

Jak bezpečná je ABO inkompatibilní transplantace od žijícího dárce?

Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, et al. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis.

Lancet 2019;393:2059–2072.

Transplantace ledviny od žijícího dárce představuje optimální možnost náhrady funkce ledvin a současně vhodný nástroj, jak při nedostatku kadaverózních dárců zvýšit dostupnost transplantací. V klinické praxi se nezdá setkáváme s inkompatibilitou v krevní skupině mezi dárce a příjemcem. Mezi možnostmi, jak bariéru v krevní skupině překonat, patří párová výměna ledvin nebo ABO inkompatibilní transplantace ledviny (ABOi-Tx). V minulosti byla inkompatibilita v krevní skupině považována za absolutní kontraindikaci transplantace ledviny z důvodu vysokého rizika akutní protilátkami zprostředkované rejekce (ABMR) a časné ztráty transplantované ledviny. Později byly vypracovány desenzitizační protokoly, zprvu založené na předtransplantační splenektomii a snižování titru AB protilátek pomocí plazmaferézy, případně plazmaferézy s dvojitou filtrací,¹ později na depleci buněk produkujících protilátky pomocí rituximabu (monoklonální protilátky anti-CD20) a na odstraňování hemaglutininů pomocí imunoabsorpce.^{2,3} To umožnilo širší rozvoj ABOi-Tx se srovnatelnými výsledky s ABO kompatibilními transplantacemi (ABOc-Tx).^{4,5} Cílem komentované studie bylo porovnat u velkého počtu pacientů bezpečnost ABOi-Tx a ABOc-Tx.

Do této metaanalýzy bylo zařazeno celkem 40 vhodných studií s více než 65 000 pacienty, z nichž 7 098 podstoupilo ABOi-Tx. Primárním cílovým ukazatelem bylo přežití transplantované ledviny a pacienta v prvním, třetím, pátém a osmém roce po transplantaci. Mezi sekundárními cílovými ukazateli patřily rejekce, infekční komplikace (sepe, infekce močových cest, cytomegalovirová [CMV] a BK polyomavírová infekce, pneumocystová pneumonie) a chirurgické komplikace (operační revize, hematomy, lymfokély, urologické komplikace).

ABO inkompatibilní transplantace byly spojeny s významně vyšší mortalitou v prvním, třetím a pátém roce po transplantaci než ABOc-Tx (OR [95% interval spolehlivosti, CI]: v prvním roce 2,17 [1,63–2,90]; ve třetím roce 1,89 [1,46–2,45]; v pátém roce 1,47 [1,08–2,00]). Přežití transplantované ledviny cenzorováno na úmrtí pacienta

bylo horší ve skupině ABOi-Tx v prvním a třetím roce (OR [95% CI] v prvním roce 2,52 [1,80–3, 54]; ve třetím roce 1,59 [1,15–2,18]). Přežití pacientů po ABOi-Tx a ABOc-Tx bylo srovnatelné po osmi letech, přežití štěpu po pěti letech od transplantace.

U pacientů po ABOi-Tx se častěji vyskytovala akutní protilátkami zprostředkovaná rejekce. Nebyl pozorován rozdíl ve výskytu T buňkami zprostředkované rejekce (TCMR), hraničních změn či v celkové incidenci rejekce. Ze sledovaných infekčních komplikací byl po ABOi-Tx zaznamenán častější výskyt sepse. Nebyl pozorován rozdíl v incidenci infekce močových cest, CMV nebo BK polyomavírové infekce či pneumocystové pneumonie. Pacienti po ABOi-Tx častěji podstoupili operační revizi z důvodu chirurgické komplikace a bylo u nich zaznamenáno více konzervativně řešených hematomů a lymfokél. Nebyl nalezen rozdíl v počtu urologických komplikací či lymfokél s nutností operačního řešení.

