

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

Guidelines EAU pro transplantaci ledviny

(část 1)

T. KÄLBLE, M. LUCAN, G. NICITA, R. SELLS, F. J. BURGOS REVILLA, M. WIESEL

OBSAH

1. ÚVOD	65	2.5.1 První přístup: Zvýšení počtu orgánů žijících dárců	73
2. DÁRCOVSTVÍ LEDVINY	65	2.5.1.1 Dárcovství orgánů od nepřibuzných žijících dárců	73
2.1 Technika explantace	65	2.5.1.2 „Non-directed“ transplantace orgánu od žijícího dárce	73
2.1.1 Technika odběru orgánu od zemřelého dárce	65	2.5.1.3 Finanční ohodnocení žijících dárců centrální organizací	74
2.1.2 Žijící dárce	66	2.5.2 Druhý přístup: Zvýšení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců	74
2.1.2.1 Vyšetření	66	2.5.2.1 Dárcovské karty	74
2.1.2.2 Předoperační opatření	67	2.5.2.2 Zlepšení organizace a rozšíření zdrojů	74
2.1.2.3 Operační techniky nefrektomie u žijícího dárce	67	2.5.2.3 Legislativa týkající se předpokládaného souhlasu („opting-out“)	74
2.1.2.4 Pooperační péče	67	2.5.2.4 Kritéria pro výběr dárců	74
2.1.3 Literatura	68	2.5.2.5 Starší dárce	74
2.2 Zachování orgánu	68	2.5.3 Literatura	75
2.2.1 Roztoky pro uložení ledviny	68	2.6 Kritéria pro výběr a odmítnutí dárce ledviny	75
2.2.2 Metody uchování ledviny	68	2.6.1 Diskuze	75
2.2.3 Vhodná doba uchování ledviny	68	2.6.2 Infekce	75
2.2.4 Literatura	68	2.6.3 Speciální výjimky týkající se infekce	76
2.3 Opatření pro podporu získávání orgánů od žijících dárců	69	2.6.4 Maligní tumory	76
2.3.1 Medicínské metody umožňující zvýšení počtu žijících dárců	69	2.6.5 Speciální výjimky týkající se zhoubných nádorů	76
2.3.1.1 Přijetí graftů s anatomickými anomáliemi	69	2.6.6 Stav cévního řečiště a renální funkce	76
2.3.1.2 Laparoskopická nefrektomie u dárce (LLDN) – alternativní chirurgická metoda, která umožní zvýšit počet žijících dárců	69	2.6.7 Druhořadí dárce	77
2.3.1.3 Plazmaferéza a intravenózní aplikace imunoglobulinu – záchranná terapie pro pozitivní „cross-match“ transplantáty ledvin od žijícího dárce	70	2.6.8 Jeden nebo dva grafty na jednoho příjemce	78
2.3.2 Etické ocenění dárců	70	2.6.9 Literatura	78
2.3.2.1 Čestné vyznamenání dárce	70	3. PŘÍJEMCE LEDVINY	79
2.3.3 Organizační metody pro podporu dárcovství orgánů	70	3.1 Předtransplantační terapie	79
2.3.3.1 „Cross-over“ transplantace nebo párová (zkřížená) výměna orgánů	70	3.1.1 Abnormální urogenitální cesty	79
2.3.3.2 Nemocenská dovolená pro dárce orgánů	71	3.1.2 Derivace moči	79
2.3.3.3 Zajištění přístupu k orgánům pro dárce	71	3.1.3 Indikace pro předtransplantační nefrektomii	79
2.3.3.4 Pojištění dárců	71	3.1.3.1 Autosomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD)	79
2.3.4 Literatura	71	3.1.3.2 Hypertenze refrakterní na medikamentózní léčbu	80
2.4 Problém etiky v otázce transplantace	71	3.1.3.3 Chronická infekce ledvin nebo karcinom ledviny/urotelu	80
2.4.1 Primární etické principy	71	3.1.4 Literatura	80
2.4.1.1 Aspekt dobročinnosti: vykonání dobrého skutku	71	3.2 Kritéria pro výběr nebo odmítnutí dárce	80
2.4.1.2 Zamezení riziku poškození	71	3.2.1 Komorbidity	80
2.4.1.3 Respektování pacientova rozhodnutí	71	3.2.2 Kardiovaskulární onemocnění	80
2.4.1.4 Aspekt spravedlnosti: spravedlivá alokace orgánů	71	3.2.2.1 Onemocnění srdce	80
2.4.2 Transplantace orgánů od zemřelých dárců	72	3.2.2.2 Onemocnění periferních arterií	80
2.4.2.1 Zemřelý dárce	72	3.2.2.3 Diabetes mellitus	80
2.4.2.2 Alokace orgánů zemřelých dárců	72	3.2.3 Věk	81
2.4.3 Žijící dárce	72	3.2.4 Riziko recidivy (pův. onemocnění ledviny)	81
2.4.3.1 Finanční ohodnocení dobročinných dárců	72	3.2.5 Riziko infekce	82
2.4.4 Literatura	72	3.2.6 Literatura	82
2.5 Opatření podporující zvýšení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců	72	3.3 Transplantace v těhotenství	82
		3.3.1 Životnost graftu	82
		3.3.2 Plánování rodičovství	82
		3.3.3 Aplikace imunosupresiv	83
		3.3.4 Kontrolní vyšetření	83
		3.3.5 Sledování	83
		3.3.6 Literatura	84

1. ÚVOD

V evropských státech existují různé národní i lokální databáze obsahující údaje týkající se onemocnění ledvin v terminálním stadiu (ESRD) a transplantace ledvin. Jedinou celoevropskou organizací zabývající se touto problematikou je EDTA-ERA (The European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association).

Nejnovější údaje nasvědčují tomu, že v průběhu několika posledních desítek let došlo ve všech evropských státech ke zvýšení počtu čekatelů na transplantaci ledviny, ačkoliv mezi jednotlivými státy existují mírné rozdíly. Užívání odlišných terapeutických modalit a kritérií pro výběr pacientů (zejména s ohledem na léčbu starších pacientů s výskytem komorbidit) v jednotlivých státech komplikuje srovnávání funkce transplantátu a míry přežití. Obvyklým trendem ve všech rozvinutých zemích je v současné době zvýšení počtu žijících dárců a indikace transplantace také u pacientů starších 65 let.

Nejčastější příčinou ESRD je diabetická nefropatie, těsně následovaná vaskulárními nefropatiemi, glomerulonefritidou, polycystickým onemocněním ledvin a intersticiální nefritidou – poslední tři uvedené onemocnění jsou méně častá a jejich incidence se v průběhu času významně nezměnila.

Za nevhodnější léčbu pacientů s ESRD se v současné době považuje transplantace ledviny, která ve srovnání s dialýzou poskytuje benefit s ohledem na krátkodobé i dlouhodobé přežití. Nelze však opomíjet fakt, že doposud nemáme k dispozici dlouhodobé údaje týkající se sledování pacientů užívajících nové formy imunosupresiv, jako jsou například mykofenolát mofetil (MMF), tacrolimus (TAC) a sirolimus. Lze očekávat, že v oblasti vývoje non-nefrotoxických selektivních imunosupresiv indikovaných u pacientů po transplantaci dojde v následujících letech k významným pokrokům.

Vzhledem k odlišným postojům a metodám užívaným při transplantaci ledviny v jednotlivých evropských státech představují tato guidelines pouze obecného rádcce, který nemůže zohledňovat legislativu jednotlivých států.

2. DÁRCOVSTVÍ LEDVINY

2.1 Technika explantace

2.1.1 Technika odběru orgánu od zemřelého dárce

Doporučení pro transplantaci ledviny od zemřelého dárce

1. Při odběru většího počtu orgánů (tzv. multiorgánový odběr) se doporučuje vyjmout ledvinu až jako poslední. Nezbytným krokem je vhodné zavedení kanyly do aorty umožňující perfuzi studeným roztokem in-situ (úroveň důkazu: B).
2. Po odběru jater a orgánů uložených v hrudníku se doporučuje (v případě, že máme svolení k odstranění pankreatu) en-bloc odběr ledviny a slinivky a jejich oddělení na „backtable“ (úroveň důkazu: B). En-bloc odběr všech intraabdominálních orgánů a en-bloc abdominální eviscerace umožňují předejít teplé ischemii a trakčnímu poranění cévního řečiště (úroveň důkazu: B).
3. Odběr většího počtu orgánů (tzv. multiorgánový odběr) vyžaduje perfektní koordinaci a spolupráci všech operačních týmů (úroveň důkazu: B).

Dobu nezbytnou pro získání solidního orgánu je třeba minimalizovat tak, abychom zabránili zbytečnému ischemickému poškození. Odběr ledviny obvykle následuje po vyjmutí srdce, plic, jater a pankreatu. Dále je třeba zdůraznit následující body:

- Před zahájením odběru orgánu jsou infuze aplikovány 3 l UW roztoku (University of Wisconsin).
- Otevření Gerotovy fascie umožní obnažení ledviny a ochlazení jejího povrchu. Během odběru srdce a perfuze chladného roztoku umístíme do dutiny břišní ledovou tříšť, s jejíž pomocí ochladíme povrch jater, ledvin a pankreatu.
- Po odběru srdce (před odstraněním jater) je třeba zajistit následující:
 1. Aortální kanyla by neměla být zavedena dále než po ústí renálních arterií. V opačném případě není zajištěna adekvátní perfuze ledvin, což může zbytečně vést k teplé ischemii.

2. V případě, že horní mesenterická arterie nebyla odstraněna spolu s arteria coeliaca zásobující játra, můžeme horní část zbývající aorty znovu zasvorkovat a tak umožnit kontinuální perfuzi a ochlazení ledvin během odběru jater. Odstranění horní mesenterické arterie může zabránit zavedení zahnutého disektoru tangenciálně ke zbývajícímu segmentu aorty. Ačkoliv tento postup umožní kontinuální perfuzi ledviny, existuje zde riziko okluze ústí renální arterie (zejména na pravé straně).

3. Při přerušování vena cava mezi játry a ledvinami je třeba dbát na to, abychom nezpůsobili poranění pravé renální žíly. Pravá renální žíla totiž může často před ústím do vena cava probíhat superiorně, což může být příčinou jejího neúmyslného přerušování. Vzhledem k tomu, že při transplantaci jater je nezbytné resekovat také segment infrahepatické oblasti vena cava, je nezbytné upozornit tým provádějící odběr ledviny na ponechání dostatečného pahýlu vena cava a na potenciální riziko poranění pravé renální arterie.

4. V případě, že jsme obdrželi svolení k odběru slinivky, učiníme tak před vyjmutím ledvin. Při preparaci slinivky opět hrozí riziko poranění levé renální žíly. Obvykle se provádí en-bloc odběr jater a slinivky (v některých případech také ledvin), orgány jsou následně odděleny na „backtable“.

Před transplantací, zejména v případě odběru většího počtu orgánů, není nutné provádět rozsáhlou mobilizaci ledvin. Při retroperitoneální preparaci může dojít k poranění aberantních renálních arterií, které má za následek neúplnou perfuzi a teplou ischemii ledvin.

Preparaci provádíme kraniálně a co nejvíce posterioně. Linií preparace udržujeme na úrovni paraspinálních svalů. Gerotovu fascii ponecháme připojenu k ledvinám. Nadledviny nad horním pólem ledviny ponecháme intaktní, připojeny k ledvinám. Ledviny odstraníme en-bloc, bez předchozí identifikace struktur hilu.

Na „backtable“ je nutné identifikovat aberantní renální arterie, které mohou

pocházet z iliackých arterií nebo distální či superiorní části aorty. Segment aorty ponecháme intaktní. Následně prozkoumáme délku, počet a velikost močovodů.

Před zabalením doporučujeme proplachovat ledvinu tak dlouho, dokud nejsou ve vytékajícím perfundovaném roztoku žádné známky krve.

V případě, že neprovádíme odběr jater, můžeme do aorty zavést perfuzní kanylu se dvěma balónky, která umožní selektivní renální perfuzi. Do dolního úseku vena cava zavedeme katétr, kterým během perfuze odtéká z ledviny žilní krev. Dále můžeme mobilizovat pravou část kolon, čímž odhalíme pravou ledvinu, vena cava inferior a spodní segment aorty. Následně identifikujeme a provedeme podvaz dolní mesenterické arterie a žíly, přerušíme splanchnické nervy, čímž umožníme mobilizaci levé části mezokolon a odhalíme levou ledvinu. Identifikujeme, podvážeme a přerušíme célický kmen.

Abychom minimalizovali proplach jater, můžeme zasvorkovat hepatoduodenální ligamentum.

V případě, že je dárce mladší než 3–4 roky, musí operatér zkontrolovat, zda aortická kanyla nezpůsobuje okluzi ústí renálních arterií.

Díky zdokonalení technik odběru orgánů od zemřelých dárců (NBHDs – dárce bez srdeční akce) je v současné době možné použít také orgány, které by dříve nebyly posouzeny jako vhodné k transplantaci. Zprávy o úspěšné funkci orgánů získaných tímto způsobem [5–6] vedly k rozvoji různých technik aortické infuze [7–9]. Tyto metody odběru umožnily získat orgány od NHBDs pacientů v zemích, jejichž legislativa nezahrnuje diagnózu mozkové smrti [10].

