

Transplantace ledviny od žijících dárců – jak doporučení KDIGO 2017 ovlivňují naši praxi?

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Transplantace ledvin od žijících dárců představují metodu volby léčby nezvratného selhání ledvin. Zabezpečit pro dárce dlouhodobou bezpečnost darování ledviny je základní úkol nefrologů a chirurgů. Doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) z roku 2017 navazují na předchozí platná doporučení a doplňují je. Nově zavedené kalkulátory dlouhodobého rizika pro dárce mohou pomoci transplantacím týmům rozhodnout v případech kumulace rizikových faktorů, bohužel ale nebyly validovány pro evropskou populaci. Doporučení definují normální renální funkci jako 90 ml/min/1,73 m² ověřenou ze dvou vyšetření, ideálně s využitím exogenního markeru. Nižší glomerulární filtrace (GFR) je akceptovatelná s přihlédnutím k věku a dalším rizikovým faktorům s tím, že absolutní hranice pro akceptaci darování ve starším věku je 60 ml/min/1,73 m². Hematurie je v principu akceptovatelná pouze v případě ověřené nemoci tenkých membrán. Zdali určité zpřísnění kritérií pro vyšetření dárce povede k dalšímu poklesu těchto transplantací, není jasné. Lepší informovanost pacientů, zapojení více transplantacích center, plné využití inkompatibilních transplantací, párových výměn a identifikace více potenciálních dárců v dotčených rodinách mohou nepříznivý trend poklesu těchto výkonů zastavit.

KLÍČOVÁ SLOVA: GFR – hematurie – kalkulátory – KDIGO – transplantace ledviny – žijící dárce

Úvod

Transplantace ledviny od žijících dárců představují metodu léčby nezvratného selhání ledvin, protože nabízejí příjemci největší šanci na nejdlejší funkci transplantovaného orgánu. Rozvoj inkompatibilních transplantací a transplantací formou párové výměny a vytvoření mezinárodní spolupráce v této oblasti¹ umožnily v poslední dekádě mnoha nemocným podstoupit transplantaci ledviny od žijícího dárce včas, tedy preemptivně nebo po několika málo měsících dialyzační léčby. V České republice tyto transplantace recentně představují pouze 9,6 % ze všech transplantací ledvin. Z dat Koordinačního střediska transplantací (KST) plyne, že toto procento je v současnosti prakticky stejné jako v roce 2006 (8,3 %) (**obr. 1**). V roce 2013 tyto transplantace představovaly 18 % všech transplantací ledvin a také nominálně jich tehdy bylo v ČR provedeno nejvíce.