Zajímavá je podskupinová analýza s ohledem na podání rituximabu (RTX) v rámci desenzitizačního protokolu u ABOi transplantací. Zatímco mortalita pacientů v prvním a ve třetím roce po ABOi-Tx zůstala vyšší než u pacientů po ABOc-Tx bez ohledu na to, zda byl podán rituximab, v pátém roce měli pacienti po ABOi-Tx s podáním RTX (ABOi-Tx RTX+) mortalitu srovnatelnou se skupinou ABOc-Tx. Pokud RTX v rámci úvodního desenzitizačního protokolu u ABOi-Tx podán nebyl (ABOi-Tx RTX–), zůstávala mortalita signifikantně vyšší i pět let po transplantaci. Po podání rituximabu se přežití štěpu, které bylo cenzorováno na úmrtí pacienta, v prvním a třetím roce mezi sledovanými skupinami nelišilo (ABOi-Tx RTX+ vs. ABOc-Tx), ale zůstávalo signifikantně horší při srovnání transplantací bez použití rituximabu (ABOi-Tx RTX– vs. ABOc-Tx). V pátém roce nebyly nalezeny rozdíly v přežití transplantované ledviny mezi ABOc a ABOi-Tx ani při podskupinové analýze s ohledem na podání rituximabu.

Riziko sepse a CMV infekce po ABOi-Tx zůstávalo podstatně vyšší u režimů bez rituximabu (ABOi-Tx RTX– ver-

sus ABoc-Tx), ale nelišilo se, pokud rituximab podán byl (ABoi-Tx RTX+ vs. ABoc-Tx). Naopak u pacientů po ABoi-Tx s podáním rituximabu byl pozorován vyšší výskyt BK polyomaviróvé nefropatie než po ABoc-Tx, což neplatilo pro ABoi-Tx RTX-. Nebyl nalezen rozdíl ve výskytu pneumocystové pneumonie nebo infekce močových cest mezi pacienty po ABoc-Tx a ABoi-Tx bez ohledu na podání RTX. Zatímco pacienti po ABoi-Tx měli častěji ABMR bez ohledu na podání rituximabu (ABoi-Tx RTX+, ABoi-Tx RTX-), riziko TCMR, hraničních změn nebo rejekce obec-

ně bylo u kompatibilních a inkompatibilních transplantací srovnatelné.

Tato studie prokázala zvýšené riziko úmrtí pacienta a selhání štěpu v průběhu prvních tří let po ABoi-Tx ledviny oproti ABoc-Tx ledviny od žijícího dárce. Povědomí o této skutečnosti, jakož i zvýšené riziko přidružených komplikací by mělo pomoci zlepšit péči o pacienty a vést k rozšíření programu párových výměn ledvin jako prvotní volby pro příjemce transplantace ledviny od žijícího dárce s inkompatibilitou v krevní skupině.

KOMENTÁŘ

MUDr. Mariana Wohlfahrtová, Ph.D., FEBTM

Transplantace ledviny od žijícího dárce představuje vhodný způsob, jak při nedostatku kadaverózních orgánů a rostoucí incidenci terminálního selhání ledvin umožnit transplantaci co největšímu počtu pacientů. Jednou z možností, jak rozšířit nabídku transplantací ledvin od žijícího dárce, je provedení transplantace ledviny přes ABO bariéru. Tyto ABO inkompatibilní transplantace byly do klinické praxe zavedeny již před 30 lety. I když byly jejich výsledky zpočátku označovány za srovnatelné s ABO kompatibilními transplantacemi,⁴ údaje z větších registrů poukázaly na vyšší riziko ztráty štěpu u ABoi-Tx, a to zvláště v časném potransplantačním období.⁶ Za hlavní příčinu přidružené morbidity a mortality u ABoi-Tx se označovala potentní desenzibilizační a imunosupresivní léčba. Vzhledem k přetrvávající nejistotě a nemalým finančním nákladům nebyly ABoi-Tx přijaty všemi transplantacími centry.

