

# Výsledky transplantací ledvin u starších příjemců ledvin od „extrémně marginálních“ dárců

Peters-Sengers H, Berger SP, Heemskerk MB, et al.

*Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. J Am Soc Nephrol 2017;28:621–631.*

Transplantace ledviny u starších příjemců poskytuje výhodu zlepšeného přežívání v porovnání s pacienty čekajícími na transplantaci při dialyzační léčbě. Protože populace stárne a vhodných orgánů k transplantaci je nedostatek, jsou nyní jako dárci akceptovány i osoby starší s komorbiditami označované jako dárci s rozšířenými kritérii. V letech 2011 a 2013 bylo v Nizozemsku 54 % zemřelých dárců po smrti oběhu (donors after circulatory death, DCD), v minulosti byly tyto osoby označovány jako dárci se smrtí srdce. Použití ledvin od těchto dárců zlepšuje přístup nemocných k transplantacím ledvin, nicméně je častěji pozorován opožděný rozvoj funkce štěpu ve srovnání s ledvinami odebranými od dárců po smrti mozku (donors after brain death, DBD). Současné analýzy neukázaly rozdíly mezi DCD a DBD dárci, kteří byli starší 60 let. Situace v Nizozemsku ale může být odlišná, protože ledviny od dárců starších 65 let (DCD i DBD) jsou alokovány příjemcům starším 65 let v rámci programu Eurotransplant Senior Program (ESP). Cílem tohoto programu je přizpůsobit předpokládanou dobu funkce štěpu věku příjemce, který má rovněž omezenou předpokládanou dobu dožití. Hlavním principem programu je absence výběru příjemce podle míry shody v HLA s cílem co nejvíce zkrátit dobu studené ischemie, protože je vybírán lokální příjemce a ledvina necestuje. Všichni starší nemocní jsou zařazeni na čekací listinu Eurotransplantu, v programu ESP jsou zařazeni i starší neimunizovaní příjemci bez anti-HLA protilátek. Alokační ledviny v programu ESP je založena na míře urgency definované dobou dialyzační léčby. Program ESP zvyšuje dostupnost starších dárců, což snižuje dobu čekání na transplantaci. Není jasné osud starších příjemců a starších štěpů, pokud byly odebrány od dárců kategorie DCD (po smrti oběhu). Proto byla provedena studie, která využila nizozemského transplantčního registru s cílem analyzovat výsledky nemocných starších 65 let, kteří podstoupili transplantaci ledviny od dárců starších 65 let v obou kategoriích, DBD a DCD. Výsledky byly srovnány s příjemci staršími 65 let, kterým byla transplanto-

vána ledvina od dárců DBD mladších 65 let. Autoři studie testovali hypotézu, že výsledky transplantací ledvin u starších příjemců od mladších i starších dárců DBD a DCD jsou podobné. Navíc ještě autoři srovnali výsledky přežití starších nemocných na čekací listině s výsledky nemocných mladších 65 let, kterým byla transplantována ledvina od dárců DBD a DCD mladších 65 let.

Nizozemský transplantční registr obsahuje data od všech osmi transplantčních center. Pro studii byla použita data od 3 654 nemocných, kteří podstoupili první transplantaci ledviny od dárců DBD nebo DCD. Dárci DCD byli všichni kategorie 3, což znamená odběr orgánu po kontrolované smrti oběhu, a to v období mezi lednem 2002 a lednem 2012. Nebyly analyzovány výsledky transplantací ledvin dárců starších 65 let příjemcům mladším 65 let, protože se jednalo jenom o malý počet (57) transplantací. Data z nizozemského registru RRT byla použita k evaluaci přežití dialyzovaných nemocných starších 65 let, kteří byli zařazeni na čekací listinu k první transplantaci ledviny (n = 504).