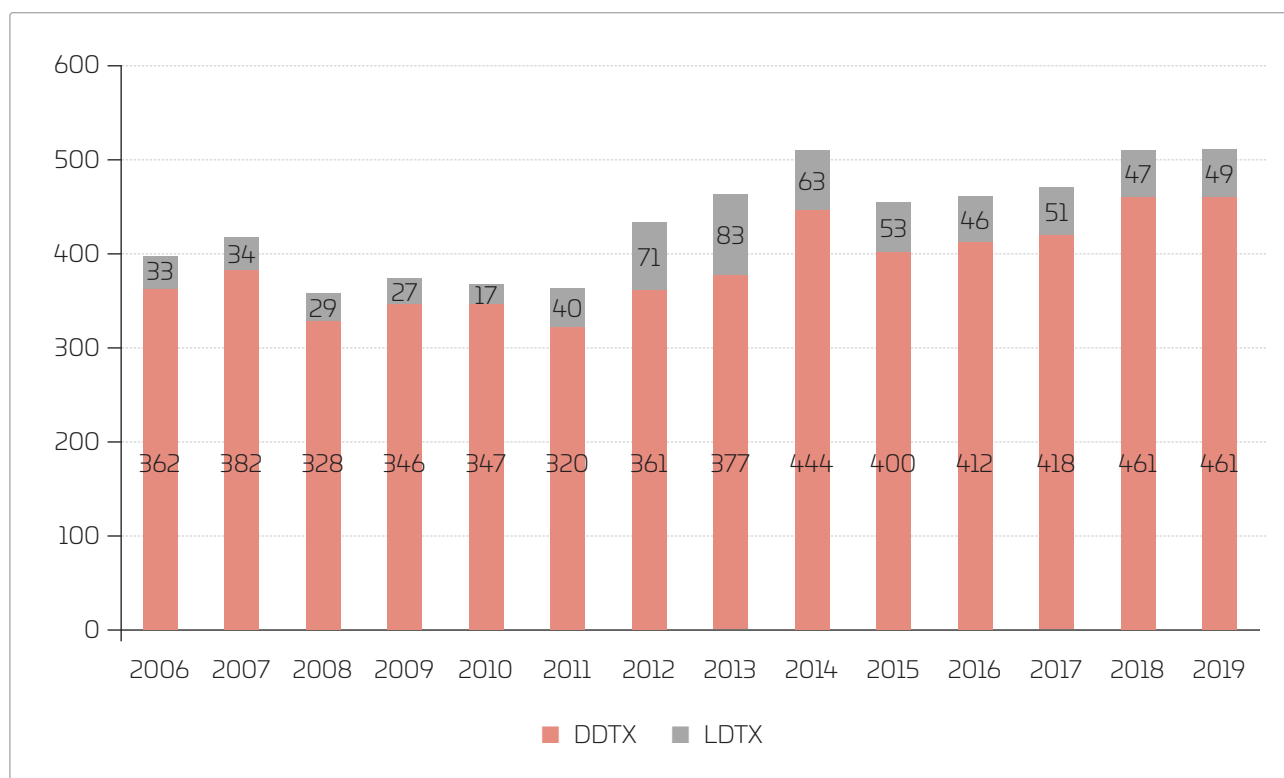
V některých zemích představují transplantace od žijících dárců 20–50 % programu transplantací ledvin. Jsou to země jako Spojené státy americké, Velká Británie, Nizo-

zemsko, kde existuje dlouhodobý problém s kadaverózním programem a dostupností transplantací ledvin od zemřelých dárců. Jak v USA, tak recentně v Německu je čekací doba na transplantaci ledviny od zemřelého dárce kolem deseti let, a proto se mnoho pacientů nikdy transplantace nedočká. Transplantace ledviny od žijících dárců tedy představuje pro některé nemocné logicky jedinou možnost, jak transplantaci podstoupit.

Důvody pro malé zastoupení programu transplantací ledvin od žijících dárců v ČR jsou různé. Především není tlak ze strany čekací listiny, protože se většina pacientů dočká transplantace od zemřelého dárce rychle, většinou do 2,5 roku po zahájení dialyzační léčby. Na druhou stranu v současnosti je více než 60 % všech realizovaných transplantací od dárců s rozšířenými kritérii, tedy starších 60 let nebo starších 50 let s hypertenzí, iktem nebo se sníženou renální funkcí. Výsledky těchto transplantací nejsou srovnatelné s těmi od žijících dárců, protože kvalita ledviny a již přítomné strukturální změny u starších dárců s přítomnými kardiovaskulárními komplikacemi jsou

zásadní pro dlouhou funkci štěpu. Dalším důvodem, proč nejsou transplantace od žijících dárců v ČR zastoupeny

