

Přístrojová perfuze a terapeutická hypotermie ke zlepšení funkce ledvinného štěpu od zemřelého dárce

Malinoski D, Saunders C, Swain S, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors.

N Engl J Med 2023;388:418–426.

KLÍČOVÁ SLOVA: dárce po zástavě cirkulace – opožděný nástup funkce štěpu – přístrojová perfuze – transplantace ledvin – zemřelý dárce

Orgány získané od zemřelých dárců jsou v období okolo odběru vystaveny ischemicko-reperfučnímu (I/R) poškození, které negativně ovlivňuje časnou i dlouhodobou funkci štěpu. V případě transplantace ledvin má zásadní podíl na opoždění nástupu funkce štěpu, které je definováno potřebou dialýzy v prvním týdnu po transplantaci. Optimální způsob prezervace orgánů od zemřelých dárců s cílem minimalizovat I/R poškození zatím nebyl nalezen. Autoři komentované randomizované multicentrické studie porovnávali efekt mírné terapeutické hypotermie (cílová teplota 34–35 °C) dárce se smrtí mozku a *ex situ* hypotermní přístrojové perfuze ledvinných štěpů.¹ Obě zkoumané intervence vedly v předchozích studiích ke snížení výskytu opožděné funkce štěpu v porovnání se standardní statickou prezervací při teplotě 4 °C. Přístrojová perfuze však přináší výrazně větší ekonomické a logistické nároky.^{2,3} Autoři proto naplánovali studii jako non-inferiorní s cílem prokázat, že hypotermie dárce není horší než přístrojová hypotermní perfuze.

V šesti odběrových organizacích ve Spojených státech amerických byli dárce orgánů se smrtí mozku randomizováni k terapeutické hypotermii (n = 359), přístrojové perfuzi (n = 511) nebo ke kombinaci obou postupů (n = 479). Ve čtyřech organizacích byli zvažováni jen dárce s riziky pro horší kvalitu orgánů, ve dvou organizacích všichni dárce. Hlavní vylučovací kritéria zahrnovala věk nad 18 let, hemodyna-

mickou nestabilitu dárce a dárce po zástavě cirkulace (DCD neboli dle starší definice dárce s nebijícím srdcem – NHBD). Primárním sledovaným ukazatelem byl výskyt opožděné funkce štěpu. Skupiny se nelišily v základních charakteristikách dárců a příjemců. Průměrný věk dárců byl nízký (42 let) a pouze 20 % dárců splňovalo kritéria pro marginální dárce (dárce s rozšířenými kritérii, ECD). Skupina léčená terapeutickou hypotermií nesplnila kritéria non-inferiority, výskyt opožděné funkce štěpu byl signifikantně vyšší (30 % vs. 19 %) v porovnání s přístrojovou perfuzí. Po adjustaci byla hypotermie spojena se 72% zvýšením rizika vzniku opožděné funkce štěpu (poměr rizik [RR] 1,72, 95% interval spolehlivosti [CI] 1,35–2,17). Tato skutečnost byla dokumentována při předběžné analýze a vedla k ukončení randomizace do skupiny s hypotermií. Terapeutická hypotermie dárce kombinovaná s následnou přístrojovou perfuzí nepřinesla další snížení opožděné funkce štěpu (22 % vs. 19 %, RR 1,09, 95% CI 0,85–1,40). Skupiny se mezi sebou nelišily v ročním přežívání štěpů ani v počtu dalších orgánů použitých k transplantaci od jednoho dárce. V souhrnu studie prokázala, že přístrojová hypotermní perfuze ledvinných štěpů od dárce se smrtí mozku zajišťuje lepší protekci před vznikem opožděné funkce štěpu než řízená mírná terapeutická hypotermie dárce. Kombinace obou intervencí nepřináší další benefit.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.

