

Navarro MD, Lopez-Andreu M, Rodriguez-Benot A, et al. Significance of preimplantation analysis of kidney biopsies from expanded criteria donors in long-term outcome. *Transplantation* 2011;91:432–439.

**T**ransplantace ledviny je oproti dialyzačním metodám spojena s delší předpokládanou dobou života a jeho lepší kvalitou. Hlavním omezením transplantačního programu je nedostatek vhodných orgánů k transplantaci. Za dárců ledvin s rozšířenými kritérii (extended criteria donor – ECD) jsou považováni dárci starší 60 let nebo mezi 50–59 lety za předpokladu dvou rizikových faktorů: úmrtí pro cerebrovaskulární příhodu, anamnéza hypertenze či diabetu a sérová koncentrace kreatininu  $> 133 \mu\text{mol/l}$ . Ledviny transplantované od těchto dárců mají horší funkci a kratší přežití než od dárců ideálních. Dosud byla kritéria pro dárců postavena pouze na klinických parametrech, a nikoli na histologii. Některé dosud publikované studie ale ukázaly, že histologické vyšetření štěpů před samotnou transplantací může výběr štěpů zlepšit. Byly připraveny různé algoritmy k identifikaci viabilních ledvin od ECD dárců. Většina z nich byla připravena k identifikaci ledvin vhodných k duální transplantaci, ale mohou být vhodné i k posouzení možnosti transplantace ledviny samotné. Cílem této studie bylo zjistit, zda předimplantační histologické vyšetření může ovlivnit dlouhodobou funkci štěpů od ECD dárců. Autoři analyzovali klinické a morfologické parametry u dárců starších a mladších než 60 let a hledali histologické parametry nejvíce ovlivňující výsledky transplantací.

V této studii byla analyzována kohorta 136 pacientů, jimž byla transplantována jedna ledvina od ECD dárců, u kterých byla provedena předimplantační biopsie. ECD dárci byli definováni jako dárci starší než 60 let bez ohledu na klinické parametry a dále ve věku 50–59 let s klinickými parametry ECD s tím, že místo definované úrovně koncentrace kreatininu byla použita klesající diuréza anebo vzrůstající kreatinin před odběrem. Ledviny byly shledány vhodnými k transplantaci po makroskopické prohlídce a histologickém vyšetření. Histologické vyšetření bylo založeno na skórovacím systému od 0 do 15 bodů, kdy byla spojena kritéria chronicity z Banffské a Remuzziho klasifikace. Glomeruloskleróza byla hodnocena 0–3 body podle procenta celkové sklerózy glomerulů. Stupeň intersticiální fibrózy, tubulární atrofie, arteriolosklerózy a hyalinózy arteriol byl hodnocen rovněž 0–3 body. Štěpy byly akceptovány k transplantaci, pokud bylo skóre  $\leq 7$ . Klínovité excize k biopsii byly alespoň 10 mm široké a 5 mm hluboké a obsahovaly alespoň 50 glomerulů. Byly použity rychle zmražené řezy a standardní histologické vyšetření.

Příjemci ledvin od dárců starších 60 let ( $n = 104$ ) byli sami starší a častěji ženy než příjemci ledvin od dárců mladších 60 let ( $n = 34$ ). Transplantace ledvin od starších dárců byla spojena s delší dobou studené ischémie, delší hospitalizací, vyšším výskytem opožděného rozvoje funkce štěpu. Nebyly pozorovány rozdíly ve výskytu akutních rejekcí. Během pětiletého sledování nebyly pozorovány rozdíly v glomerulární filtraci (GF). Příjemci ledvin od mladších dárců byli častěji léčeni tacrolimem (87,5 % vs. 62,5 %). Byly pozorovány velké rozdíly v histologickém vyšetření mladších a starších dárců ve všech sledovaných parametrech včetně histologického skóre. Skóre vyšší než 5 bylo pozorováno u 15,6 % starších dárců a u 5 % mladších dárců.

Medián sledování byl 4,7 roku. Přežití nemocných po transplantaci od starších a od mladších dárců bylo podobné. Třileté a pětileté

přežití štěpů bylo podobné v obou skupinách (89 % u mladších dárců vs. 73 % u starších dárců ve třetím roce a 81 % vs. 69 % v pátém roce). Je zřejmé, že statistické rozdíly nebyly pozorovány, protože skupiny měly malý počet nemocných. Věk dárce koreloval s histologickým skóre. V podskupině starších dárců ale nebyla pozorována korelace mezi věkem a histologickým skóre ani mezi GF a histologickým skóre. Jedině štěpy od hypertenzních dárců měly vyšší histologické skóre než od dárců bez hypertenze. Tíže glomerulosklerózy byla spojena se zhoršením přežití štěpů, štěpy s glomerulosklerózou do 10 % měly průměrné přežití 8,3 roku, kdežto štěpy s glomerulosklerózou vyšší než 10 % měly průměrné přežití 3,9 roku. Pětileté přežití štěpů, které měly v předimplantační biopsii skóre vyšší než 5, bylo pouhých 31 %, při skóre nižší než 3 pak bylo 84 %. Přežití štěpů se skóre > 5 bylo 2,6 roku, kdežto přežití štěpů při skóre < 5 bylo 8,2 roku. V modelu Coxovy regrese autoři analyzovali význam klinických a histologických parametrů ovlivňující selhání štěpů. Za prediktory selhání štěpů byli považováni dárci s anamnézou hypertenze a celkové histologické skóre > 5. V případě dárců starších než 60 let byla navíc rizikem pro ztrátu štěpu i doba studené ischémie.