Zdokonalení technik odběru většího počtu orgánů [1–3] vyžaduje dobrou koordinaci a spolupráci jednotlivých operačních týmů [4]. Organizaci logistiky a plánování explantace orgánů by měl mít rutinně na starosti místní transplantační koordinátor.

2.1.2 Žijící dárce

Doporučení pro dárcovství ledviny od žijícího dárce

1. Transplantace orgánu od žijícího dárce dosahuje vyšší míry úspěšnosti než transplantace orgánu ze zemřelého dárce. Dárcovství orgánů od žijících dárců umožňuje některým pacientům předejít dlouhým čekacím dobám, nebo dokonce dialýze (úroveň důkazu: B).
2. Všichni potenciální dárce musí povinně podstoupit vyšetření renální funkce nezávislým nefrologem.
3. Je vhodné, aby dárce podstoupil psychiatrické nebo nezávislé hodnocení motivace, způsobilosti a porozumění rizikům spojených s operací (úroveň důkazu: B).
4. Zodpovědností operátora je zajistit následující: dárce musí být fyzicky i psychicky způsobilý k operaci, orgán určený k transplantaci musí být v dobrém stavu a příjemce transplantátu by měl mít racionální očekávání týkající se výsledku operace.
5. Odběr ledviny pomocí transperitoneálního přístupu je ve srovnání s jinými alternativami přístupu spojen s vyšší incidencí intestinálních komplikací a komplikací postihujících slezinu (2,3 %).
6. Otevřená nefrektomie (u dárce) by se měla provádět pomocí extraperitoneálního přístupu – pomocí subkostální či dorsální lumbotomie.
7. Laparoskopickou nefrektomií u dárce (trans nebo retro peritoneální) by měl provádět pouze zkušený operatér, který podstoupil adekvátní nácvik.

V současné době pochází 20–25 % ledvin užívaných při transplantaci od žijících dárců, ve většině případů existuje mezi dárcem a příjemcem orgánu genetická příbuznost. U malého (ale stále se zvyšujícího) počtu případů však dárce a příjemce nejsou v geneticky příbuzenském vztahu – obvykle se jedná o manželky, přátele a další jedince, kteří jsou k příjemci citově vázáni. Etická guidelines kladou následující dvě podmínky – dárce nesmí být k tomuto činu žádným způsobem přinucen a darování orgánu nesmí být motivováno finanční odměnou. Žijící dárce je považován za „dar z nebes“ [11], transplantace od žijícího dárce by měla být podporována vždy, když je vhodný dárce k dispozici (tab. 1).

Tab. 1. Výhody transplantace orgánu od žijícího dárce.

- dosahuje lepších výsledků (dlouhodobých i krátkodobých) než při transplantaci graftů ze zemřelého dárce
- dříve dosahuje konzistentní funkce, snadnější provedení
- pacient se vyhne dlouhé čekací době
- aplikace méně agresivních režimů imunosuprese
- emocionální prožitek pro dárce
- celkové zvýšení míry transplantace ledviny

2.1.2.1 Vyšetření

Vyšetření potenciálního dárce provádí nezávislý lékař. Toto vyšetření zahrnuje odebrání kompletní anamnézy, fyzikální vyšetření, běžné laboratorní testy, serologické vyšetření na přítomnost Epstein-Barr viru (EBV), viru herpes, cytomegaloviru (CMV), viru lidského imunodeficitu (HIV), viru hepatitidy typu B (HBV) a hepatitidy typu C (HCV). Součástí běžného vyšetření je rozbor a kultivace moči a 24hod. sběr moči za účelem zjištění clearance kreatininu a exkrece proteinů. V případě pochybností o přítomnosti hraniční hypertenze je vhodné měření krevního tlaku opakovat alespoň třikrát (optimálně desetkrát) při různých příležitostech.

Dále je nezbytné provedení renální arteriografie s vylučovací fází, která umožní vizualizaci celého vývodného systému.

Tento druh vyšetření lze provádět ambulantně. V některých centrech se namísto běžné angiografie užívá spirální CT. Také provádění angiografie pomocí magnetické rezonance (MR) začíná nabývat na významu.

Potenciální dárce mohou být klasifikováni jako nevhodní z celé řady důvodů (tab. 2). Potenciální dárce z řad sourozenců, kteří trpí diabetem, by měli podstoupit 5hod. test tolerance glukózy, ve vzorku 24hod. sběru moči navíc nesmí být žádné známky proteinurie. Nevysvětlitelná mikroskopická hematurie může být známkou onemocnění ledviny. Další kontraindikací představuje anamnéza tromboembolie nebo tromboflebitidy, která u dárce zvyšuje riziko vzniku plicní embolie.

Tab. 2. Vylučovací kritéria pro žijící dárce.**Absolutní kontraindikace**

- věk < 18 let
- nekontrolovatelná hypertenze
- diabetes mellitus
- proteinurie (> 300 mg/24 hod)
- abnormální míra glomerulární filtrace (ve srovnání s rozmezím typickým pro danou věkovou skupinu)
- mikroskopická hematurie
- vysoké riziko tromboembolie
- jiné závažné onemocnění (chronické onemocnění ledvin, přítomnost maligního tumoru, onemocnění srdce)
- anamnéza bilaterální nefrolitiázy
- HIV pozitivní pacient

Relativní kontraindikace

- aktivní chronická infekce (např. tuberkulóza, hepatitida typu B/C, parazitární infekce)
- obezita
- psychiatrické poruchy

Dárcovství je absolutně kontraindikováno také u pacientů se závažným onemocněním srdce a anamnézou maligní neoplazie. Relativní kontraindikací představuje váha pacienta přesahující ideální hmotnost o více než 30 %.

Pacienti trpící psychiatrickými poruchami by měli podstoupit důkladné psychiatrické vyšetření, které prokáže, že dárce rozumí podmínkám navrhované procedury a souhlasí s nimi.

V případě, že vyšetření cévního zásobení a drenážního systému prokáže přítomnost jakékoliv abnormality, je třeba posoudit závažnost rizika, kterému budou dárce i příjemce vystaveni. U pacientů, kteří mají jednu ledvinu menší nebo u nichž je přítomna jakákoliv abnormalita, je vždy ponechána „lepší“ ledvina.

2.1.2.2 Předoperační opatření

Před zahájením zákroku vyšetří pacienta anesteziolog a tým zabývající se problematikou řešení bolesti. Ačkoliv se doporučuje kůži dezinfikovat již před operací, ochlupení oholíme až těsně před provedením incize.

2.1.2.3 Operační techniky nefrektomie u žijícího dárce

Existuje několik způsobů odběru ledviny od žijících dárců, volba závisí na zkušenosti operátora a osobních preferencích [12–14]:

- klasický transperitoneální přístup – skrze incizi ve střední čáře, nebo vlevo či vpravo subkostálně
- sub/suprakostální extraperitoneální přístup (vlevo nebo vpravo)
- dorsální lumbální přístup, při němž se incize provádí pod dvanáctým žebrem prostřednictvím resekce dvanáctého žebra, nebo nad dvanáctým žebrem (extraperitoneálně, extrapleurálně)
- laparoskopický přístup, který může být transperitoneální nebo retroperitoneoskopický

Transperitoneální přístup se při odběru ledviny užívá nejčastěji v USA a Skandinávii. Operační fáze zhruba odpovídají stadiím transperitoneální nefrektomie prováděné při léčbě benigních i maligních onemocnění ledvin. Ve 2,3 % případů je z důvodu poranění sleziny, k němuž dochází během preparace kolon, nezbytné provedení splenektomie [15–17]. Transperitoneální přístup je spojen se signifikantně vyšší mírou intestinálních komplikací, jako je např. ileus (funkční, nebo dokonce obstrukční).

Vzhledem k větší délce levé renální žíly většina evropských transplantačních center doporučuje při transplantaci ledviny od žijícího dárce odebrat ledvinu z levé strany. Anesteziolog zvýší před provedením incize u dárce diurézu, která je obvykle řešena aplikací 25 g manitolu. Arteriální spasmus lze uvolnit zevní aplikací papaverinu.

Laparoskopický odběr ledviny představuje méně traumatickou techniku, která je spojena s menší bolestivostí a kratší dobou hospitalizace. Tento zákrok navíc zvyšuje počet potenciálních dárců, kteří si přejí pomoci svým drahým.

Během laparoskopického zákroku je nutné brát v úvahu následující opatření:

- Příprava pacienta. Odběr orgánu pomocí laparoskopické techniky (zejména preparace renálního pediklu) vyžaduje speciální podmínky – dostatečné množ-

ství tekutin a infuzi manitolu, které zajistí maximální renální funkci během zákroku i v pooperační fázi.

- Poloha pacienta na operačním stole. Pacient je umístěn na operačním stole s podloženou oblastí pravé nebo levé ledviny. Při laparoskopickém zákroku je vzhledem k delší levé renální žíle vhodnější odběr levé ledviny, na pravé straně může navíc preparaci komplikovat přítomnost jater.
- Transperitoneální laparoskopický přístup. Transperitoneální přístup nabízí operátorovi více pracovního prostoru. Přístup k ledvině získáme preparací levého kolon a peritonea v různém rozsahu. Přístup k renální arterii komplikuje její umístění za renální žílou. Po přerušení cévních spojek lze ledvinu snadněji vyjmout skrze dolní umbilikální incizi.
- Retroperitoneální přístup. Retroperitoneální přístup umožňuje snadnou a okamžitou identifikaci renální arterie a přímý přístup k větším renální žíly. Hlavní nevýhoda této techniky spočívá v tom, že neumožňuje dostatečný prostor pro provedení extrakce a navíc zabraňuje užití speciálních sáčků („endobags“) k rychlému vyjmutí ledviny.

2.1.2.4 Pooperační péče

Klíčovou roli při prevenci výskytu pooperačních komplikací, jako jsou například atelektáza a pneumonie, hraje vhodná aplikace analgetik po zákroku [18–20]. Výskyt infekce je nutné minimalizovat pomocí vhodné profylaxe antibiotiky. V rámci prevence trombózy hlubokých žil dolních končetin doporučujeme podkožní aplikaci heparinu, užívání punčoch a speciálních kompresních zařízení. Většina pacientů je schopna orálně přijímat stravu již druhý nebo třetí den po operaci. Dárci jsou obvykle propuštěni po 2–6 dnech. Po operaci doporučujeme pravidelně kontrolovat renální funkci dárce. Dárci obvykle zaznamenají 25% zvýšení hladiny kreatininu v séru – hladina by se měla vrátit k normálu přibližně po třech měsících.

Neexistují žádné přesvědčivé důkazy, které by prokazovaly, že dárce jsou po vyjmutí ledviny vystaveni jakémukoliv dlouhodobému riziku spojenému s dárcov-

stvím. Přesto doporučujeme provádět u těchto pacientů pravidelné kontroly (toto vyšetření může provádět i praktický lékař).

2.1.3 Literatura

- Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158(3):223–230. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6367113&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165(4):343–348. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3310285&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Gordon RD. Orthotopic liver transplantation in 1984. *Transplant Proc* 1985;17:250.
- Lucan M. Textbook of Surgical Urologic Techniques (Romanian), (ed.) Bucuresti: Infomedica, 2001, pp. 528–536.
- Ruers TJ, Vroemen JP, Kootstra G. Non-heart beating donors: a successful contribution to organ procurement. *Transplant Proc* 1986;18:408.
- Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Orthotopic liver transplantation in 1984. *Transplantation* 1995; 59:197–203.
- Yland M, Anaise D, Ishimaru M, Rapaport FT. New pulsatile perfusion method for non-heart-beating cadaveric donor organs: a preliminary report. *Transplant Proc* 1993;25(6):3087–3090. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8266463&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Matsuno N, Kozaki M, Sakurai E, Uchiyama M, Iwahori T, Kozaki K, Kono K, Tanaka M, Tamaki T, Tamaki I. Effect of combination in situ cooling and machine perfusion preservation on non-heartbeating donor kidney procurement. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2):1516–1517. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8442171&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Anaise D, Smith R, Ishimaru M, Waltzer WC, Shabtai M, Hurley S, Rapaport FT. An approach to organ salvage from non-heart-beating cadaver donors under existing legal and ethical requirements for transplantation. *Transplantation* 1990;49(4):290–294. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2305458&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Ericzon BG, Lundgren G, Wilczek H, Groth CG. Experience with human liver grafts obtained after donor cardiac standstill. *Transplant Proc* 1987;19(5): 3862–3863. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3313948&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Kuss R, Bourget P. In: An illustrated History of Organ Transplantation: The Great Adventure of the Century. Rueil-Malmaison, France: Sandoz, 1992.
- Lucan M, Rotariu P, Iacob G, Ghervan L, Lapusan Carmen, Sarb D. Renal grafts with anatomic anomalies – a solution to extend the pool of living donors. *Abdominal Organ Transplantation From Living Donors: State of the Art*, 21–23 June, 2002, Gubbio, Italy. Abstracts volume, p. P85.
- Lucan M. Actualities in renal transplantation. In: Dragomirescu C, Popescu I. Actualities in Surgery (Romanian). Celsius, Bucuresti: Celsius, 1998, pp. 243–250.
- Lucan M. Experience with living donor renal transplantation in Romania. (German) In: Fahlenkamp D, Schonberger B, Tufveson GA, Loening SA (eds). *Podium Urologie*, Band 3, Living Donor-Renal transplantation. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1997, pp. 151–158.
- Waltzer WC, Engen DE, Stanson AW, Sterioff S, Zincke H. Use of radiographically abnormal kidneys in living-related donor renal transplantation. *Nephron* 1985;39(4):302–305. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3885061&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Ruiz R, Novick AC, Braun WE, Montague DK, Stewart BH. Transperitoneal live donor nephrectomy. *J Urol* 1980;123(6):819–821. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7381994&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Novick AC. Surgery of Renal Transplantation and Complications. *Vascular Problems in Urologic Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1983.
- Lucan M. (ed.) [Textbook of Surgical Urologic Techniques], Bucuresti: Infomedica, 2001, pp. 1111–1114 [Romanian].
- Yanaga K, Podeta LG, Broznick B, Shapiro R, Stieber A, Makowka L. Multiple organ recovery for transplantation. In: Starzl TE, Shapiro R, Simmons RL (eds.) *Atlas of Organ Transplantation*. New York: Gower 1992, pp. 1–49.
- Eklund B, Eklund P, Lindfors O, Lindstrom BL. Living donor nephrectomy: surgical aspects. *Scand J Urol Nephrol* 1981;64:157–161. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6755675&dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.2. Zachování orgánu