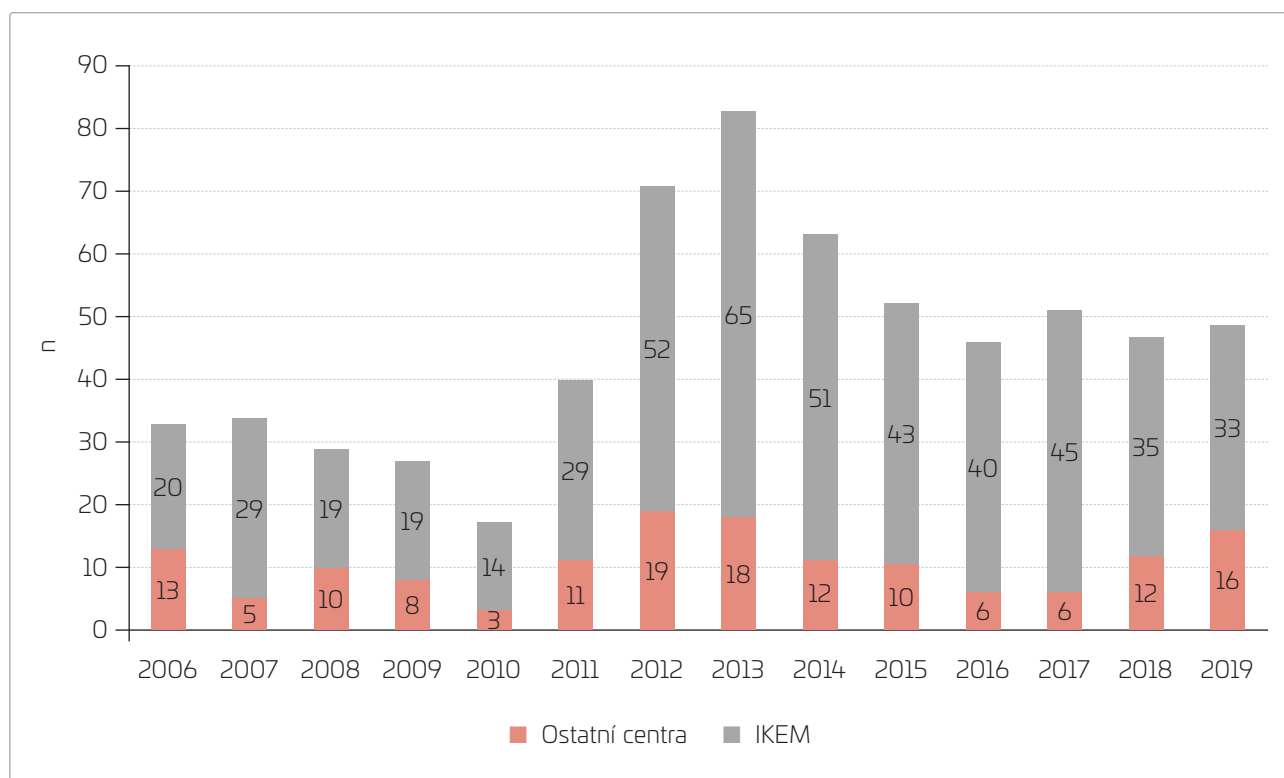
více, je nízká propagace tohoto programu ze strany nefrologů z řady dialyzačních pracovišť a také malá aktivita



OBR. 1 Transplantace ledviny v České republice.

DDTX – transplantace od kadaverózního dárce; LDTX – transplantace od žijícího dárce.

Zdroj dat: kst.cz



OBR. 2 Transplantace ledvin od žijících dárců v České republice.

Zdroj dat: IKEM, kst.cz

regionálních transplantacních center. V mnoha transplantacních centrech v ČR je tento program vysloveně virtuální, a to brání větší zkušenosti týmů a z toho vyplývá absence podpory programu mezi lékaři regionu (**obr. 2**). Proběhlá diskuse ohledně bezpečnosti darování ledviny pak propagaci těchto transplantací rovněž nepomohla.²

Proto je žádoucí připomenout vyšetření žijícího dárce ve světle nedávných doporučení.

Základní podmínkou transplantací ledvin od žijících dárců je především zajištění bezpečnosti pro dárce a vyloučení darování pod nátlakem. V posledních letech je pozornost věnována především objektivizaci míry rizika pro dárce, které v absolutních hodnotách zůstává nadále velmi malé. V roce 2017 byla publikována doporučení KDIGO pro vyšetření a péči o žijícího dárce (**tab. 1**).³ Tato doporučení navazují na předchozí známá a široce akceptovaná doporučení,⁴ v mnohém je doplňují a také zpřísňují, což vyvolalo diskusi.^{5,6} Níže jsou popsána a komentována některá z nedávných doporučení KDIGO pro vyšetření žijících dárců, která mají větší přesah i do netransplantační nefrologie.

Objektivizace rizika

- Informujte potenciálního dárce o jeho krátkodobém a dlouhodobém riziku.
- Rozhodnutí o akceptaci rizik by mělo vycházet z praxe a zkušeností transplantacního centra.

Minimalizace krátkodobých a dlouhodobých rizik po darování ledviny je základním přístupem při vyšetření dárce. Předchozí doporučení pro žijící dárce ledviny popisují riziko po darování ledviny ve vztahu k izolovaným klinickým a laboratorním charakteristikám před darováním. Současná doporučení by ale měla zvažovat kombinované účinky jednotlivých rizik a zahrnout i rizika samotného darování.