Autoři v této studii zjistili, že předimplantační histologie štěpu může predikovat dlouhodobé výsledky transplantací ledvin lépe než samotné klinické parametry.

## ■ KOMENTÁŘ

**Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.**

V současné době je polovina všech akceptovaných ledvin k transplantacím odebírána od dárců s rozšířenými kritérii, pro které byl v minulosti používán termín marginální dárce. Jejich základní charakteristikou je vyšší věk (> 60 let) a některé přítomné komorbidity, jako hypertenze, cévní mozkové příhody, diabetes mellitus nebo dokonce renální dysfunkce. Je již dlouhou dobu známo, že přežití štěpů od starších dárců je kratší (Alexander et al., 1991). Proto byly přirozené tendence nabízet tyto ledviny starším příjemcům (tzv. „old to old“). Vyšší výskyt opožděného rozvoje funkce štěpu, akutních rejekcí a přítomná renální dysfunkce na druhou stranu zhoršovaly již přítomná chronická onemocnění příjemců a byly spojeny s významným prodloužením hospitalizace a vyšší morbiditou a mortalitou nemocných. Proto je v Eurotransplantu v současnosti snaha alokovat starší ledviny starším příjemcům pouze za předpokladu úplné shody v HLA DR.

Často se překvapivě i mezi profesionály diskutuje o tom, proč neindikovat k transplantaci ledvinu od 78letého dárce s hodnotou kreatininu 80  $\mu\text{mol/l}$ . V této věkové skupině trpí naprostá většina obyvatel hypertenzí a část z nich i diabetem 2. typu, a přitom nemusejí být u svých lékařů jako takoví vedeni a adekvátně léčeni. Dosud stále relativizovaný výsledek biopsií nulté (předimplantační) biopsie v naprosté většině případů odhalí závažné změny ve struktuře ledvin, které předpokládají přítomnou hyperfiltraci. Operující chirurg navíc často vidí na ledvině již přítomné makroskopické změny či závažnou aterosklerózu cév. Proto se ve většině případů od transplantace ustoupí. Transplantace obou ledvin přitom může znamenat přenos takového množství masy funkčních nefronů, které u dárce postačovalo. Tyto tzv. duální transplantace se ve většině zemí již provádí a stejně je tomu tak i u nás (Baláz et al., 2008). Je ale třeba vědět, že jde o náročný výkon jak pro operátora, tak i pro nemocného, který musí být k takovému výkonu řádně indikován. Perioperační období je u duálních transplantací spojeno s vyšším výskytem trombóz a dalších komplikací, nicméně střednědobé výsledky jsou uspokojivé.

Cílem této komentované práce bylo posoudit význam předimplantačních biopsií. Histologické nálezy byly semikvantitativně skórovány a toto skóre použito pro akceptování ledviny k transplantaci. Za zmínku stojí, že pro transplantaci jedné ledviny byly akceptovány štěpy s 33 % nejlepších nálezu (skóre 5 z 15 možných), a přitom jako nejrizikovější pro dlouhodobou funkci štěpů bylo stejně skóre 4–5. To znamená, pokud zobecníme závěry komentované studie, že v případě ECD dárce bychom měli akceptovat k transplantaci jedné ledviny jenom štěpy s relativně příznivou histologií. V této studii nebyly pozorovány rozdíly, pokud autoři uvážili pouze věk ECD dárce (< 60 vs. > 60 let), což podtrhuje význam dalších klinických parametrů a také histologie.

Biopsie nulté hodiny mají v ČR dlouhou tradici. Pokorná ve své práci zjistila (Pokorná et al., 2000), že cévní změny mají pro posouzení následné funkce větší význam než glomeruloskleróza. V posledních třech letech se předimplantační biopsie prováděly ve většině transplantačních center v ČR, analýza dopadu tohoto přístupu nebyla bohužel dosud publikována. Rozhodnutí o tom, zda bude indikována duální transplantace, anebo ledvina nebude použita k transplantaci, je v rukou koordinátora, transplantačního chirurga a nefrologa. Použití samotného skóre bez znalosti ostatních klinických a laboratorních parametrů nemusí vést nutně ke správnému závěru. Mělo by ale platit, že prospěch příjemce je nadřazen všem učeným disputacím a i transplantologové by se měli řídit heslem „Salus aegroti – suprema lex“. Nesmíme ale zapomenout, že i krátkodobá funkce štěpu je pro nemocného většinou výhodnější než dialýza. Protože je ale v ČR čekací doba na transplantaci ledviny podstatně kratší než v západních zemích (1,5 roku vs. 5 let), měli bychom výše uvedené skutečnosti při indikacích dárců pečlivě zvažovat.

## Literatura

- Alexander JW, Vaughn WK, Carey MA. The use of marginal donors for organ transplantation: The older and younger donors. *Transplant Proc* 1991;23:905–909.
- Baláz P, Rokosný S, Adamec M, et al. Dual kidney transplantation. *Rozhl Chir* 2008;87:50–54.
- Pokorná E, Vitko Š, Chadimová M, et al. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69:36–43.