Doporučení pro zachování orgánu

- Roztok Euro-Collins (EC) se užívá pouze při odběru orgánů od žijících dárců a v případě, že je u zemřelého dárce k odběru určena pouze ledvina (úroveň důkazu: B).
- Při odběru většího počtu orgánů doporučujeme užívat roztok UW. Tento roztok představuje nejvhodnější způsob zachování jater, užívání UW roztoku je navíc spojeno se signifikantně vyšší incidencí okamžité funkce ledviny (77 % při užívání UW vs. 67 % při užívání EC) (úroveň důkazu: A).

2.2.1 Roztoky pro uložení ledviny

Hlavní složku moderních roztoků určených k uložení ledviny [1–6] představují rozpustné látky nepronikající skrze semipermeabilní membránu, jako jsou například fosfáty, laktobionáty, glukóza, sacharóza nebo rafinóza, které zabraňují vzniku otoku vyvolaného hypotermií. Doposud však nebylo dosaženo konsenzu s ohledem na další, méně významné složky roz-

toky, jako jsou například puřry zabraňující vzniku acidózy, redukční agens minimalizující poškození vzniklé oxidačními procesy při reperfuzi, prekurzory nukleotidu adeninu umožňující regeneraci vysokoenergetických fosfátů po revaskularizaci a konečně draslík a hořčík zabraňující úbytku buněčných kationtů.

Mezi nejnámější roztoky z této skupiny patří Sacksův roztok [7], Rossův a Marchallův roztok [8] a fosfáto-puřrová sacharóza [9]. Při proplachování orgánů se v současné době doporučuje užívat UW roztok – ten představuje nejlepší prostředek pro zachování jater a ledvin odebraných při multiorgánovém odběru.

2.2.2 Metody uchování ledviny

V současné době existují dvě metody pro zachování ledviny:

- neustálá hypotermická perfuze (tento postup není v současné době nezbytný, pokud se nejedná o NHBD dárce)
- propláchnutí orgánu po jeho vyjmutí a uložení do ledové tříště

2.2.3 Vhodná doba uchování ledviny

Doba studené ischemie by měla být co nejkratší. Zachování orgánů závisí zejména na hypotermických technikách, které byly vyvinuty s cílem snížit rychlost metabolismu, uchovat zásobu adenosin trifosfátu a předejít vzniku volných kyslíkových radikálů během reperfuzní fáze. Maximální doba studené ischemie bude kratší u méně vhodných dárců a dárců ve vyšším věku.

2.2.4 Literatura

- Beltzer FO, Ashby BS, Dunphy JE. 24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys. *Lancet* 1967; 2(7515):536–538. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4166894&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI. Kidney preservation for transportation. Initial perfusion and 30 hours' ice storage. *Lancet* 1969;2(7632): 1219–1222. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4187813&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Cofer JB, Klintmalm GB, Morris CV, Solomon H, Watemberg IA, Husberg BS, Jennings LW. A prospective randomized trial between Euro-Collins and University of Wisconsin solutions as the initial flush in hepatic allograft procurement. *Transplantation* 1992;53(5):995–998.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1585493& dopt=Abstract&itool=iconabstr

4. Opelz G, Terasaki PI. Advantage of cold storage over machine perfusion for preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 1982;33(1):64-68.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7039024& dopt=Abstract&itool=iconabstr

5. Buhl MR, Jorgensen S. Breakdown of 5'-adenine nucleotides in ischaemic renal cortex estimated by oxypurine excretion during perfusion. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35(3):211-217.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1153918& dopt=Abstract&itool=iconabstr

6. Kerr WK, Kyle VN, Keresteci AG, Smythe CA. Renal hypothermia. *J Urol* 1960;81:236-242.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14408638& dopt=Abstract&itool=iconabstr

7. Sacks SA, Petritsch PH, Leong CH, Kaufmann JJ. Experiments in renal preservation: 48 and 72-hour canine kidney preservation by initial perfusion and hypothermic storage. *J Urol* 1974;111(4):434-438.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4819364& dopt=Abstract&itool=iconabstr

8. Jablonski P, Howden B, Marshall V, Scott D. Evaluation of citrate flushing solution using the isolated perfused rat kidney. *Transplantation* 1980;30(4):239-243.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7003841& dopt=Abstract&itool=iconabstr

9. Lam FT, Mavor AI, Potts DJ, Giles GR. Improved 72-hour renal preservation with phosphate-buffered sucrose. *Transplantation* 1989;47(5):767-771.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2655211& dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.3 Opatření pro podporu získávání orgánů od žijících dárců

Doporučení pro podporu získávání orgánů od žijících dárců

1. Propast mezi počtem dárců a poptávkou čekatelů na transplantaci ledviny se neustále zvětšuje. Nabídka orgánů od zemřelých dárců nestačí pokrýt poptávku. Přesto se však počet žijících dárců (tj. pacientů, kteří jsou ochotni darovat orgán za svého života) zvyšuje. Ve Spojených státech dokonce počet ledvin transplantovaných ze žijících dárců přesáhl počet ledvin získaných od dárců zemřelých. Dárcovství orgánů žijícími dárci je třeba podporovat i v evropských státech (úroveň důkazu: C).
2. Dárcovství orgánů představuje neocenitelný skutek, který je třeba vnímat jako dobročinný dar. Společnost by měla dárcům vyjádřit vděk (např. čestné vyznamenání, náhrada nákladů spojených

s transplantací, nemocenská dovolená, prioritní přístup k orgánům při transplantaci, pojištění dárců), stejně jako je tomu u ostatních charitativních počinů, aniž by ohrozila dobrovolnou podstatu tohoto jednání (úroveň důkazu: C).

3. Laparoskopická nefrektomie je spojena s nižší morbiditou, umožňuje rychlejší rekonvalescenci a lepší kosmetický výsledek. Tento přístup umožňuje zvýšit počet jedinců, kteří jsou ochotni darovat vlastní orgán, bez ohrožení dárcovy bezpečnosti či funkce alograftu (úroveň důkazu: C). Tuto metodu by měl provádět pouze zkušený a školený operátor.
4. V případě, že legislativa povoluje párovou (zkříženou) výměnu orgánů, doporučujeme tuto metodu podporovat (pakliže máme k dispozici vhodné páry dárců/příjemce (úroveň důkazu: C).

Počet transplantací orgánů od žijících dárců lze zvýšit pomocí následujících tří způsobů:

- Medicínský způsob: laparoskopický odběr orgánů, párová (zkřížená) výměna orgánů, transplantace graftu s anatomickými abnormalitami (anomálie fúze močových cest), překonání pozitivní křížové zkoušky pomocí plazmaferézy a intravenózní aplikace imunoglobulinu
- Etický způsob: vyjádření respektu a ocenění dárců
- Organizační způsob: poskytnutí nemocenské dovolené pro dárci a refundace všech nákladů a ušlých zisků

2.3.1 Medicínské metody umožňující zvýšení počtu žijících dárců

2.3.1.1 Přijetí graftů s anatomickými anomáliemi

Vzhledem k nedostatku žijících dárců považuje většina expertních transplantčních center užívání graftu s anomáliemi, jako jsou například renální cysty, obstrukce uretero-pelvickejunkce, solitární konkrementy > 1 cm, duplexní ureterální systém, mnohačetné arterie a žíly, za pouze relativní kontraindikaci pro transplantaci.

V případě, že dárci, který je v příbuzenském vztahu s příjemcem, má odpovídající

imunologický profil korespondující s příjemcem a abnormální ledvinu, která představuje jediný dostupný orgán pro transplantaci, a potenciální příjemce nemůže dále fungovat na hemodialýze, doporučuje se transplantovat abnormální ledvinu a dárci ponechat ledvinu zdravou.

2.3.1.2 Laparoskopická nefrektomie u dárců (LLDN) – alternativní chirurgická metoda, která umožnila zvýšit počet žijících dárců

Laparoskopický přístup nabízí díky zvětšení, které umožňuje optický systém, a videokameře přesnější preparaci renálního pediklu (v případě, že zákrok provádí zkušený operátor). Pokud je navíc laparoskopická operace prováděna retroperitoneálním přístupem, je také rychlejší a přímočařejší (tab. 3) [7].

Menší rozměr incize určené k extrakci ledviny a její umístění v dolní části břicha má ve srovnání s klasickou otevřenou operací za následek významné zmírnění pooperační bolesti a minimalizaci traumatu břišní stěny, což vede k rychlejšímu a lepšímu hojení, rychlejší mobilizaci pacienta a jeho začlenění do běžného života. Pacienti jsou obvykle schopni již první den po operaci přijímat stravu perorálně, druhý den jsou schopni normálního stravování. LLDN je navíc spojena s o 30 % nižší aplikací analgetik. Rovněž potřeba perorální analgetické medikace je výrazně snížena.

Žádná retrospektivní studie srovnávající transplantaci ledviny (s ledvinou získanou laparoskopickým přístupem) se standardní otevřenou nefrektomií neprokázala žádný statistický rozdíl mezi oběma přístupy. Populace byly s ohledem na shodu HLA, počet dárců v příbuzenském vztahu s příjemcem, výskyt diabetu, anamnézu předchozí transplantace, pohlaví a rasu srovnatelné.

Celkový výskyt komplikací u dárců při laparoskopickém přístupu je srovnatelný s otevřenou operací. 1,5–2% míra výskytu závažných komplikací se ještě snižuje s narůstající zkušeností operačního týmu. Americké i evropské studie uvádějí, že náklady na laparoskopickou nefrektomii převyšují cenu otevřené operace o 200–400 \$. Pacienti podstupující laparoskopický zá-

Tab. 3. Výhody a nevýhody laparoskopické nefrektomie při odběru ledviny od žijícího dárce.

Výhody

- menší bolestivost po zákroku
- minimální zjizvení
- možnost rychlého návratu k běžným činnostem a zaměstnání (přibližně 4 týdny), kratší doba hospitalizace
- možnost zvětšeného zobrazení renálních cév

Nevýhody

- narušená časná funkce graftu
- ztráta nebo poškození graftu v případě, že zákrok provádí nezkušený operátor (v tzv. učební křivce)
- pneumoperitoneum může překážet průtoku renální krve
- delší trvání operace
- tendence získat kratší renální cévy a četné arterie
- vyšší cena instrumentaria

krok jsou však schopni návratu do zaměstnání o 17 dní dříve než pacienti po otevřené operaci. Zaměstnavatel tak ušetří více než 4000 \$ na jednom zaměstnanci.

Díky zavedení laparoskopického přístupu zaznamenala řada transplantáčnických center více než 100% zvýšení počtu dárcovství ledviny od žijícího dárce. Laparoskopická nefrektomie umožňuje ve srovnání s běžnou otevřenou operací rychlejší rekonvalescenci, lepší kosmetický výsledek a je spojena s menší bolestivostí po zákroku. Pokud operaci provádí zkušený operátor, nedochází ke zvyšování rizik pro dárce ani funkci graftu.

2.3.1.3 Plazmaferéza a intravenózní aplikace imunoglobulinu – záchranná terapie pro pozitivní „cross-match“ transplantáty ledvin od žijícího dárce

Pozitivní křížová zkouška může představovat nepřekonatelnou bariéru pro transplantaci ledviny. Existuje velká populace vysoce senzitivních pacientů, kteří mají pouze minimální naději na přijetí transplantátu. Někteří pacienti z této populace mají dokonce potenciálního žijícího dárce,

kteří splňuje standardní transplantační kritéria, ale mezi pacientem a dárce existuje pozitivní AHG (antihuman globulin) křížová zkouška.