Komplikace po darování ledviny mohou být medicínské nebo psychologické a mohou nastat v perioperační době nebo mohou vzniknout později. Rizika mají být vysvětlena snadno srozumitelným jazykem s popisem absolutního rizika. Transplantační centrum pak může definovat svůj práh rizika, při kterém akceptuje darování ledviny. Například v jednom centru je možno definovat 5% celoživotní riziko selhání ledvin po darování jako práh akceptace darování, kdežto jiné centrum může mít svůj práh rizika nastavený jinak. Každopádně by dárce měl být o riziku informován včas a další vyšetření by měla být indikována až po souhlasu dárce.

Jakkoliv má potenciální dárce právo darovat, transplantacní tým má stejné právo darování odmítnout, pokud se domnívá, že je riziko darování vyšší než akceptovatelné. Někdy dochází k nedorozumění právě v této jednoduché oblasti, někteří dárce si totiž myslí, že neexistují překážky darování, pokud se dárce domnívá, že je zdravý.

Je samozřejmě mnohem jednodušší použít ke kvantifikaci rizika budoucího selhání ledvin již vytvořené kalkulátory, které jsou veřejně dostupné (www.transplantmodels.com). Kalkulátory vycházejí z řady demografických,

klinických a laboratorních parametrů. Tyto kalkulátory byly vytvořeny a validovány na velké severoamerické populaci a nebyly pochopitelně validovány v Evropě. Přesto mají i pro nás nevalidované kalkulátory rizika selhání ledvin velký význam a pomáhají transplantacnímu týmu vyjádřit riziko ve sporných případech. Součástí vyšetření dárce by proto měl být i doklad o kalkulaci rizika. V IKEM považujeme celoživotní 1% riziko selhání ledvin bez darování za hranici, kterou nepřekračujeme, a u dárce proto darování kontraindikujeme. Od roku 2017 existují rovněž kalkulátory rizika po darování a vycházejí z dat ze Spojených států, ovšem byly počítány na mnohem menší populaci dárců a s méně proměnnými. Například dárcyně žena, běloška, ve věku 65 let s BMI 30, která darovala ledvinu svému synovi, má absolutní riziko selhání ledvin 15,8/10 000 během deseti let a 85/10 000 během 20 let.

Vyšetření funkce ledvin

- Odhad glomerulární filtrace (eGFR) pomocí rovnice založené na kreatininu.
- Potvrzení glomerulární filtrace (GFR) jedním nebo více z následujících postupů podle dostupnosti: změřená GFR pomocí exogenního filtračního markeru, změřená clearance kreatininu, odhadovaná GFR z kombinace koncentrace kreatininu v séru a cystatinu C nebo opakujte výpočet eGFR z hodnot koncentrace kreatininu v séru.

Doporučené metody pro hodnocení GFR jsou založeny na doporučení KDIGO 2012 definujících chronické onemocnění ledvin (CKD). GFR > 90 ml/min/1,73 m² lze považovat za přijatelnou úroveň funkce ledvin pro dárcovství, zatímco kandidáti dárcovství s GFR < 60 ml/min/1,73 m² by ledvinu neměli darovat. Rozhodnutí schválit kandidáty s GFR 60–89 ml/min/1,73 m² by mělo být individualizováno na základě demografického a zdravotního profilu ve vztahu k prahu akceptace rizika konkrétního transplantacního centra. Pokud je v GFR mezi ledvinami významná asymetrie nebo pokud jsou přítomny změny v parenchymu, cévní nebo urologické abnormality jinak nevylučující darování, použije se pro dárcovství závažněji postižená ledvina.