Předložená studie představuje nejrozsáhlejší analýzu, která kdy byla u pacientů po ABO inkompatibilní transplantaci provedena. Její výsledky si proto zaslouží patřičnou pozornost. Tato metaanalýza prokázala zvýšené riziko úmrtí pacienta ve střednědobém horizontu, tj. v prvních pěti letech po ABoi transplantaci ledviny. V absolutních číslech se jednalo o zvýšení mortality z 0,8 na 1,6 % ve sledovaném období. Přežití štěpu bylo při cenzorování na úmrtí pacienta horší u ABoi-Tx než u ABoc-Tx v prvních třech letech po transplantaci. Nicméně absolutní rozdíl v incidenci ztráty štěpu mezi pacienty po ABoi-Tx a ABoc-Tx byl nízký (0,7 % v prvním roce, 4,8 % ve třetím roce). Dále nelze přehlédnout fakt, že se zavedením moderních desenzibilizačních protokolů s podáním rituximabu místo provedení splenektomie byla zvýšená mortalita u ABoi transplantací omezena na první tři roky a přežití štěpu srovnatelné s ABoc-Tx již v prvním roce po transplantaci.

Na rozdíl od očekávání nebyl zjištěn významný rozdíl v počtu infekcí močových cest, virových infekcí či pneumocystové pneumonie, které jsou jinak častým nálezem u pacientů po transplantaci. Na druhé straně bylo riziko sepse u pacientů po ABoi-Tx dvojnásobné (8 % vs. 3 %). Zajímavé je, že u pacientů po ABoi-Tx s podáním rituximabu byl pozorován vyšší výskyt infekce jen v případě BK nefropatie, a nikoliv sepse či infekce močových cest, jak tomu bylo při použití starších desenzibilizačních protokolů se splenektomií. I když jsou z literatury

známy důkazy o zvýšeném riziku závažných až smrtelných infekčních komplikací po aplikaci rituximabu ve vyšší dávce nebo v kombinaci se silnou imunosupresivní léčbou po transplantaci,^{7,8} zůstává nejasné, zdali prevalence infekčních komplikací po ABoi-Tx souvisí s inkompatibilitou v krevní skupině, se samotným podáním rituximabu, nebo pouze reflektuje intenzitu podané imunosupresivní léčby. Z prezentované studie a jiných prací vyplývá, že individualizace a „zjemnění“ úvodní imunosuprese by mohly přispět k redukci infekčních komplikací a časně mortality bez zvýšení rizika rejekce.⁹⁻¹¹ Tato studie potvrdila výrazně vyšší počet operačních revizí (37 % vs. 21 %) a krvácení (10 % vs. 5 %) u pacientů po ABoi-Tx. Ke zvýšenému riziku výskytu chirurgických a krvácivých komplikací by u pacientů po ABoi-Tx mohla přispívat jednak již výše diskutovaná silnější imunosuprese, která narušuje proces hojení, a dále perioperační plazmaferézy či imunoabsorpce, o nichž se ví, že zvyšují riziko krvácení. I když po ABoi-Tx nebyl pozorován vyšší výskyt akutní T buňkami zprostředkované rejekce (11 % vs. 14 %), protilátkami zprostředkovaná rejekce byla signifikantně častější (9 % vs. 3 %; $p < 0,001$).

Přestože tato práce, největší svého druhu, přináší důležité závěry o ABoi-Tx, otázkou zůstává, zda jsou předložené důkazy postačující ke změně v dosavadní klinické praxi. Autoři připouštějí, že sledované cíle nepokryly všechny důležité oblasti. Rozdíly v základní charakteristice pacientů (např. kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, příčina selhání ledvin, trvání dialýzy), o nichž je známo, že ovlivňují přežití pacienta a štěpu, nebyly ve většině studií hlášeny, a proto nemohly být do metaanalýzy zahrnuty. Další slabou stránkou je heterogenita použitých imunosupresivních a desenzibilizačních protokolů včetně technik použitých k odstranění hemaglutininů, přípustných titrů hemaglutininů a typů krevních skupin. Přitom je dobře známo, že imunologické riziko u ABoi-Tx se může lišit v závislosti na počátečním hemaglutininovém titru a podtypu krevní skupiny. Zatímco humorální rejekce je pravděpodobněji u vysokých titrů hemaglutininů, transplantace ledviny od dárců s krevní podskupinou A2 má z důvodu nízké tkáňové exprese nižší riziko rejekce.¹²