Opožděný rozvoj funkce štěpu po transplantaci ledviny je spojen se řadou negativních dopadů, jako je vyšší riziko akutní

rejekce, vyšší morbidita pacientů s potřebou delší hospitalizace, v dlouhodobém kontextu vede k horšímu přežívání štěpů.^{4,5}

Incidence opožděné funkce štěpu se po transplantaci od zemřelého dárce pohybuje mezi 20–30 %, nejde proto o neobvyklou situaci. Mezi rizika nepatří pouze faktory spojené s dárce, roli hraje řada charakteristik příjemce, jako je vysoká senzitivizace, retransplantace, dlouhá doba předchozí dialyzační léčby, diabetes, obezita či vyšší věk.⁴ Přesto je I/R inzult u dárce zásadní, svědčí pro něj například vyšší výskyt opožděné funkce štěpu u marginálních dárce, dlouhé studené ischemie a především násobné riziko u DCD, kdy je štěp vystaven teplé ischemii.⁶ Zlepšení prezervace odebraného štěpu je bezpochyby důležitou cestou ke snížení opožděné funkce štěpu, přestože jsou zkoušeny i další intervence, jako je modifikace imunosuprese příjemce se snížením dávky či odloženým podáním kalcineurinových inhibitorů nebo léčba inhibitory komplementu.⁵ V souladu s prezentovanou studií je hypotermní přístrojová perfuze považována za výhodnější prezervaci než statické zchlazení s potenciálem prodloužení života příjemců, vyšším využitím marginálních dárce a zkrácením doby na čekací listině a přes počáteční vysoké náklady i s ekonomickým benefitem.⁷ V řadě center se přístrojová perfuze stala součástí rutinní klinické praxe a komerčně dostupné přístroje, jako jsou například LifePort® nebo Kidney Assist®, jsou užívány i transplantačními centry v České republice. Další zlepšení mohou přinést modifikace přístrojové perfuze, jako je oxygenovaná hypotermní perfuze nebo normotermní perfuze.^{8–10}

Je třeba zdůraznit, že komentovaná studie se výběrem dárce zásadně lišila od současné praxe v České republice a řadě evropských center. Autoři dominantně zařazovali štěpy od ideálních dárce (průměrný věk 42 let je minimálně o deset let nižší než u dárce v České republice), zcela byli vyloučeni DCD. Především z ekonomických důvodů je u nás hypotermní přístrojová perfuze využívána téměř výhradně u nejrizikovější skupiny DCD, byť zde není efekt na snížení opožděné funkce štěpu konzistentně prokazován.^{11,12} U štěpů s potenciálně těžkým I/R poškozením s rizikem primární afunkce nebo rozvoje neuspokojivé funkce štěpu nelze opominout další důležitý benefit přístrojové perfuze, a to možnost posouzení kvality štěpu a jeho transplantability pomocí zhodnocení perfuzních parametrů či markerů tubulárního poškození v perfuzátu, což nabývá na významu především u nekontrolovaných DCD. V poslední době se u DCD dostává do klinické praxe využití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) s výbornými výsledky.¹³

V souhrnu lze uzavřít, že přístrojová perfuze je účinným způsobem prezervace ledvinového štěpu snižujícím výskyt opožděné funkce štěpu. Její širší použití zatím limitují ekonomické faktory. V rámci prevence opožděné funkce štěpu však nelze opomíjet základní postuláty, jako jsou optimální péče o zemřelého dárce, maximální redukce doby studené ischemie a správné vedení tekutinové léčby peri- a postoperačně u příjemce.

LITERATURA

- Malinoski D, Saunders C, Swain S, et al. Hypothermia or Machine Perfusion in Kidney Donors. *N Engl J Med* 2023;388:418–426.
- Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med* 2015;373:405–414.
- Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7–19.
- Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant* 2011;11:2279–2296.
- Mannon RB. Acute Kidney Injury in Kidney Transplants: New Insights. *Nephron* 2019;143:193–196.
- Phillips BL, Ibrahim M, Greenhall GHB, et al. Effect of delayed graft function on longer-term outcomes after kidney transplantation from donation after circulatory death donors in the United Kingdom: A national cohort study. *Am J Transplant* 2021;21:3346–3355.
- Groen H, Moers C, Smits JM, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:1824–1830.
- Husen P, Boffa C, Jochmans I, et al. Oxygenated End-Hypothermic Machine Perfusion in Expanded Criteria Donor Kidney Transplant: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery* 2021;156:517–525.
- Jochmans I, Brat A, Davies L, et al. Oxygenated versus standard cold perfusion preservation in kidney transplantation (COMPARE): a randomised, double-blind, paired, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1653–1662.
- Oniscu GC, Mehew J, Butler AJ, et al. Improved Organ Utilization and Better Transplant Outcomes With In Situ Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation After Circulatory Death. *Transplantation* 2023;107:438–448.
- Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2010;10:1991–1999.
- Jochmans I, Moers C, Smits JM, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2010;252:756–764.
- Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernandez-Ruiz M, et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant* 2019;19:434–447.