Nedávné guidelines KDIGO doporučují, aby počáteční screening byl prováděn odhadem GFR (eGFR) na základě koncentrace kreatininu v séru (Scr) a následným potvrzením buď pomocí změřeného GFR (mGFR), clearance kreatininu (CLcr), nebo eGFR. Druhý odhad eGFR může být odvozen od koncentrace Scr a cystatinu C nebo by mohl být opakovaným hodnocením eGFR pouze s použitím Scr. Toto doporučení je určitým odklonem od současné praxe a bylo již kritizováno.⁵ Není totiž jasné, zdali je vyšetření funkce ledvin pouze pomocí eGFR bezpečné pro dárcovskou nefrektomii, protože rovnice byly odhadnuty pro nemocné s poškozenou funkcí ledvin, a nikoliv pro zdravé jedince k definování normální funkce ledvin. Rovněž by neměl být potvrzující test pro vyhodnocení GFR stejný jako screeningový test. Potvrzujícím testem

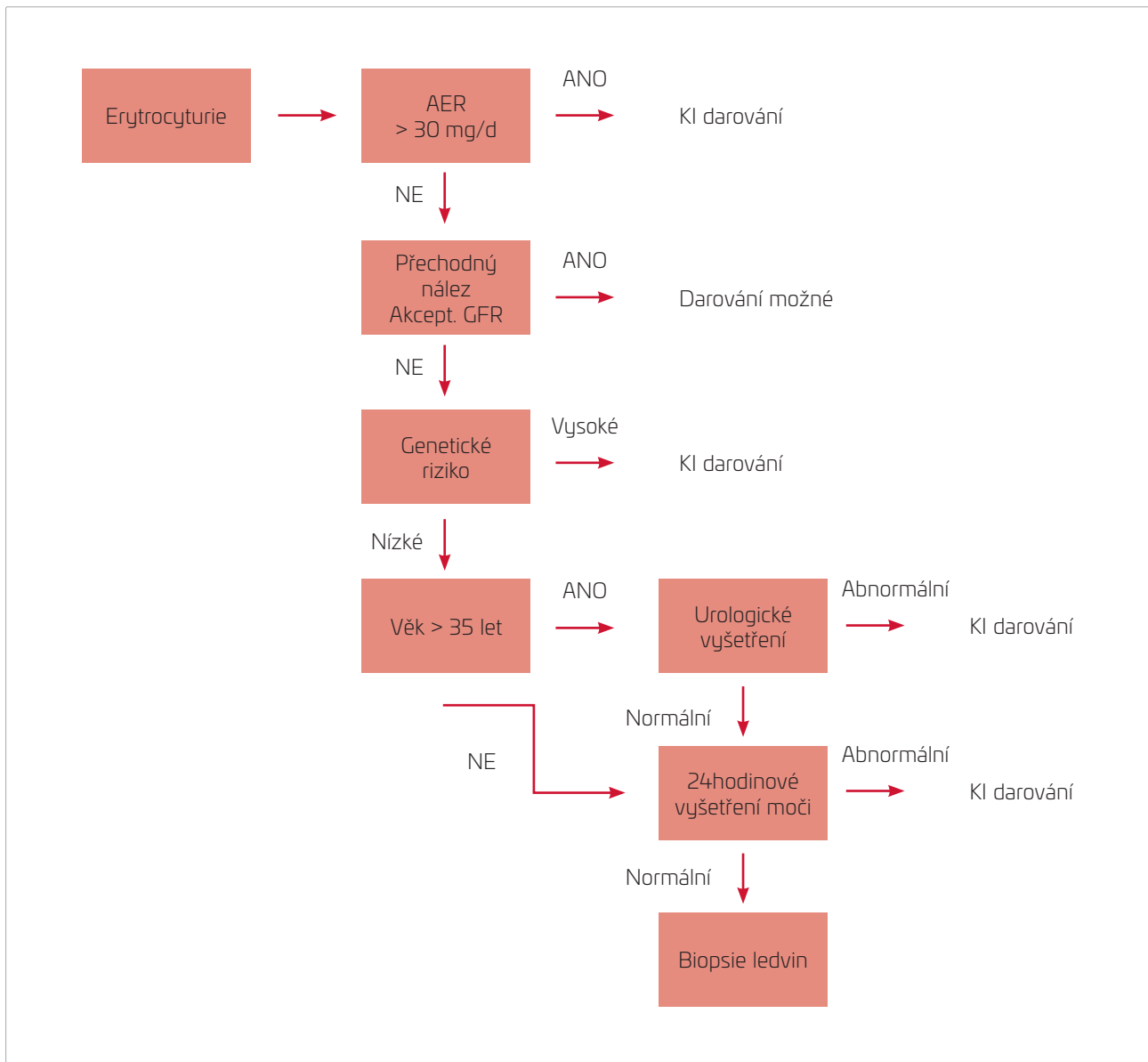
má být buď měřená glomerulární filtrace používající exogenní markery, nebo měřená clearance kreatininu z 24hodinového sběru moči i proto, že je doporučeno vyšetření proteinurie z 24hodinového sběru moči.