Medián věku starších příjemců byl 68 let a mladších příjemců 48 let. Dárci DCD byli častěji muži, zvláště ve starší skupině. Medián doby studené ischemie u transplantací ledvin od starších dárců DBD byl 14,9 hodiny a 17,5 hodiny v případě dárců DCD. Celkem 30,2 % transplantací ledvin v rámci programu ESP mělo dobu studené ischemie mezi 18–24 hodinami a 6,1 % mělo ischemii delší než 24 hodin. Doba, kterou pacienti strávili na dialýze, byla kratší u nemocných v programu ESP, funkce transplantované ledviny na konci sledování byla signifikantně nižší.

Primární afunkce (nikdy nefungující štěp) byla pozorována u 12,4 % starších příjemců ledvin dárců DCD, u 9,8 % starších příjemců ledvin mladších dárců DCD, 8 % ledvin mladších dárců DBD a 5,7 % ledvin starších dárců DBD. Logistická regrese neodhalila žádné rozdíly mezi subpopulacemi starších příjemců.

Starší příjemci ledvin starších dárců DCD měli vysoký výskyt (74,1 %) opožděného rozvoje funkce štěpu (definovaného jako dialýza v prvním týdnu po transplantaci) a 69,6 % starších příjemců ledvin mladších DCD dárců. Ve srovnání s mladšími dárci DBD znamenala transplantace ledvin dárce DCD 10,43krát a 14,87krát vyšší riziko opožděného rozvoje funkce štěpu pro ledviny mladších i starších dárců DCD.

Výskyt rejekcí byl 23,9 % v případě starších příjemců ledvin starších dárců DCD, zatímco u starších příjemců ledvin mladších dárců DBD došlo k rejekci jenom v 10 % případů. Riziko vzniku rejekce bylo u starších příjemců ledvin starších dárců DCD 2,8krát vyšší.

Pouze 39,7 % starších příjemců ledvin starších dárců DCD žilo s funkčním štěpem po pěti letech od transplantace, kdežto v případě transplantace ledviny staršího dárce DBD starším příjemcům to bylo 52,7 %. Po pěti letech žilo 61,9 % starších příjemců ledvin mladších dárců DCD s funkčním štěpem, u příjemců ledvin mladších dárců DBD to bylo 61,5 %. Regresní analýza ukázala, že riziko selhání štěpu po pěti letech se neliší mezi transplantacemi ledvin starších dárců DCD a ledvin mladších dárců DBD starším příjemcům ( $p = 0,07$ )

Pětileté přežití příjemců bylo nejnižší ve skupině s ledvinami starších dárců DCD (50,9 %) oproti skupině se

štěpy starších dárců DBD (55 %), štěpy mladších dárců DCD (68,6 %) a štěpy mladších dárců DBD (68,7 %). Riziko úmrtí v pěti letech bylo 1,86krát vyšší u příjemců ledvin starších dárců DCD v porovnání s příjemci ledvin mladších dárců DBD. Tento rozdíl byl patrný již rok po transplantaci.

Ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni dialýzou a byli zařazeni na čekací listinu, byla mortalita od začátku dialýzy do pěti let po transplantaci jenom mírně vyšší u příjemců ledvin starších dárců DCD (64,5 %) oproti příjemcům ledvin starších dárců DBD (60,4 %). U starších příjemců, kteří nepodstoupili transplantaci a byli pouze dialyzováni, bylo přežití nemocných podobné (61,3 %). U starších příjemců ledvin mladších dárců DBD byla mortalita do pěti let po transplantaci virtuálně stejná jako u starších příjemců ledvin mladších dárců DCD (49,8 a 49,9 %). Pokud by tito nemocní nepodstoupili transplantaci, byla by mortalita na dialýze vyšší (63 %).

