace endotelinu, asymetrického dimethylargininu, ale také zvětšení levé komory srdeční a snížení distenzibility aorty. Jakkoliv některé studie ukazují na zvýšení výskytu těchto rizikových faktorů u dárců ledvin, nejedná se o uzavřenou problematiku a mnoho nejasností stále zůstává. Proto vysvětlení pozorování z výše jmenovaných studií zatím nemáme.

Ve studii Narkuna-Burgesse a spol.⁷ bylo porovnáno přežití amerických vojáků po nefrektomii (příčinou byl úraz během 2. světové války, n = 62) s kontrolním souborem bez nefrektomie. Výhodou této studie bylo velmi dlouhé sledování trvajícím 45–65 let po nefrektomii. Nefrektomie neměla žádný vliv na přežití vojáků. Je třeba poznamenat, že v době nefrektomie byli vojáci mladí (25 let), ale neměli v rodinné anamnéze onemocnění ledvin. Studie s kratší dobou sledování neprokázaly rovněž žádný vliv nefrektomie na přežití v porovnání se zdravou, nikoliv obecnou, populací.⁸ V kontrastu s těmito studiemi Mjøen a spol. prokázali nárůst mortality o 30 % (relativní riziko 1,3) v dlouhodobém sledování dárců ledvin. Po 20 letech sledování se absolutní riziko úmrtí zvýšilo o 5 %. Jistě je třeba v norské studii vzít do úvahy genetickou příbuznost dárců (80 %) a příjemců. Pokud mají pokrevní příbuzní pacientů vyšší riziko selhání ledvin, mají také vyšší riziko úmrtí. Rovněž je třeba poznamenat, že 40 % dárců v norské studii tvořili

kuřáci, což mohlo pochopitelně nepříznivě ovlivnit riziko jejich úmrtí.

Vliv nefrektomie na průběh gravidity

Na základě výsledků studií provedených před delší dobou hovoří Doporučené postupy při posuzování dárců a příjemců pro transplantaci ERBP o mírném zvýšení rizika během těhotenství po nefrektomii na úroveň běžné populace, když zdravé dárkyně měly před nefrektomií riziko nižší než běžná populace. Recentně provedená studie tento názor potvrdila.⁹ Ve studii se prokázalo, že nefrektomie zvyšuje riziko vzniku gestační hypertenze a preeklampsie. Absolutní riziko gestační hypertenze nebo preeklampsie se po nefrektomii zvýšilo ze 4,8 % na 11,5 %. Riziko bylo signifikantně vyšší u starších (32 let a více) než u mladších gravidních žen. Nefrektomie neměla žádný vliv na další komplikace gravidity, jako je porod císařským řezem, krvácení po porodu, předčasný porod a konečně také úmrtí matek a novorozenců. Potenciální dárkyně ledvin v reprodukčním věku by tak o tomto riziku měly být informovány.

Závěr

Transplantace ledviny od žijících dárců zůstávají nejlepší metodou léčby nezvratného selhání ledvin. Rizika pro dárce existují, ale jsou malá a do značné míry předpověditelná v době darování. Pracovní skupina ERA/EDTA pro transplantace DESCARTES doporučuje používat pro posuzování dárcovství recentně zavedené kalkulátory rizika. Nicméně především mladí a geneticky příbuzní dárči by měli být informováni o tom, že predikce rizika je pro ně obtížně stanovitelná. Transplantační tým by měl dárce informovat rovněž o tom, že zdravý životní styl a pravidelné sledování a intervenování rizikových faktorů mohou jejich přítomná rizika snížit.¹⁰

LITERATURA

1. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86:162–167.
2. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311:579–586.
3. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK. Long-term renal function in kidney donors: a comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 1986;105:1–8.
4. Grams ME, Sang Y, Levey AS, et al. Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med* 2016;374:411–421.
5. Ibrahim HN, Foley RN, Reule SA, et al. Renal Function Profile in White Kidney Donors: The First 4 Decades. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2885–2893.
6. Anjum S, Muzaale AD, Massie AB, et al. Patterns of End-Stage Renal Disease Caused by Diabetes, Hypertension, and Glomerulonephritis in Live Kidney Donors. *Am J Transplant* 2016; Jun 11. doi: 10.1111/ajt.13917.
7. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, et al. Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 1993;43:1110–1115.
8. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA* 2010;303:959–966.
9. Garg AX, McArthur E, Lentine KL, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med* 2015;372:1469–1470.
10. Maggiore U, Budde K, Heemann U, et al. for the ERA-EDTA-DESCARTES working group. Long-term risks of kidney living donation: review and position paper by the ERA-EDTA DESCARTES working group. *Nephrol Dial Transplant* 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw429 in press.