Nedávná doporučení KDIGO definují hranici renální funkce pro darování jako $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, což je více, než bylo doporučováno dříve ($GFR \geq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).² U kandidátů na dárce s GFR pod tímto prahem pracovní

TAB. 1 **Kontrolní seznam nutných vyšetření žijícího dárce ledviny podle KDIGO 2017**

1. Sdělte potenciálnímu dárce ledviny jeho individualizovaný odhad krátkodobého a dlouhodobého rizika v kontextu akceptace rizika transplantacním centrem.
2. Získejte souhlas potenciálního dárce s vyšetřováním před darováním.
3. Získejte souhlas potenciálního dárce s darováním.
4. Vyšetřete kompatibilitu v krevní skupině a HLA. Informujte inkompatibilní dárce o možnostech párové výměny a ABO inkompatibilní transplantace.
5. Proved'te předoperační vyšetření podle místní praxe.
6. Odhadněte GFR pomocí vzorců založených na kreatininu a potvrďte jedním nebo několika dalšími testy podle dostupnosti: měřená GFR pomocí exogenního markeru, měřená clearance kreatininu, eGFR s využitím cystatinu a kreatininu, eGFR pomocí kreatininu.
7. Vyšetřete albuminurii pomocí poměru alb/krea ve vzorku moči a potvrďte albuminurii (AER) ze sběru moči nebo opakovaním vyšetření alb/krea ve vzorku moči, pokud nelze realizovat sběr moči.
8. Identifikujte příčinu non-reverzibilní mikroskopické hematurie.
9. Ověřte anamnézu a zobrazovací metody pro nefrolitiázu.
10. Ověřte anamnézu dny.
11. Vyšetřete hodnotu krevního tlaku alespoň dvakrát.
12. Ověřte metabolické rizikové faktory a rizikové faktory životního stylu pomocí:
 - BMI,
 - anamnézy diabetu, gestačního diabetu, rodinné anamnézy diabetu,
 - hodnoty glykemie nalačno anebo glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}),
 - vyšetření lipidového profilu po lačnění včetně celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu a triglyceridů,
 - ověření současného a minulého užívání tabákových produktů.
13. Proved'te před darováním screening těchto infekcí:
 - HIV,
 - HBV,
 - HCV,
 - CMV,
 - EBV,
 - *Treponema pallidum* (syfilis),
 - infekce močového traktu,
 - další potenciál infekce podle geografické lokality a případné expozice.
14. Proved'te screening tumorů podle místních doporučení.
15. Ověřte rodinnou anamnézu onemocnění ledvin.
16. U mladších vylučte těhotenství pomocí negativního β -hCG testu bezprostředně před nefrektomií.
17. Proved'te psychosociální vyšetření s jedním nebo s více klinickými profesionály majícími zkušenosti s vyšetřováním dárců.
18. Zvolte optimální chirurgický postup, operaci provede zkušený profesionál.
19. Respektujte nezávislost dárce během všech fází vyšetřování.
20. Provádějte roční vyšetření po darování ledviny:
 - krevní tlak,
 - BMI,
 - eGFR pomocí kreatininu,
 - albuminurie.
 - Ověřte a podporujte zdravý životní styl včetně cvičení, diety a abstinence od kouření.
 - Ověřte a podporujte psychosociální zdraví a pocit dobré pohody.

AER – míra vylučování albuminu; BMI – index tělesné hmotnosti; CMV – cytomegalovirus; EBV – virus Epstein–Barrové; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; GFR – glomerulární filtrace; HBV – virus hepatitidy B; HCV – virus hepatitidy C; HIV – virus lidské imunodeficiency; HLA – lidské leukocytární antigeny.



OBR. 3 Algoritmus vyšetření hematurie u potenciálního dárce (upraveno dle ⁶).