Kombinace plazmaferézy a intravenózní aplikace imunoglobulinu ve cloně standardní dávky cyklosporinu, mykofenolátu mofetilu a steroidů vede k odstranění anti-HLA protilátek specifických pro dárce. Bylo prokázáno, že suprese B-buněk prostřednictvím aplikace MMF nebo sirolimu zajišťuje dobrou funkci graftu [8].

Je však třeba mít na paměti, že tato technika je stále ve fázi klinického hodnocení, neměla by tedy být u potenciálních příjemců ledvin od živých dárců obecně akceptována, dokud nebudeme mít k dispozici další důkazy.

2.3.2 Etické ocenění dárců

2.3.2.1 Čestné vyznamenání dárce

Zajímavým způsobem vyznamenání dárce orgánů by se mohl stát slavnostní obřad uspořádaný organizací zajišťující přísun orgánů pro transplantaci. Čestné vyznamenání, které by dárce obdržel z rukou vysoce postavené autority, a to jménem celé společnosti, by mohlo představovat vhodný způsob, jak vyjádřit vděk a uznání všem žijícím dárce a rodinám dárců zesnulých [1,2].

2.3.3 Organizační metody pro podporu dárcovství orgánů

2.3.3.1 „Cross-over“ transplantace nebo párová (zkřížená) výměna orgánů

„Cross-over“ transplantace ledviny nebo párová (zkřížená) výměna je definována jako výměna orgánu mezi dvěma nebo třemi páry dárce – příjemce, kteří nemohou transplantaci uskutečnit přímo mezi sebou z důvodu nekompatibilní krevní skupiny nebo pozitivní křížové zkoušky. Mezi těmito jedinci se nakombinují nové páry dárce – příjemce tak, aby výsledná dvojice dárce – příjemce měla kompatibilní krevní skupinu a negativní křížovou zkoušku.

Dárce i příjemce zařazení do programu párové (zkřížené) výměny orgánu se odděleně zúčastní pohovoru, který umožní

vyložit případný nátlak ze strany čekatele na orgán [9]. Dále jsou informováni o benefitech a rizicích spojených s dárcovstvím; dárce podepíše informovaný souhlas. Všichni dárce podstoupí fyzikální a psychologické vyšetření bez ohledu na to, zda mezi dárce a čekatelem existuje pokrevní příbuznost, nebo nikoliv. Upřednostnit je třeba výměnu mezi jedinci podobného věku s ledvinou podobné velikosti.

Od roku 1986, kdy Rapaport jako první představil koncept párové (zkřížené) výměny ledviny s cílem zvýšit počet transplantací od žijících dárců, byla tato technika aplikována v několika dalších státech – např. USA, Mexiku, Jižní Koreji a Japonsku. V Evropě se tato metoda využívá pouze výjimečně (např. ve Švýcarsku, Rumunsku, Rakousku).

Nekompatibilní krevní skupina a další imunologické překážky (např. pozitivní křížová zkouška) znemožnily transplantaci u řady jedinců, kteří chtěli poskytnout orgán svému partnerovi/ce nebo jinému členu rodiny.

Řešením tohoto problému je právě program pro párovou (zkříženou) výměnu orgánů, který umožňuje výměnu orgánů od dvou žijících dárců [3] nebo případně výměnu orgánů od jednoho žijícího a jednoho zemřelého dárce. V druhém případě, představeném v nedávné době v Nové Anglii, USA, daruje žijící dárce nekompatibilní se svým plánovaným příjemcem svůj orgán kompatibilnímu pacientovi, který je na čekací listině pro transplantaci ledviny ze zemřelého dárce, výměnou za což dostává původní plánovaný příjemce prioritu na čekací listině pro transplantaci ledviny ze zemřelého dárce. V tomto případě se uskuteční dvě transplantace za okolností, které by bez existence výměnného programu neumožňovaly ani jednu.

Při párové (zkřížené) výměně orgánů využívá čekatel na transplantaci benefit odběru orgánu ze žijícího dárce. Párová (zkřížená) výměna ledviny snižuje délku trvání dialýzy před zákrokem a umožňuje zvýšení počtu žijících dárců. Ve státech, kde představují žijící dárce hlavní zdroj orgánů pro transplantaci, je vhodné podporovat „cross-over“ transplantaci s cílem zvýšit počet transplantací. Program párové

(zkřížené) výměny orgánů nabízí řešení v situacích, kdy pacient nemá k dispozici žádného vhodného dárce.

2.3.3.2 Nemocenská dovolená pro dárce orgánů

Při absenci ze zaměstnání, kterou vyžaduje hospitalizace a rekonvalescence po zákroku, dnes dárce orgánu riskuje újmu na zisku, a dokonce ztrátu zaměstnání [4]. V řadě států je pro všechny dárce orgánu uzákoněna třicetidenní placená nemocenská dovolená [5]. Dárce by v žádném případě neměl následkem svého činu utrpět žádnou osobní újmu.

2.3.3.3 Zajištění přístupu k orgánům pro dárce

Zdravotní stav dárce by měl být monitorován ve sledovacím protokolu, který umožní detekovat případný výskyt zdravotních komplikací spojených s dárcovstvím orgánu, k nimž by došlo v následujících letech [6]. Dárci by navíc měli disponovat nejvyšší prioritou na čekací listině v případě, že sami budou v budoucích letech vyžadovat transplantát.

2.3.3.4 Pojištění dárců

Legislativa by měla zahrnovat program poskytující životní a invalidní pojištění všem žijícím dárcům, který bude obsahovat mechanismus ochraňující dárce před případnými katastrofickými lékařskými výdaji vzniklými následkem vyjmutí orgánu.

2.3.4 Literatura

1. H.R. 708, Gift of life Congressional Medal Act of 2001 (U.S. Rep. P. Srak, Calif.). http://search.hrsa.gov/search?q=Gift+of+life+Congressional+Medal+Act+of+2001&ie=&site=organ_donor&output=xml_no_dtd&client=my_frontend&lr=&pxroxystylesheet=my_frontend&oe=
2. S. 235, Gift of life Congressional Medal Act of 2001 (U.S. Sen. W. Frist, Tenn.). http://search.hrsa.gov/search?q=Gift+of+life+Congressional+Medal+Act+of+2001&ie=&site=organ_donor&output=xml_no_dtd&client=my_frontend&lr=&pxroxystylesheet=my_frontend&oe=
3. Ross LF, Rubin DT, Siegler M, Josephson MA, Thistlethwaite JR Jr, Woodle ES. Ethics of a paired kidney-exchange-program. *N Engl J Med* 1997;336(24):1752-1755. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9180096&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
4. Smith C. She saves mom, gets fired for it. *Seattle Post-Intelligencer*, November 22, 2001. http://seattlepi.nwsource.com/local/47757_kidney2.2.shtml?searchpagefrom=1&searchdiff=762

5. Organ Donor Leave Act, H.R. 457, Pub. L. No. 106-56. <http://www.ncsl.org/programs/employ/Leave-medicaldonors.htm>

6. Abecassis M, Adams M, Adams P, Arnold RM, Atkins CR, Barr ML, Bennett WM, Bia M, Briscoe DM, Burdick J, Corry RJ, Davis J, Delmonico FL, Gaston RS, Harmon W, Jacobs CL, Kahn J, Leichtman A, Miller C, Moss D, Newmann JM, Rosen LS, Siminoff L, Spital A, Starnes VA, Thomas C, Tyler LS, Williams L, Wright FH, Youngner S; The Live Organ Donor Consensus Group. Consensus statement on the live organ donor. *JAMA* 2000;284(22):2919-2926.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11187711&dopt=Abstract&itool=iconabstr

7. Lucan M. (ed.) [Textbook of Surgical Urologic Techniques]. Bucuresti: Infomedica, 2001, pp. 1111-1114. [Romanian]

8. Overview of the High PRA Rescue Protocol, University of Maryland Medicine web site, © 2001 University of Maryland medical system, Baltimore, USA. <http://www.umm.edu/transplant/kidney/highpra.html>

9. Rapaport FT. The case for a living emotionally related international kidney donor exchange registry. *Transplant Proc* 1986;18(3 Suppl 2):5-9.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3521001&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

2.4 Problém etiky v otázce transplantace

Doporučení týkající se etických otázek

1. Každý jedinec má právo darovat i přijmout orgán (úroveň důkazu: B).
2. Transplantace ledviny za úplatu je naprosto nepřijatelná, je v rozporu se zákonem a není podporována International Society of Transplantation (úroveň důkazu: B).
3. Vzhledem ke zvyšující se úspěšnosti transplantace orgánů od žijících dárců (soudě podle přežití pacientů a uchycení graftu) a nedostatku orgánů od zemřelých dárců je vhodné dárcovství orgánů od žijících dárců podporovat. Tato výzva je zčásti motivována přetrvávajícím nedostatkem orgánů od zemřelých dárců (úroveň důkazu: B).
4. Žijící dárce musí podepsat informovaný souhlas, který lze získat pouze v případě, že dárce řádně porozumí všem rizikům – např. bolestivost, hernie (5 %), infekce (2 %), pneumothorax (5 %) a úmrtí (1 : 3000) (úroveň důkazu: B).
5. S pacientem je třeba jednat jako s „klíčovou osobou“, a nikoliv jako s pouhým „prostředkem“. Respektování důstojnosti patří mezi základní lidská práva (úroveň důkazu: B).
6. Vhodnost transplantace orgánu od žijícího dárce, který není s čekatelem

spřízněným pokrevním poutem, musí nejprve schválit místní etická komise nebo, jak vyžaduje legislativa v některých státech, soud (úroveň důkazu: C).

7. Co je a co není etické, je třeba posoudit na základě rovnováhy mezi klinickou poptávkou (záchrana života ekonomicky efektivním způsobem) a respektováním práva jedince darovat/nedarovat orgán v průběhu života/po smrti (úroveň důkazu: C).

2.4.1 Primární etické principy

Lékařská etika se řídí několika elementárními principy [1–4]. Ve snaze vyhovět všem principům současně často dochází v individuálních případech k různým konfliktům.

2.4.1.1 Aspekt dobročinnosti: vykonání dobrého skutku

Základním principem lékařské etiky je povinnost usilovat za každou cenu o pacientovo blaho. Ačkoliv dárce nezíská svým činem žádný fyzický prospěch, obecně se předpokládá, že psychosociální benefit žijícího dárce ospravedlňuje rizika související s dárcovstvím orgánu.

2.4.1.2 Zamezení riziku

Je nezbytné přesvědčit se o tom, že benefit a poškození, které může být spojeno se zákrokem, jsou v adekvátní rovnováze. Kvalifikované posouzení dárce a minimalizace rizika před uskutečněním dárcovství orgánu od živého dárce má tedy nesmírný význam.

2.4.1.3 Respektování pacientova rozhodnutí

Pacienti schopní porozumět příslušným informacím, posoudit jejich dosah a učinit rozumné rozhodnutí jsou považováni za svéprávné a jejich rozhodnutí darovat orgán k transplantaci je třeba respektovat.

2.4.1.4 Aspekt spravedlnosti: spravedlivá alokace orgánů

Aspekt spravedlnosti je významný zejména v případech, kdy poptávka daleko převyšuje nabídku. Alokační orgánů by měla probíhat na základě systému, v němž jsou pacientům přidělovány priority (metoda

přidělování priorit pacientům by měla být morálně ospravedlnitelná). Vzácné zdroje je třeba obvykle alokovat pacientům z velké populace zájemců.

2.4.2 Transplantace orgánů od zemřelých dárců

V uplynulých letech došlo ke zvýšení počtu orgánů od žijících dárců. Velká většina dostupných orgánů však stále pochází od zemřelých dárců, dárců po mozkové smrti a dárců NHBD programu, který se v současné době užívá v řadě transplantáčnických center. Tato studnice však pomalu vysychá, což v kombinaci s neustále se zvyšujícím počtem čekatelů vyvíjí obrovský tlak na transplantáčnické programy.

2.4.2.1 Zemřelý dárce

Ve většině států představuje zásadní překážku pro proces dárčovství opatření souhlasu. Proces získání formálního souhlasu k transplantaci od členů rodiny, případně od samotného pacienta v průběhu života, lze definovat jako „zařazení se“ do dárčovského programu. Pokud nebyl souhlas explicitně poskytnut, předpokládá se, že byl odepřen. V řadě evropských států však legislativa uvádí přesně opačný případ. V případě, že pacient před smrtí explicitně neuvede nesouhlas poskytnout po smrti orgány k transplantaci, předpokládá se, že byl souhlas získán.

Tato legislativa má pozitivní dopad na rozvoj dárčovství, na druhou stranu se může zdát, že narušuje práva jedince.