Při zvažování přínosu ABoi-Tx je důležité vzít v potaz délku čekání na ABO kompatibilní transplantaci. Provedená analý-

za srovnávala ABOi-Tx a ABoc-Tx výlučně od žijících dárců a nezahrnovala srovnání přežití těchto pacientů s ABoc-Tx od kadaverózních dárců nebo s nemocnými, kteří nepodstoupili transplantaci a pokračovali v dialýze. Přitom nedávná multicentrická studie ukázala na výhodu inkompatibilních transplantací od žijících dárců ve srovnání s čekáním na kompatibilní kadaverózní ledvinu a s pokračováním v dialyzační léčbě.¹³

Protože víme, že preemptivní transplantace ledviny nabízí delší a kvalitnější život ve srovnání s transplantací po dialýze, je přirozené, že pro naše pacienty chceme zajistit možnost časně transplantace, ideálně bez nutnosti dialýzy či se zkrácením dialyzační léčby na minimum.¹⁴ Pro časnou transplantaci mluví i zjevné ekonomické výhody.¹⁵ S programem ABOi-Tx ledvin od žijících dárců máme dobré zkušenosti i v našem centru.¹⁶ Lze se proto domnívat, že transplantáčnická komunita bude i nadále podporovat ABOi-Tx jako bezpečnou a vhodnou možnost

náhrady funkce ledviny ve srovnání s čekáním na ledvinu od kadaverózního dárce.

I když tato důležitá studie ukazuje na vyšší mortalitu a horší přežití štěpů během prvních tří let po ABO inkompatibilní transplantaci ve srovnání s ABO kompatibilní transplantací od žijícího dárce, riziko horších časných výsledků musí být vnímáno v souvislosti se zvýšenou morbiditou a mortalitou při dlouhé době na čekací listině. Naše úsilí by mělo směřovat k rozšíření programu párových výměn a k tomu, aby bylo usnadněno nalezení kompatibilního žijícího dárce. Program ABO inkompatibilních transplantací by měl představovat doplňkový program pro pacienty, pro které se nedaří v rámci párové výměny najít vhodného žijícího dárce. Pro tyto nemocné může transplantace od žijícího ABO inkompatibilního dárce představovat jedinou reálnou možnost, jak rychle dosáhnout transplantace.

LITERATURA

1. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998;65:224–228.
2. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004;4:1315–1322.
3. Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant* 2005;5:2570–2575.
4. Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1089–1096.
5. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2394–2400.
6. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, et al. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2012;93:603–609.
7. Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, et al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010;10:89–98.
8. Lee J, Lee JG, Kim S, et al. The effect of rituximab dose on infectious complications in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1013–1021.
9. Masterson R, Hughes P, Walker RG, et al. ABO incompatible renal transplantation without antibody removal using conventional immunosuppression alone. *Am J Transplant* 2014;14:2807–2813.
10. Baek CH, Kim H, Yu H, et al. Low dose of mycophenolate mofetil is enough in desensitized kidney transplantation using rituximab. *BMC Nephrol* 2015;16:201.
11. Flint SM, Walker RG, Hogan C, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am J Transplant* 2011;11:1016–1024.
12. Won D, Choe W, Kim HJ, et al. Significance of isoagglutinin titer in ABO-incompatible kidney transplantation. *J Clin Apher* 2014;29:243–250.
13. 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.
14. Malho A, Malheiro J, Fonseca I, et al. Advantages of kidney transplant precocity in graft long-term survival. *Transplant Proc* 2012;44:2344–2347.
15. Held PJ, McCormick F, Ojo A, Roberts JP. A Cost-Benefit Analysis of Government Compensation of Kidney Donors. *Am J Transplant* 2016;16:877–885.
16. Viklicky O, Parikova A, Slatinska J, et al. ABO incompatible kidney transplantation – first experiences. *Vnitř Lek* 2015;61:725–730.