AER – míra vylučování albuminu; GFR – glomerulární filtrace; KI – kontraindikace.

skupina KDIGO doporučuje posouzení dárce na základě jejich demografického a klinického profilu vycházejícího z předpokládaného rizika celoživotního výskytu selhání ledvin. Kandidáti s GFR < 60 ml/min/1,73 m² by měli být z darování vyloučeni. Určitý problém nastává u dárce s GFR 60–89 ml/min/1,73 m², především proto, že velmi záleží na použité metodice vyšetření GFR. Clearance kreatininu obvykle nadhodnocuje GFR, zatímco eGFR obvykle podhodnocuje GFR. Při posuzování renální funkce u dárce je nutné přihlídnout k věku, jakkoliv vzorce pro odhad GFR věk zohledňují. Například GFR 85 ml/min/1,73 m² může být považována za vynikající funkci ledvin pro 65letého dárce, ale je neobvykle nízká pro 25letého dárce. GFR před darováním je zásadním parametrem pro odhad rizika budoucího CKD a selhání ledvin, proto se zdá být nejlepší praxí verifikace výsledku pomocí přímo měřené GFR (inulin, izotopy).

Albuminurie

- Posouzení albuminurie pomocí poměru albumin-kreatinin ve vzorku moči.
- Potvrzení albuminurie pomocí míry vylučování albuminu (AER) ve sběru moči za časové údobí nebo opakovaním poměru albumin-kreatinin ve vzorku moči.

Doporučené metody pro hodnocení albuminurie jsou opět založeny na doporučeních KDIGO 2012. Močový poměr AER < 30 mg/d by měl být považován za přijatelný pro dárce. Kandidáti dárce ledvin s AER > 100 mg/d by neměli darovat. Rozhodnutí o akceptaci dárce s AER 30–100 mg/den by mělo být posuzováno individuálně na základě demografického a zdravotního profilu a hranice akceptace rizika centrem.

Hematurie

- I Potenciální dárce by měli být vyšetřeni na mikrohematurii.
- I Potenciální dárce s perzistující mikroskopickou hematurií by měli k odhalení příčiny podstoupit vyšetření, mezi něž patří analýza moči a kultivace moči k posouzení infekce, cystoskopie a zobrazovací metody k vyloučení malignit, provedení sběru moči za 24 hodin k posouzení nefrolitiázy a/nebo mikrolitiázy, biopsie ledvin k posouzení glomerulární choroby (např. tenkých membrán, IgA nefropatie, Alportova syndromu).

Obecná definice perzistentní mikroskopické hematurie je > 2–5 erytrocytů na pole močového sedimentu při dvou až třech samostatných vyšetřeních, bez vztahu ke cvičení, traumatu, sexuální aktivitě nebo menstruaci. Pozitivní vyšetření testacím proužkem samo o sobě nedefinuje mikrohematurii a hodnocení by mělo být založeno pouze na nálezech z mikroskopického vyšetření sedimentu.

Přítomnost hematurie není normální a musí být vždy u potenciálního dárce vyšetřena. Vyšetření má ozřejmit, zdali je hematurie jenom přechodná, nebo ji lze odstranit (např. při infekci močových cest nebo nefrolitiáze), zda jde o maligní onemocnění ohrožující zdraví dárce i příjemců, nebo jde o glomerulární onemocnění, které může být spojeno se zvýšeným celoživotním rizikem selhání ledvin. Mezi vhodná vyšetření patří kultivace moči pro posouzení infekce, cystoskopie a zobrazovací metody ke screeningu malignity močových cest, 24hodinový panel vyšetření litiázy a/nebo biopsie ledvin za účelem vyloučení glomerulární choroby. Reverzibilní hematurie není kontraindikací dárce ledviny. Kandidáti s IgA nefropatií by ledvinu neměli darovat. Zjednodušené schéma vyšetření dárce je uvedeno výše (**obr. 3**), samozřejmě každý nález je nutné individuálně posoudit a definovat rizika pro dárce.

Nefrolitiáza

- I U potenciálních dárce má být ověřena a přezkoumána anamnéza týkající se předchozí litiázy.
- I Vyšetření zobrazovacími metodami provedená za účelem ověření anatomie před dárce nefrektomií mají být rovněž zaměřena na přítomnost asymptomatických ledvinových kamenů.
- I Vyvolávající příčina litiázy má být pečlivě vyšetřena.