Čím zkušenější je osoba pověřená získáním souhlasu rodinných příslušníků (ať již se jedná o lékaře intenzivní péče, neurochirurga, transplantáčnického koordinátora nebo sociálního pracovníka), tím větší má šanci na jeho opatření. Intenzivista, který s rodinnými příslušníky pacienta probírá okolnosti mozkové smrti a jejích následků, by měl být schopen zodpovědět případné otázky týkající se dárčovství orgánu. Řadě klinických lékařů činí potíže hovořit s rodinnými příslušníky o otázce mozkové smrti, a jakákoliv rozpačitost na straně lékaře může mít negativní dopad na pacientovy příbuzné. K překonání tohoto problému mohou pomoci výukové programy, jako je například European Donor

Hospital Education Programme – EDHEP, které lékařům poradí, jak zdokonalit takтику potřebnou k získání povolení k dárčovství orgánů od truchlících rodinných příslušníků. V některých státech se vedení nemocnice snaží obejít tuto neochotu zaváděním tzv. „povinné žádosti“ nebo „běžného dotazování“.

2.4.2.2 Alokační orgánů zemřelých dárců

Kdo je vlastně „majitelem“ orgánu zemřelého dárce a kdo rozhoduje o jeho přidělení – obě dvě otázky vyžadují jasnou definici [5]. Obecně se však předpokládá, že o přidělení nebo likvidaci orgánu by měl rozhodovat stát, který tento úkol svěřuje příslušnému transplantáčnickému týmu [6].

Alokace orgánů ze zemřelých dárců na základě osobních charakteristik, jako jsou například rasa, vyznání nebo majetek příjemce, je v současné době naprosto nepřijatelná. Evropské systémy zaměřující se na dosažení maximálního užitku a prospěchu přidělují orgány na základě shody v HLA testování. Tyto systémy (např. Euro-transplant, UK Transplant) přidělují zájemcům prioritní body na základě délky čekací doby, shody a senzitivizace. Všechny podobné systémy zabývající se alokací ledvin vhodným zájemcům by měly být dokonale transparentní a měly by podléhat pravidelné revizi.

2.4.3 Žijící dárce

Etický přístup k dárčovství orgánů je podmíněn pravidly, která se snaží být charitativní při současném zachování autonomie.

Vzhledem ke zvyšující se úspěšnosti transplantace orgánů od žijících dárců (soudě podle přežití pacienta a graftu) a nedostatku orgánů od zemřelých dárců byly transplantace orgánů od žijících dárců až donedávna považovány za politováním hodnou nezbytnost [8]. Kvůli chronickému nedostatku orgánů ze zemřelých dárců se však transplantace orgánů od žijících dárců staly přijatelnější. Výsledek transplantace orgánu od žijícího dárce je lepší než při transplantaci graftu od zemřelého dárce, zároveň je respektována nezávislost dárce. Dárčovství navíc představuje emocionálně naplňující skutek jak pro dárce, tak pro příjemce.

2.4.3.1 Finanční ohodnocení dobročinných dárců

Podstata transplantáčnických programů obvykle spočívá v dobrovolném dárčovství ledviny žijícími členy rodiny. Společnosti podporující rozvoj transplantace obvykle odmítají přisuzovat orgánu nebo tkáni jakoukoliv finanční hodnotu: dar orgánu k transplantaci je tedy peněží nezaplatitelný a evropská legislativa zakazuje jeho darování za úplatu.

Světová zdravotnická organizace uvádí, že lidské tělo a jeho části nemohou být předmětem peněžní transakce, uskutečňování a přijímání plateb by tedy mělo být zakázáno.

2.4.4 Literatura

1. Gillon R. Philosophical medical ethics. Chichester: Wiley, 1985.
2. Bierce A. The enlarged devil's dictionary. London: Penguin, 1990.
3. Boyd KM, Higgs R, Pinching AJ. (eds.) The new dictionary of medical ethics. London: BMJ Publishing, 1997.
4. General Medical Council. Good medical practice. 2nd edn. London: GMC, 1998.
5. Andrews LB. My Body, My Property. Hastings Centre Rep 1986;16:28-38.
6. Dossetor JB. Ethics in transplantation. In: Morris P Jr (ed.) Kidney transplantation. 4th edn. Philadelphia: WB Saunders, 1994, pp. 524-531.
7. Sells RA, Johnson R, Hutchinson I. Recommendations on the use of living kidney donors in the United Kingdom. Br Med J 1986;293:257-258. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3089478&dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.5 Opatření podporující zvýšení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců

Propast mezi „poptávkou“ a „nabídkou“ ledvin pro transplantaci se ve všech evropských státech postupně zvětšuje. Zajímavou výjimku představují následující tři státy: Španělsko, Rakousko a Belgie. V těchto zemích přesahuje počet darovaných ledvin určených k transplantaci 40/milion obyvatel. Podle nejnovějších údajů získaných z registrů v těchto státech postačuje tento objem orgánů určených k transplantaci na pokrytí poptávky čekatelů na čekacích seznamech, ve Španělsku nabídka dokonce převyšuje poptávku [1].

Ve zbytku Evropy je míra transplantace orgánů ze zemřelých dárců prakticky stabilní nebo od roku 1989 klesá.

Tab. 4 uvádí počty transplantací ledvin v roce 2001 v různých evropských státech.

Tab. 4. Počty transplantací ledvin v roce 2001.

Stát	Ledviny transplantované od zemřelých dárců (pmp)	Ledviny transplantované od žijících dárců (pmp)	Celkový počet transplantovaných ledvin (pmp)
Španělsko	46,1	0,5	46,7
Francie	32	1,7	33,7
Irská republika	32,6	0,5	33,1
Itálie	25	1,7	26,7
Velká Británie	19	6,1	25,1
Scandia Transplant	28,6	10,4	39
Euro Transplant	32	5,1	37,1

V devadesátých letech uplynulého století se objevila celá řada studií zaměřených většinou na jednotlivé státy a registry, které se pokoušely vyvinout metody, jak zvýšit počet dárců ledvin ze 6–10/milion obyvatel (pmp) až na 20–25 pmp. Tyto studie nasvědčují tomu, že těchto výsledků lze účinně dosáhnout, a ve většině případů je i překonat. Většina těchto studií byla zaměřena na jednotlivé iniciativy, jako je například změna legislativy týkající se transplantace, spíše než na vývoj integrovaných dárcovských programů. Dárcovství orgánu představuje komplexní fenomén závislý na řadě faktorů a interakcí, z nichž pouze některé lze univerzálně aplikovat ve všech evropských státech. V současné době naléhavě potřebujeme dobře designované studie. Dárcovství orgánu sestává z celého řetězce kroků a jeho výsledek závisí na nejslabším článku.

I v případě, že posílíme každý článek procesu dárcovství, musí být celý systém i jeho jednotlivé elementy v souladu s národními morálními a kulturními hodnotami.

V dokumentu zabývajícím se tématem transplantace ledviny, jako jsou tato guidelines, je poměrně snadné vymezit minimální standard, kterého by měly jednotlivé státy dosáhnout. Obtížnějším úkolem se však jeví stanovit doporučení pro specifické aktivity zacílené na podporu dárcovství orgánů žijících dárců, o něž by se měly jednotlivé státy a profesionální organizace opírat. Přesto navrhuje v další části guidelines následující možnosti.

2.5.1 První přístup: Zvýšení počtu orgánů žijících dárců

Transplantační centra ve Spojených státech a Norsku významně zvýšila dodávku transplantátů o více než 50 % orgánů získaných od pokrevních i nepokrevních dárců – tj. žijících dárců, které nepojí s příjemcem žádný příbuzenský vztah. Je pravděpodobné, že v USA k tomuto nárůstu žijících dárců přispěla možnost odběru orgánu pomocí laparoskopické nefrektomie, která je spojená s kratší dobou hospitalizace a kratší absencí v zaměstnání.

Ačkoliv se počet transplantací od žijících dárců postupně zvyšuje také v evropských státech, tuto míru lze dále zvýšit pomocí následujících přístupů:

- Nefrologové jak v transplantačních centrech, tak i v ostatních zdravotnických zařízeních by se měli snažit otázku dárcovství orgánu od žijícího dárce otevřeně projednat s rodinnými příslušníky pacienta s renálním onemocněním v konečném stadiu, optimálně před zahájením dialýzy. Tento postup umožňuje transplantovat orgán předtím, než je nutné přistoupit k dialýze, zvýšení míry transplantace a efektivnější využívání dialyzačních jednotek.
- Poradenská centra vedená kvalifikovanými sestrami nebo „koordinátory pro transplantaci orgánů od žijících dárců“ by měla případným zájemcům o transplantaci poskytovat informace týkající se screeningových testů a zařadit refundaci nezbytných výloh dárců v souladu se zákonem.

- Všechna transplantační centra by měla dodržovat dohodnutý screeningový protokol (predikované riziko mortality při dárcovství orgánů od žijících dárců nesmí přesáhnout 1/3000) [6].
- Pokud je tento postup v souladu se zákonem, je vhodné podporovat také transplantace orgánů od nepokrevních žijících dárců.

Doporučení

1. Veřejní činitelé a zdravotnický personál by měli usilovat o zvýšení veřejného povědomí o možnosti darovat orgán rodinnému příslušníku a benefitech s dárcovstvím spojených.
2. Každý nefrolog, který pečuje o ESRD pacienta, by měl v počátečním stadiu onemocnění informovat jeho rodinné příslušníky o možnosti dárcovství orgánu.
3. Ke každé transplantační jednotce by měl být přidělen „koordinátor pro transplantaci orgánů od žijících dárců“ dozírající na náročný proces výběru dárce a lékařských vyšetření rodinných příslušníků.

2.5.1.1 Dárcovství orgánů od nepřibuzných žijících dárců

V mnoha evropských státech je dobrovolné „nepokrevní“ dárcovství ledviny povoleno zákonem v případě, že je prokázána dobrovolná povaha dárcovství a vyloučena jakákoliv finanční motivace [2]. Výjimku představuje Velká Británie, kde tento typ dárcovství podléhá kontrole „Unrelated Living Donor Regulatory Authority“, která schvaluje všechny nabídky „nepokrevních“ dárců.

Doporučení

Dárcovství orgánů žijícími dárce (pokrevními i nepokrevními), pakliže je v souladu se zákonem, by mělo být podporováno.

2.5.1.2 „Non-directed“ transplantace orgánu od žijícího dárce

Různá americká centra podporují tzv. „non-directed“ transplantace orgánu od žijícího dárce, kdy dobrovolný dárce daruje orgán neznámému příjemci [3]. Ačkoliv je tento postup poněkud kontroverzní, není

v rozporu s žádnými morálními ani společenskými principy. Zařazení tohoto typu dárcovství na seznam doporučení však komplikují různé etické a právní aspekty.

2.5.1.3 Finanční ohodnocení žijících dárců centrální organizací

Měli by dárci ledviny obdržet finanční ohodnocení od centrální organizace, která by měla na starost výběr vhodného příjemce?

Doporučení

Legislativa ve všech evropských státech v současné době zakazuje dárcovství orgánu za úplatu.

2.5.2 Druhý přístup: Zvýšení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců

2.5.2.1 Dárcovské karty

V řadě států jsou občané motivováni různými propagačními programy k pořízení dárcovských karet nebo k registraci v počítačovém registru dárců. Ve Velké Británii je v současné době v podobném registru zapsáno osm milionů obyvatel, zatímco 5–10 % populace upřednostňuje vlastnictví dárcovských karet. Přesto však z podobných iniciativ vzejde ročně pouze přibližně padesát dárců. Úspěšnost těchto programů, zvýšení počtu potenciálních dárců a zvýšení počtu transplantačních center závisí především na publicitě. Intenzivisté a transplantační koordinátoři by měli na základě těchto registrů akceptovat přání potenciálních dárců po jejich smrti.

Doporučení (úroveň důkazu: C)

Ve všech zemích, kde legislativa nepovoluje koncept „předpokládaného souhlasu“, je třeba dárci získat prostřednictvím dárcovských registrů nebo dárcovských karet.

2.5.2.2 Zlepšení organizace a rozšíření zdrojů

Zvýšení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců vyžaduje lepší organizaci příslušných služeb a podporu zdrojů. V řadě států (např. Velká Británie, Česká republika) mají v současné době jednotky intenzivní péče příliš malou lůžkovou kapacitu, takže počet dárců z řad pacientů

JIP nepřevyšuje 20 pmp (případů na milion obyvatel). Ve státech s vyšším počtem dárců orgánů, jejichž JIP disponují větší kapacitou (např. Španělsko, Belgie), došlo k rozšíření personálu zodpovědného za dohled nad dárcovskými programy (tzv. transplantálních koordinátorů) a uvolnění potřebných finančních prostředků. Řada úspěšných vzdělávacích programů, jako je například EDHEP, nebo kontrolních programů (Donor Action), pomohla zvýšit povědomí lékařů JIP o významu dárcovství orgánů od zemřelých dárců a vyrovnat se s emocionálním napětím, které s sebou přináší řešení otázky dárcovství s rodinnými příslušníky pacienta. Transplantační koordinátoři nesou taktéž zodpovědnost za styk s veřejností, jejich úkolem je zabránit nepříznivé mediální publicitě. Koordinátoři jsou také ve styku s koronery.

Doporučení (úroveň důkazu: C)

Odborné organizace v jednotlivých státech by měly v případě nutnosti vyvíjet tlak na ministerstvo zdravotnictví s cílem udržet potřebný počet lůžek JIP, vytvořit skupinu transplantálních koordinátorů, získat finanční podporu pro vzdělávací programy pro lékaře JIP, jako je například EDHEP, a podporovat programy typu Donor Action.