Třiašedesát procent starších příjemců ledvin starších dárců DCD mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR)  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oproti 45,5 % starších příjemců ledvin starších dárců DBD. Renální funkce byla významně lepší u starších příjemců ledvin mladších dárců DBD nebo ledvin mladších dárců DCD a jen 25,8 %, respektive 26,4 % příjemců mělo eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Stárnutí je náš společný osud a není divu, že patofyziologické změny stárnoucího organismu vyvolávají badatelský zájem. Populace starších lidí tvoří nehomogenní skupinu, ve které hraje zásadní roli rozdíl mezi kalendářním a biologickým věkem. Strukturální a funkční změny vyvolané stárnutím postihují většinu orgánů, avšak změny ve struktuře a funkci ledvin jsou poměrně významné. Snižují adaptabilitu ledvin ke změnám a zpomalují proces hojení po případném poškození. Stárnutí je spojeno s některými patologickými procesy, které samy o sobě mohou poškodit strukturu či funkci ledvin.<sup>1</sup> Již více než 20 let je známo, že vyšší věk dárce koreluje s kratším přežíváním štěpu. To vedlo řadu transplantacních organizací k tomu, aby ledviny od starších dárců byly nabízeny výhradně starším příjemcům.<sup>2</sup> Důvod je jasný, očekávané přežití staršího nemocného je limitované a zdá se být férové alokovat štěp s problematickým osudem právě těmto nemocným. Podobně také u nás je snahou transplantologů akceptovat velmi marginální ledviny spíše pro starší nemocné, i když náš systém umožňuje alokaci staršího štěpu i velmi mladému příjemci.*

*V České republice v současnosti je již většina ledvin k transplantaci odebírána od dárců s rozšířenými kritérii (starší 60 let nebo starší 50 let s hypertenzí anebo s cerebrovaskulární příhodou jako příčinou úmrtí). Přesto není ledvin k transplantaci dostatek, a protože žijících dárců ledvin není v naší zemi mnoho, je logické, že se pozornost obrací právě k dárcům po smrti*

*oběhu, kteří byli v minulosti označováni jako dárce po smrti srdce. V řadě transplantacních center ČR již mají s těmito dárci několikaleté zkušenosti, ale v naprosté většině nejsou akceptováni starší dárce po smrti oběhu z obav z primární afunkce anebo zkráceného přežívání štěpů.*

*Doba studené ischemie byla v komentované studii překvapivě dlouhá (14–17 hodin), již nyní ji lze správným načasováním odběru a přípravy příjemce významně zkrátit. Tato vlastně extrémní doba ischemie (pro dárce po smrti oběhu) mohla pozorované výsledky podstatně ovlivnit. Dobře již víme, že přežití štěpů je delší při kratší ischemii.<sup>3</sup>*

*Komentovaná studie je první, která analyzovala výsledky transplantací ledvin u starších příjemců ledvin starších dárců, a to jak ledvin odebraných od dárců se smrtí oběhu, tak i od dárců se smrtí mozku. Studie ukázala, že akceptování štěpů od starších dárců DCD pro transplantaci u starších příjemců ( $> 65$  let) je spojeno se zvýšením rizika úmrtí, se zvýšeným výskytem opožděného rozvoje funkce štěpu, se zvýšeným rizikem akutní rejekce a také s horší renální funkcí. Protože se přežití dialyzovaných nemocných v poslední době zlepšuje, nebyl pozorován rozdíl v přežití starších příjemců štěpů odebraných od starších dárců s rozšířenými kritérii. Z tohoto důvodu si autoři komentovaného článku myslí, že by nemocní měli mít možnost volby přijmout nabídku transplantace od starších dárců po smrti oběhu a po adekvátním poučení*

*se rozhodnout, zdali chtějí transplantaci hned, ale s riziky, anebo zdali chtějí počkat na jinou nabídku (která ale nemusí přijít včas). Pro nás z tohoto článku může plynout, že není*

*vhodné zaměřovat naši pozornost na starší dárce se smrtí oběhu. Vzhledem k akceptovatelné době čekání na transplantaci ledviny v ČR to zatím není nutné.*

#### LITERATURA

1. Kaplan C, Pasternak B, Shan H, et al. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 1975;80:227–234.
2. Jacobi J, Beckmann S, Heller K, et al. Deceased Donor Kidney Transplantation in the Eurotransplant Senior Program (ESP): A Single-Center Experience from 2008 to 2013. *Ann Transplant* 2016;21:94–104.
3. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, et al. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int* 2015;87:343–349.