Přestože potenciální dárce patří mezi nejzdravější jedince v běžné populaci, rutinní výsledky výpočetní tomografie (CT) při vyšetření těchto kandidátů dárce ledviny odhalí v 5–10 % výskyt asymptomatických kalcifikací, pravděpodobně ledvinové kameny. U obecné populace s nefrolitiá-

zou existuje významné riziko růstu kamenů nebo tvorby nových kamenů a pacienti s ledvinovými kameny mohou mít zvýšené riziko vzniku CKD a budoucího selhání ledvin. Po darování ledviny tak může mít i asymptomatická nefrolitiáza vážné následky. Je pravda, že opakující se výskyt litiázy u dárce je extrémně nízký. Doporučení podrobně neuvádí vylučovací kritéria, jakými jsou mnohočetné nebo opakující se ledvinové kameny, velké kameny nebo přítomnost nefrokalcinózy. U dárce se solitární litiázou by mělo být upřednostňováno dárce ledviny s kamenem, aby se minimalizovalo budoucí teoretické riziko.

Hypertenze

- I Krevní tlak by měl být měřen alespoň dvakrát před darováním personálem vyškoleným v metodě přesného měření za použití kalibrovaného přístroje.
- I Pokud je přítomnost hypertenze u potenciálního dárce obtížně ověřitelná (např. krevní tlak je prehypertenzní nebo variabilní), je nutné ověřit hodnotu krevního tlaku pomocí 24hodinového měření (ABPM) nebo opakovaného standardizovaného vyšetření.

Hypertenze je rizikovým faktorem pro onemocnění ledvin a kardiovaskulární onemocnění. Pokud je přítomnost nebo nepřítomnost hypertenze u kandidáta na dárce nejasná na základě historie a klinických měření, měl by být krevní tlak dále vyhodnocen pomocí ambulantního sledování krevního tlaku nebo opakovaním standardizovaných měření krevního tlaku. Pro darování mohou být akceptováni kandidáti na dárce s hypertenzí < 140/90 mm Hg kontrolovanou pomocí jednoho nebo dvou antihypertenziv a kteří nemají projevy orgánové dysfunkce. Rozhodnutí o akceptaci dárce u osob s hypertenzí by mělo být činěno na základě komplexního vyšetření.

Kandidáti dárce ledviny by měli být poučeni o zásadách životního stylu, včetně zdravé výživy, přerušení kuřáckého návyku, dosažení vhodné tělesné hmotnosti a pravidelného cvičení.

Tato opatření by měla být dárce realizována ještě před darováním a udržována po celý život. Potenciální dárce mají být informováni o tom, že krevní tlak se může zvyšovat se stárnutím a že darování může urychlit zvýšení krevního tlaku a potřebu antihypertenzní léčby.

Zdali určité zpřísnění kritérií pro vyšetření dárce povede k dalšímu poklesu počtu těchto transplantací, není jasné. Lepší informovanost pacientů, zapojení více transplantáčnických center, plné využití inkompatibilních transplantací, párových výměn a identifikace více potenciálních dárce v dotčených rodinách mohou nepříznivý trend poklesu počtu těchto výkonů zastavit.

LITERATURA

1. Viklický O, Krivanec S, Vavrinova H, et al. Crossing borders to facilitate live donor kidney transplantation: the Czech-Austrian kidney

paired donation program – a retrospective study. *Transpl Int* 2020 Jun 3. doi: 10.1111/tri.13668.

2. Maggiore U, Budde K, Heemann U, et al.; 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* 2017;32:216–223.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Living Kidney Donor Work Group. KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and follow-up care of living kidney donors. *Transplantation* 2017;101(Suppl 8S):S1–S109.
4. ERBP Guideline on the Management and Evaluation of the Kidney Donor and Recipient. *European Renal Best Practice Transplantation Guideline Development Group. Nephrol Dial Transplant* 2013;28(Suppl 2):ii1–ii71.
5. Mandelbrot DA, Reese PP, Garg N, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Am J Kidney Dis* 2020;75:299–316.
6. Garg AX, Levey AS, Kasiske BL, et al.; KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors Work Group and Evidence Review Team. Application of the 2017 KDIGO Guideline for the Evaluation and Care of Living Kidney Donors to Clinical Practice. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:896–905.