2.5.2.3 Legislativa týkající se

předpokládaného souhlasu („opting-out“)
Zavedení konceptu předpokládaného souhlasu, alespoň soudě podle dostupných údajů, vedlo ke zvýšení počtu transplantací orgánů od zemřelých dárců. Všechny evropské státy, kde počet dárců ledviny převyšuje 20 pmp/rok (Španělsko, Rakousko, Belgie a Česká republika), přijaly koncept předpokládaného souhlasu. Negativní publicita měla za následek omezení tohoto přístupu s následným snížením míry dárcovství. Ostatní evropské státy uplatňují „mírnější verzi“ předpokládaného souhlasu, která zohledňuje stanoviska rodinných příslušníků. Většina států uplatňujících koncept informovaného souhlasu nedosahuje tak dobrých výsledků – jedinou výjimku představují USA, kde míra dárcovství v současnosti přesahuje 25 dárců pmp.

Doporučení

Není v rámci možností těchto guidelines vytvořit doporučení týkající se tak zásadní změny, jakou je úprava zákonů týkajících se dárcovství orgánů od zemřelých dárců.

2.5.2.4 Kritéria pro výběr dárců

NHBDs (dárci bez srdeční akce): Před zavedením definice mozkové smrti v roce 1976 představovali NHBDs zdroj primárně nefunkčních orgánů a byli vyloučeni jako zdroj pro odběr ledviny pro transplantaci. Ve Velké Británii a Holandsku byla v poslední době u zemřelých pacientů vyvinuta metoda in-situ perfuze, která dosahuje povzbudivých výsledků. Ledviny lze napojit na přístroj zajišťující kontinuální perfuzi, kdy jejich použitelnost můžeme hodnotit pomocí průtokových parametrů a exkrece močových enzymů [4]. Legislativa schvalující princip předpokládaného souhlasu by pomohla zajistit daleko větší počet NHBDs vzhledem k tomu, že rychlou intra-arteriální studenou perfuzi by bylo možné zahájit již před příjezdem rodinných příslušníků do zdravotnického zařízení. Ve státech, kde legislativa podporuje informovaný souhlas, však zahájení perfuze bez svolení rodinných příslušníků představuje nežádoucí zásah. Na základě schválení koronera by bylo možné zahájit perfuzi i bez souhlasu rodinných příslušníků – tento postup by umožnil významné zvýšení počtu NHBDs.

Doporučení (úroveň důkazu: B)

Transplantaci orgánů od NHBDs je vhodné aktivně podporovat. Transplantační koordinátoři by měli zprostředkovat možnost využít jako NHBDs také pacienty, kteří zemřou ihned po převozu na úrazové oddělení. V otázce právních důsledků je nutná konzultace s místním koronarem.

2.5.2.5 Starší dárci

Ačkoliv dlouhodobá míra přežití ledvin transplantovaných od starších dárců (> 60 let) je o 10–15 % nižší než u orgánů mladších dárců, můžeme zkrácením doby studené ischemie a pečlivější volbou dárců docílit lepších výsledků [5].

Doporučení

Při pečlivém výběru pacientů lze populaci dárců starších 60 let podporovat a považovat za vhodný zdroj pro transplantaci kadaverózních orgánů.

2.5.3 Literatura

- Miranda B, Gonzalez Alvarez I, Cuenden N, Naya MT, De Felipe C. Update on organ retrieval in Spain. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(4):842-845. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10328455&dopt=Abstract&itool=iconfft
- Levinsky NG. Organ donation by unrelated donors. *New Engl J Med* 2000;343(6):430-432. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10933744&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Matas AJ, Garvey CA, Jacobs CL, Kahn JP. Nondirected donation of kidneys from living donors. *New Engl J Med* 2000;343(6):433-436. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10933745&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Balupuri S, Buckley P, Snowden C, Mustafa M, Sen B, Griffiths P, Hannon M, Manas D, Kirby J, Talbot D. The trouble with kidneys derived from the non heart-beating donor: a single centre 10-year experience. *Transplantation* 2000;69(5):842-846. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10755537&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- Gridielli B, Remuzzi G. Strategies for making more organs available for transplantation. *New Engl J Med* 2000;343(6):404-410. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10933740&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
- The United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation British Transplantation Society and the Renal Association. 2000. <http://www.cambridge-transplant.org.uk/program/renal/lrdgui.pdf>

2.6 Kritéria pro výběr a odmítnutí dárce ledviny

Doporučení pro výběr a odmítnutí ledviny od dárce se zachovanou srdeční akcí:

- Jakýkoliv subjekt (bez ohledu na věk) v kómatu po mozkové smrti je vhodné považovat za potenciálního dárce orgánů (úroveň důkazu: C).
- Souhlas rodinných příslušníků nebo partnerů k odběru orgánu musí být získán v souladu s národní legislativou a pravidly pro získávání souhlasu. Jedince, kteří v průběhu svého života odmítli darovat svůj orgán k transplantaci, je nutné ze seznamu potenciálních dárců vyloučit (úroveň důkazu: C).
- K transplantaci nelze využít žádný orgán, který je postižen potenciálně přenosnou patologií. Následující onemocnění lze považovat za kritéria pro

zamítnutí dárce: infekční onemocnění, jako jsou HIV, nekontrolovaná sepe, tuberkulóza, akutní hepatitida, virová infekce neznámého původu a různé typy maligních neoplasm. Mezi vylučovací kritéria patří také užívání drog a v některých případech též podezření, že potenciální dárce provozoval v uplynulých dvou měsících nechráněný sex (úroveň důkazu: B).

- Pro příjemce je nutné zajistit transplantaci kvalitního orgánu. Každé transplantáčnické centrum by mělo mít svá vlastní kritéria pro posouzení vhodnosti orgánu k transplantaci. V případě, že transplantáčnické centrum užívá k transplantaci (s cílem rozšíření fondu dárců) také méně kvalitní orgány od starších dárců, je nutné u těchto potenciálních dárců posoudit jejich věk, stav vaskulárního řečiště, renální funkci a výskyt komorbidit. Za spodní hranici pro transplantaci ledviny se v současné době považuje clearance kreatininu > 60 ml/min. V případě, že se clearance kreatininu u dárce pohybuje v rozmezí 60–50 ml/min, bývá potenciální dárce označován jako „marginální“. V případě clearance kreatininu < 50 ml/min nelze orgán užit pro „single“ transplantaci. Orgány nevhodné pro „single“ transplantaci je však možné použít při transplantaci dvou ledvin současně (tzv. duální transplantace). V tomto případě je nutné informovat pacienty na čekací listině, kteří musí uvést souhlas s přijetím ne zcela optimálního orgánu nebo případně dvojitého graftu (úroveň důkazu: B).

2.6.1 Diskuze

V případě, kdy zvažujeme subjekt v kómatu za potenciálního kadaverózního dárce, je nutná diagnóza mozkové smrti. U každého takového subjektu je nezbytné vyloučit přítomnost jakékoliv patologie, která by mohla být přenesena na příjemce orgánu. Dále je třeba se ujistit o tom, zda všechny orgány určené k transplantaci mají dostatečnou kvalitu.

V současné době není dárcovství orgánu omezeno žádnou věkovou hranicí. Dříve byly subjekty starší 55 let považo-

vány za nevhodné pro dárcovství, celosvětový nedostatek orgánů pro transplantaci však vedl k tomu, že se v současné době užívají k transplantaci orgány také od starších kadaverózních dárců. Nejvýznamnější změnou, k níž došlo v uplynulých deseti letech s ohledem na věkové rozmezí dárců, je zvýšení horní věkové hranice dárců.

Krátkodobé výsledky transplantací ledvin od dárců starších 65 let jsou téměř srovnatelné s výsledky transplantací orgánů od mladších subjektů, dlouhodobá míra přežití graftu je však při tomto druhu transplantace horší [1]. Hlavní riziko pro „starší“ ledviny spočívá v delší době studené ischemie [2,3]. Moderní definice vhodného dárce má méně přísné požadavky na věkovou hranici, a naopak klade větší důraz na fyzický stav dárce, zejména na stav orgánu určeného k transplantaci, ve snaze snížit možnost vyřazení použitého orgánu.

V současné době tedy věk potenciálních dárců není omezen žádnou absolutní hranicí. Vzhledem k častějšímu výskytu komorbidit u starších dárců je v této populaci nezbytné provedení pečlivého výběru a zajištění krátké doby ischemie. Tento trend zvyšování horní věkové hranice dárců nad 55 let se uplatňuje i u žijících dárců [4].

Doporučení

Doporučujeme získat svolení k explantaci orgánu od rodinných příslušníků i v případě, kdy transplantáčnický zákon povoluje koncept předpokládaného souhlasu. Kontakt mezi rodinnými příslušníky potenciálního dárce a ohleduplným, školeným profesionálem se významně podílí na utváření pozitivního veřejného mínění v otázce dárcovství orgánů.

2.6.2 Infekce

U potenciálního dárce je třeba vyloučit přítomnost následujících onemocnění: HIV-1 a HIV-2, HCV a povrchový antigen viru hepatitidy B (HBsAg), hepatitidu D (HDV) – pozitivní sérologické vyšetření, akutní hepatitidu, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) (pouze pokud je příjemcem dětský pacient), virové infekce, sepsi,

tuberkulózu, infekce neznámé etiologie, rodinnou anamnézu (nebo klinické symptomy, které mohou svědčit o následujícím) Creutzfeldt-Jakobovy nemoci a aktivní syfilis.

U pacientů, u nichž máme podezření na intravenózní aplikaci drog, existuje vysoké riziko přenosu HIV na orgány příjemce. Sérologické testy mohou být navíc v průběhu inkubační doby (2 měsíce u HIV, až 6 měsíců u hepatitidy) negativní. Aplikace velkého množství tekutin během resuscitace s cílem získání kontroly nad masivním krvácením může také ovlivnit sérologický profil potenciálního dárce [5]. Nevhodný dárce tak může mít následkem rozředění krve normální výsledek sérologického vyšetření, testování je tedy nutné opakovat.

2.6.3 Speciální výjimky týkající se infekce

Dárce s pozitivním testem HCV: U HCV pozitivního příjemce je transplantace poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas, povolena. U HCV negativního příjemce je transplantace orgánu od HCV pozitivního dárce riskantní. V naléhavých případech je však možné (poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas) k transplantaci přistoupit.

Dárce s pozitivním testem HBsAg: U HBsAg pozitivního příjemce (v případě negativního HDV antigenu) je transplantace poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas, povolena. U HBsAg negativního příjemce s anti-HBsAg titrem ≥ 10 mIU/ml je transplantace poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas, povolena. U HBsAg negativního příjemce s nedetekovatelnou hladinou protilátek anti-HBsAg je transplantace možná pouze v případě, kdy transplantace orgánu zachráni příjemci život (v případě negativního HDV antigenu a poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas).

Dárce s pozitivními HBc protilátkami: Při transplantaci jater je riziko přenosu hepatitidy B z HBsAg pozitivního dárce na příjemce vysoké (50 %). V tomto případě je transplantace povolena poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas. Transplantace srdce a plic je spojena s nízkým, ačkoliv ne nulovým rizikem přenosu hepatitidy B, transplantace je tedy u HBsAg

pozitivního příjemce nebo HBsAg negativního příjemce s anti-HBsAg titrem ≥ 10 mIU/ml povolena poté, co příjemce podepíše informovaný souhlas. U HBsAg negativního příjemce s nedetekovatelnou hladinou protilátek anti-HBsAg je transplantace možná pouze v případě, kdy transplantace orgánu zachráni příjemci život.

2.6.4 Maligní tumory

Dárcovství je absolutně kontraindikováno u pacientů s aktivním karcinomem, anamnézou karcinomu prsu, melanomu, leukémie nebo lymfomu. U potenciálních dárců, u nichž došlo ke krvácení do mozku neznámé etiologie, je nutné vyloučit jako možnou příčinu intrakraniálního krvácení přítomnost metastáz. Na základě měření hladiny hCG v séru je například nutné u případných dárců vyloučit přítomnost choriokarcinomu.

V případě ostatních typů karcinomů (pokud od ukončení léčby uplynulo méně než 10 let) se dárcovství doporučuje pouze v případech, kdy transplantace umožní záchranu života. Úspěšné výsledky byly zaznamenány i při transplantaci ledviny s malými karcinomy nízkého grade, které byly kompletně odstraněny. Pacienti, kterým je transplantován podobný orgán, však vyžadují velmi pečlivé sledování [6].

2.6.5 Speciální výjimky týkající se zhoubných nádorů

Následující tumory nepředstavují kontraindikaci pro dárcovství orgánu:

- karcinom z bazálních buněk
- nemetastazující spinocelulární karcinom kůže
- cervikální karcinom in-situ
- karcinom hlasivek in-situ

Doposud nebylo dosaženo konsenzu v otázce dárcovství ledviny od pacientů s karcinomem močového měchýře z předchodných buněk ve stadiu TaG1 (TNM). Protokol screeningu karcinomu prostaty se v jednotlivých státech liší, toto vyšetření je navíc indikováno pouze v případě, kdy jsou pro jeho provedení důvodné příčiny.

Za vhodné dárce ledviny lze považovat i pacienty trpící následujícími tumory mozku o nízkém grade (grade 1 a 2) [7]:

- astrocytom nízkého grade
- hypofyzární adenom
- epidermoidní cysta
- koloidní cysta třetí mozkové komory
- pilocytické astrocytomy, ependymomy
- oligodendrogliomy nízkého grade (Schmidt A a B)
- papilomy chloroidního plexu
- tumory z ganglionních buněk (gangliomy, gangliocyty)
- benigní meningeomy
- kraniofaryngeomy
- hemangioblastomy (nesouvisející s Von Hippel Lindau syndromem)
- akustické schwannomy
- pienocyty
- dobře diferenciované teratomy

Potenciální příjemci postižení následujícími tumory vysokého grade (grade 3 a 4) mohou transplantaci podstoupit pouze v klinicky urgentních případech:

- anaplastický astrocytom
- anaplastický oligodendrogliom (Schmidt C a D)
- maligní ependymomy
- mozková gliomatóza
- glioblastom multiforme
- pineoblastomy
- meduloblastom
- tumory ze zárodečných buněk (s výjimkou dobře diferenciovaných teratomů)
- anaplastické a maligní meningeomy
- intrakraniální sarkomy
- chordomy
- primární cerebrální lymfomy

Pacienti s mozkovým tumorem jakéhokoliv grade, kteří podstoupili vytvoření ventrikulo-peritoneálního zkratu, se vzhledem k vysokému riziku systémové diseminace buněk tumoru zkratem nemohou stát dárce.

2.6.6 Stav cévního řečiště a renální funkce

Mezi vážná rizika spojená se selháním graftu patří dlouhodobá anamnéza diabetu mellitus nebo závažná hypertenze s vaskulárním poškozením sítnice. Anamnéza infarktu myokardu, koronární bypass a angina, závažné systémové vaskulární onemocnění, příhody dlouhotrvající hypo-

tenze, oligurie nebo dlouhodobá hospitalizace na jednotce intenzivní péče představují parametry, které pacientovi zabraňují stát se dárce orgánu, případně umožňují stát se dárce pouze jednoho orgánu. Na základě výše uvedených obecných kritérií pro potenciální dárce je nutné provedení důkladného vyšetření renální funkce.

Na základě obecného konsenzu se renální funkce dárce hodnotí pomocí clearance kreatininu, spočítané pomocí Cockcroft-Gaultova vzorce, který umožňuje korelaci hladiny kreatininu v séru s věkem, tělesnou hmotností a pohlavím pacienta [8]. Stav močových cest lze hodnotit také na základě 24hod. proteinurie a ultrazvukového vyšetření ledvin. Tyto parametry lze využít také při screeningu u starších dárců. V mnoha transplantačních centrech je hladina kreatininu 260 ml/min na spodní hranici normy pro ledviny, které lze transplantovat dvěma příjemcům, nezávisle na histologii orgánu. Jiná centra naopak doporučují provedení biopsie pro zhodnocení zúžení a sklerotizace arteriol podle Karpinského kritérií [9] v případech, kdy hladina clearance kreatinu < 100 ml/min (tab. 5).

2.6.7 Marginální dárce

Spolu se zvyšujícím se počtem čekatelů na transplantaci ledviny, k němuž dochází ve všech státech, se zvyšuje také průměrný věk těchto zájemců. Vzhledem ke snížení počtu úmrtí následkem úrazu se také zvyšuje průměrný věk kadaverálních dárců. V letech 1992 až 1997 představovali ve Španělsku dárce starší 60 let 27 % všech dárců [11], zatímco v roce 1997 bylo v USA 44 % dárců starších 50 let [12]. V minulosti by tito starší pacienti nebyli vzhledem k riziku selhání graftu nebo opožděné funkci považováni za vhodné kandidáty pro dárce ledviny [13]. V současné době, kdy se transplantační centra potýkají s nedostatkem ledvin pro transplantaci, se definice vhodného dárce poněkud rozšiřuje [14,15].

Kritéria definující takzvané marginální dárce nebyla doposud standardizována. Je tedy nezbytné přehodnotit parametry pro odběr orgánů, které by jinak nebyly k transplantaci použity. Tyto parametry si volí jed-

Tab. 5. Semi-quantitativní stupnice pro určování skóre renální biopsie (Karpinski et al, 1999).

	Skóre
Glomerulární skóre	
žádné globálně sklerotické glomeruly	0
< 20% globální glomeruloskleróza	1
20–50% globální glomeruloskleróza	2
> 50% globální glomeruloskleróza	3
Intersticiální skóre	
žádné glomeruly	0
< 20 % kortikálního parenchymu nahrazeno fibrózní pojivovou tkání	1
20–50 % kortikálního parenchymu nahrazeno fibrózní pojivovou tkání	2
> 50 % kortikálního parenchymu nahrazeno fibrózní pojivovou tkání	3
Tubulární skóre	
žádné tubuly	0
< 20 % zasažených tubulů	1
20–50 % zasažených tubulů	2
> 50 % zasažených tubulů	3
Vaskulární skóre	
Arteriální zúžení (nebo hyalin arterioskleróza) ^a	
žádné	0
zesílení stěny, avšak tloušťka stěny je menší než průměr lumen	1
tloušťka stěny je stejná nebo o něco větší, než je průměr lumen	2
tloušťka stěny daleko přesahuje průměr lumen, způsobuje extrémní zúžení nebo okluzi lumen	3
Arteriální skleróza (nebo intimální fibrózní zesílení – fibroplazie) ^a	
žádné	0
zesílení stěny, avšak tloušťka stěny je menší než průměr lumen	1
tloušťka stěny je stejná nebo o něco větší, než je průměr lumen	2
tloušťka stěny daleko přesahuje průměr lumen, způsobuje extrémní zúžení nebo okluzi lumen	3

^a U vaskulárních lézí se stav arteriol i arterií hodnotí samostatně. Nejzávažnější léze arteriol i arterií však předurčují výsledný grade vaskulárního skóre.

notlivá transplantační centra na základě výsledků, kterých se snaží docílit [16], a obvykle mezi ně patří:

- věk
- diabetes mellitus
- hypertenze
- závažné vaskulární onemocnění
- hladina kreatininu v séru
- proteinurie
- hmotnost ledviny
- výsledek histologického vyšetření na základě biopsie

Jak již bylo uvedeno, dlouhé trvání studené ischemie může u těchto méně kvalitních graftů vést k opoždění nástupu funkce po transplantaci ledviny.

Rejekce orgánu je vzácnější při transplantaci graftu od starších pacientů ve

srovnání s mladšími. Vzhledem k tomu, že transplantace orgánů od marginálních dárců umožňuje ve srovnání s dialyzační léčbou benefit v době přežití [17] a vzhledem k horším dlouhodobým výsledkům ve srovnání s krátkodobými výsledky, se jeví jako logické transplantovat orgány od starších dárců starším pacientům [18]. Tento postup je indikován zejména v lokálních transplantačních programech, kde lze délku studené ischemie snížit na minimum. Zájemci zařazení na čekací listinu, zejména starší pacienti, by měli být informováni o rizicích a benefitech spojených s transplantací orgánů od marginálních dárců. Pacientům starším 60 let by měla být nabídnuta možnost transplantace graftu od marginálního dárce, tito pacienti musejí uvést souhlas s přijetím ne zcela

optimálního orgánu nebo případně s duální transplantací.

U marginálního orgánu je třeba posoudit následující parametry [19]:

- Věk > 70 let, bez dalších rizikových faktorů.
- Věk 60–70 let, s anamnézou diabetu mellitus, hypertenzí, klinickou proteinurií do 1 g/24 hod nebo vaskulární změny sítnice.
- Clearance kreatininu 50 ml/min, v tomto případě lze orgány použít pro „single“ transplantaci (transplantace pouze jedné ledviny).
- Clearance kreatininu < 50 ml/min, v tomto případě by měly být orgány použity pro duální transplantaci (transplantace dvou ledvin jednomu příjemci). V případě abnormálního histologického vyšetření nelze orgány užít.
- Přibližně 5–20% glomeruloskleróza prokázána při biopsii s alespoň 25 glomeruly z každé ledviny, v tomto případě lze orgány použít pro „single“ transplantaci nebo duální transplantaci.
- Více než 20% glomeruloskleróza, v tomto případě nelze orgány použít.

Skutečný klinický význam výše uvedených kritérií nebyl doposud vyjasněn, protože pečlivá statistická validace pomocí multivariétní analýzy nebyla doposud provedena. Například názory týkající se významu provedení předoperační renální biopsie se různí [20,21].

2.6.8 Jeden nebo dva grafty na jednoho příjemce

Důvody pro podporu, nebo naopak zamítnutí programu duální transplantace dvou marginálních ledvin vycházejí ze dvou protichůdných konceptů. Na jednu stranu u ledviny s malým objemem nefronů dochází k hyperfiltraci a glomerulární hypertenzi, které způsobují progresivní glomerulosklerózu [22]. Jedna marginální ledvina má snížený objem funkční tkáně parenchymu a suboptimální počet nefronů, jejichž počet se dále sníží během studené ischemie, poranění během transplantace a následkem nefrotoxicity vyvolané imunosupresí. Řešením této situace může být simultánní transplantace obou

ledvin jednomu příjemci, která umožní zvýšit objem nefronů a předejít výše zmíněnému poškození ledvin. Na druhou stranu však marginální ledviny mají pravděpodobně jistou funkční rezervu, kterou však lze ověřit až po provedení transplantace. Po transplantaci ledviny tak často dojde ke zvýšení rychlosti glomerulární filtrace [23–25], proto někteří považují duální transplantaci za zbytečnou.

Pokud posuzujeme tyto dvě protichůdné hypotézy v kontextu nejnovějších poznatků, měly by být obě ledviny považované na základě funkčních a histologických aspektů za nevhodné k transplantaci transplantovány jednomu příjemci, nebo by neměly být užity k transplantaci vůbec [26].

Operační technika duální transplantace nebyla doposud standardizována [27].

Předběžné údaje prokazují, že u pacientů s dvojitým graftem (stejně věkové skupiny) dochází k rejekci graftu méně často než u mladších pacientů, kterým byla transplantována pouze jedna ledvina [28]. Remuzzi et al [29] ve své prospektivní multicentrické studii dospěli k závěru, že duální transplantace je bezpečná, dobře snášená a není spojena s větším počtem operačních komplikací než transplantace jednoho graftu.

Důkazy týkající se duálních transplantací však jasně nasvědčují tomu, že je nutné provedení dalších prospektivních studií s delší dobou sledování, které nám umožní stanovit, které ledviny jsou vhodné pro duální transplantaci. Doposud bylo dosaženo konsenzu pouze v otázce, které ledviny lze obecně považovat za nevhodné k transplantaci. Hlavní rozpor se týká indikátorů, které spolehlivě identifikují ledviny vhodné pro duální transplantaci.

2.6.9 Literatura

1. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-year analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing Registry. *Transplantation* 1994; 57(6):871-876. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8154034&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Wyner LM, McElroy JB, Hodge EE, Peidmonte M, Novick AC. Use of kidneys from older cadaver donors for renal transplantation. *Urology* 1993;41(2):107-110. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8497979&dopt=Abstract&itool=iconabstr

3. Cicciarelli J, Iwaki Y, Mendez R. The influence of donor age on kidney graft survival in the 1990s. *Clin Transpl* 1999;335-340. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11038652&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Kerr SR, Gillingham KJ, Johnson EM, Matas AJ. Living donors > 55 years: to use or not to use? *Transplantation* 1999;67(7):999-1004. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10221484&dopt=Abstract&itool=iconabstr
5. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Cooper DJ, Butt W. Medical management of the (potential) organ donor. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(1):51-59. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7778748&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
6. Penn I. Precautions to be taken to prevent transmission of neoplastic diseases in the grafting process. In: *Organ and tissue transplantation in the European Union*. London: Graham and Trotman, 1994: 33-41.
7. Council of Europe International Consensus. Committee of experts on the organisational aspects of cooperation in organ transplantation. Standardisation of organ donor screening to prevent transmission of neoplastic diseases, 1997. Council of Europe Publishing-Strasbourg Cedex.
8. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1):31-41. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1244564&dopt=Abstract&itool=iconabstr
9. Karpinski J, Lajoie G, Cattran D, Fenton S, Zaltzman J, Cardella C, Cole E. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999;67(8):1162-1167. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10232568&dopt=Abstract&itool=iconabstr
10. Official Report on Transplant Activities of Council of Europe. *Transplant* 1994;7:17-27.
11. Riera L, Seron D, Franco E, Suarez JF, Fulladosa X, Ramos R, Gil-Vernet S, Condom E, Gonzalez C, Grinyo JM, Serrallach N. Double kidney transplant. *Transplant Proc* 1999;31(6):2287-2289. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10500581&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
12. Lee CM, Carter JT, Weinstein RJ, Pease HM, Scandling JD, Pavalakis M, Dafoe DC, Alfrey EJ. Dual kidney transplantation: older donors for older recipients. *J Am Coll Surg* 1999;189(1):82-91; discussion 91-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10401744&dopt=Abstract&itool=iconabstr
13. Hariharan S, McBride MA, Bennett LE, Cohen EP. Risk factors for renal allograft survival from older cadaver donors. *Transplantation* 1997;64(12):1748-1754. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9422415&dopt=Abstract&itool=iconabstr
14. Alexander JW, Vaughn WK. The use of 'marginal' donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation* 1991;51(1): 135-141. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1987682&dopt=Abstract&itool=iconabstr
15. Johnson LB, Kno PC, Dafoe DC, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Bartlett ST. Double adult renal allografts: a technique

for expansion of the cadaveric kidney donor pool. *Surgery* 1996;120(4):580-583; discussion 583-584. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8862363&query_hl=186&itool=pubmed_DocSum

16. Persson NH, Omnell Persson M, Ekberg H, Kallen R, Waldner A. Renal transplantation from marginal donors: results and allocation strategies. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3759-3761. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11750601&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

17. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3):589-597. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11181808&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

18. Basar H, Soran A, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury VP, Jordan ML, Gritsch HA, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Hakala TR, Fung JJ. Renal transplantation in recipient over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999;67(8):1191-1193. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10232574&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

19. European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). Transplantation Section II: Evaluation and selection of donors. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 7):39-51. <http://www.ndt-educational.org/images/Renal%20Transplantation%201%20Section%20II.pdf>

20. Andres A, Herrero JC, Morales E, Praga M, Vazquez S, Vereda M, Cebrian P, Rodicio JL, Morales JM, Aguirre F, Diaz R, Polo G, Leiva O. The double or single renal graft depending on the percentage of glomerulosclerosis in the preimplant biopsy reduces the number of discarded kidneys from donors older than 60 years. *Transplant Proc* 1999;31(6):2285-2286. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10500580&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

21. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69(1):36-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10653377&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

22. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992;3(2):162-169. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1391717&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

23. Halloran PF, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: the concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(1):167-181. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9890324&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

24. Berardinelli L, Beretta C, Raiteri M, Pasciuccio A, Carini M. Long-term results of 211 single necrokidney transplantations from extreme-age donors: why dual allograft? *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3774-3776. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11750606&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

25. Beckurts UT, Stippel D, Pollok M, Arns W, Weber M, Holscher AH. Single-centre experience with the 'old for old' program for renal transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3779-3780. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11750608&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

26. Alfrey EJ, Lee CM, Scandling JD, Witter MM, Carter JT, Markezich AJ, Salvatierra O, Dafoe DC. Expanded criteria for donor kidneys: an update on outcome in single versus dual kidney transplants. *Transplant Proc* 1997;29(8):3671-3673. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9414884&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

27. Dietl KH, Wolter H, Marschall B, Senninger N, Heidenreich S. Cadaveric 'two-in-one' kidney transplantation from marginal donors: experience of 26 cases after 3 years. *Transplantation* 2000;70(5):790-794. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11003359&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

28. Lu AD, Carter JT, Weinstein RJ, Prapong W, Salvatierra O, Dafoe DC, Alfrey EJ. Excellent outcome in recipients of dual kidney transplants: a report of the first 50 dual kidney transplants at Stanford University. *Arch Surg* 1999;134(9):971-975; discussion 975-976. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10487592&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

29. Remuzzi G, Grinyo J, Ruggenenti P, Beatini M, Cole EH, Milford EL, Brenner BM. Early experience with dual kidney transplantation in adults using expanded donor criteria. Double Kidney Transplant Group (DKG). *J Am Soc Nephrol* 1999;10(12):2591-2598. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10589699&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

3. PŘÍJEMCE LEDVINY

3.1 Předtransplantační terapie

3.1.1 Abnormální urogenitální cesty

Doporučení (úroveň důkazu: B/C)

- U pacientů, u nichž je onemocnění ledviny v terminálním stadiu způsobeno kongenitální malformací (tj. posteriorní uretrální chlopeč, spina bifida, „prune belly“, vezikoureterální reflux, extrofie močového měchýře, Vaterův syndrom: vertebrální/vaskulární anomálie, anální atrézie, tracheo-esofageální píštěl, atrézie jícnu, renální anomálie/radikální dysplazie) nebo získanou malformací (tj. tuberkulóza, neurogenní, opakovaná kořekce vezikoureterálního refluxu) nebo funkční poruchou dolních cest močových, je nezbytné provést před transplantací korekci této abnormality – klíčovou roli zde má provedení předtransplantačního urodynamického vyšetření [1,2].
- U pacientů s močovým měchýřem s nízkou kompliancí s vysokým intravezikálním tlakem a/nebo reziduální močí je

nezbytné zahájit farmakoterapii (např. parasimpatikolýzu) a/nebo intermitentní katetrizaci. V případě selhání těchto metod nebo v případě, že nelze provést katetrizaci, je nutné provedení supra-vezikální derivace moči [2,3-6]. Z důvodu vysokého rizika ztráty transplantátu je třeba se vyhnout provedení ureterální implantace u pacientů se zesílenou fibrotickou stěnou močového měchýře (např. po uretrálních chlopních) [1].

3.1.2 Derivace moči

U pacientů, kterým byl odstraněn močový měchýř (např. cystektomie), a pacientů se sfinkterovou nedostatečností (např. neurogenní, iatrogenní) je nezbytné provedení derivace moči prostřednictvím konduity nebo kontinentního katetrizovatelného pouche s umbilikálním stomatem. U pacientů s močovým měchýřem s nízkou kompliancí s intaktními sfinktery představují vhodné řešení augmentace močového měchýře a vytvoření kontinentního pouche s umbilikálním stomatem [2,4-6]. Intermitentní katetrizace se pohodlněji provádí prostřednictvím umbilikálního stomatu než skrze močovou trubici.

Většina autorů doporučuje provedení supra-vezikální močové derivace minimálně 10-12 týdnů před transplantací [2,5,6]. V tomto termínu je také možné odstranit ledviny a močový měchýř zasažené chronickou infekcí. Augmentaci močového měchýře však lze stejně dobře provádět po transplantaci [3,5]. Komplikace obvykle provázejí spíše derivaci moči, např. stenóza ureterální anastomózy nebo stenóza či insuficience stomatu [3,5,6]. Pacienti s konduitem, s augmentovaným či abnormálním močovým měchýřem mají vyšší riziko močové infekce, která může vést až ke ztrátě transplantátu [1,2,4,5]. Během prvních šesti měsíců po transplantaci proto doporučujeme profylaxi antibiotiky [2].

3.1.3 Indikace pro předtransplantační nefrektomii

3.1.3.1 Autosomálně dominantní

polycystické onemocnění ledvin (ADPKD)
U pacientů s ADPKD je vzhledem k nedostatku prostoru pro transplantaci ledviny

nebo z důvodu výskytu komplikací, jako jsou například infekce cysty, ruptura cysty s/bez hematurie, bolest nebo abnormální obvod pasu, nezbytné provedení uni nebo bilaterální nefrektomie. Ledvinu lze odstranit buď pomocí jednodobé nefrektomie, kdy současně s odběrem ledviny transplantujeme nový graft, nebo pomocí dvoudobého zákroku. Obě procedury jsou spojeny se srovnatelnou mírou výskytu komplikací a dosahují srovnatelných výsledků [7].

3.1.3.2 Hypertenze refrakterní na medikamentózní léčbu

U pacientů trpících hypertenzí refrakterní na medikamentózní léčbu vede bilaterální nefrektomie u většiny pacientů ke snížení počtu užívaných antihypertenzivních preparátů. Dorsální lumbotomie je spojena s nižší morbiditou než incize ve střední čáře [8].

3.1.3.3 Chronická infekce ledvin nebo karcinom ledviny/urotelu

Další indikace pro provedení předtransplantační nefrektomie zahrnují chronické infekční onemocnění ledvin nebo podezření na karcinom ledviny nebo urotelu.

3.1.4 Literatura

- Adams J, Gudemann C, Mohring K, Mehls O, Wiesel M. Renal transplantation in children with malformations of the urinary tract. *Transplant Proc* 2002; 34(2):726-727.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12009680&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Crowe A, Cairns HS, Wood S, Rudge CJ, Woodhouse CR, Neild GH. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(8):2065-2069.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9719166&dopt=Abstract&itool=iconffft
- Ebert A, Boswald M, Schott G, Rosch WH. Transplantation in children with congenital anomalies of the lower urinary tract. *Akt Urol* 2001;32:266-272.
- Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, Barry JM, Belitsky P, Taylor RJ. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001; 165(6 Pt 2): 2265-2268.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11371960&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 1999; 161(1):240-245.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10037414&dopt=Abstract&itool=iconabstr

- Power RE, Calleary JG, Hickey DP. Pre-transplant bilateral native nephrectomy for medically refractory hypertension. *Ir Med J* 2001;94(7):214-216.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11693214&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Urol* 2000;164(3 Pt 1):661-664.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10953121&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Riedmiller H, Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. *Transplantation* 2000;70(12):1713-1717.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11152102&dopt=Abstract&itool=iconabstr

3.2 Kritéria pro výběr nebo odmítnutí dárce

Doporučení (úroveň důkazu: B)

U všech kandidátů na transplantaci je nezbytné provedení speciálního kardiovaskulárního vyšetření, které umožní zlepšit dobu přežití pacienta i graftu.

U všech pacientů s renálním onemocněním v terminálním stadiu důsledkem diabetu mellitus je vhodné zvážit transplantaci ledviny jako možnost první volby.

3.2.1 Komorbidita

Komorbidity, jako například diabetes mellitus nebo kardiovaskulární onemocnění, významným způsobem ovlivňují u pacientů po transplantaci ledviny morbiditu i mortalitu [2,11]. K úmrtí dochází u více než 42 % pacientů s funkčním grafterem [9], nejzávažnější příčinou představuje srdeční selhání. Je tedy zřejmé, jak významnou roli hraje pečlivé vyšetření potenciálního příjemce transplantátu. Zvláště důležité je kardiovaskulární vyšetření, které umožňuje minimalizovat časné selhání graftu z důvodu technických problémů a zlepšit pacientovo přežití po transplantaci [6].

Transplantace ledviny však ve srovnání s dialyzační léčbou nabízí uremickým pacientům s kardiovaskulárním onemocněním benefit v době přežití.

3.2.2 Kardiovaskulární onemocnění

3.2.2.1 Onemocnění srdce

Vzhledem k tomu, že dialyzovaní pacienti mají významné riziko vzniku kardiovasku-

lárních onemocnění, je nezbytné u všech kandidátů na transplantaci ledviny provést pečlivé vyšetření [8], které bude zahrnovat:

- echokardiografii umožňující detekci onemocnění chlopní, kardiomyopatii, systolickou/diastolickou dysfunkci levé komory srdeční
- zátěžový elektrokardiogram a/nebo zátěžovou scintigrafii thaliem nebo stresovou echokardiografii u pacientů s nízkou fyzickou kapacitou
- koronární angiografii u všech podezřelých případů, zejména u starších dialyzovaných pacientů s diabetem

V případě, že je to možné, je vhodné u kandidátů na transplantaci provést revaskularizaci (operační nebo koronární angioplastiku) [3].

3.2.2.2 Onemocnění periferních arterií

Onemocnění periferních arterií se u uremických pacientů vyskytuje velmi často. U potenciálních příjemců transplantátu může být závažné onemocnění pánevních cév signifikantní příčinou selhání graftu z technických důvodů, případně může vést ke zvýšení rizika amputace [6].

Před transplantací by měly být rutinně indikovány duplexní sonografie periferních arterií a radiografické vyšetření pánve. V případě jakýchkoliv pochybností (zejména u pacientů s diabetem) doporučujeme provedení angiografie nebo non-invazivního zobrazovacího vyšetření pánevních a periferních tepen pomocí počítačové tomografie (CT) nebo magnetické rezonanční tomografie (MRT).

Dále je nutné vyloučit možnost závažného vaskulárního okluzního onemocnění karotid s cílem zabránit vzniku intra nebo pooperační cévní mozkové příhody [1].

3.2.2.3 Diabetes mellitus

Pacienti trpící diabetem mají po transplantaci ledviny ve srovnání s nediabetickými pacienty vyšší mortalitu a horší dlouhodobé výsledky. Řada studií však prokázala, že diabetes mellitus per se nepředstavuje kontraindikaci pro transplantaci ledviny [5]. Transplantace ledviny

nebo kombinovaná transplantace ledviny–slinivky snižuje u uremických pacientů s diabetem ve srovnání s dialýzou dlouhodobou morbiditu i mortalitu.

Transplantaci ledviny je tedy vhodné zvážit u všech uremických pacientů s diabetem, u nichž se nevyskytují jiné závažné kontraindikace, zejména kardiovaskulární onemocnění. Vzhledem ke zvláště vysoké incidenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s diabetem je nezbytné provedení angiografie koronárních a periferních tepen nebo neinvazivní zobrazovací vyšetření (např. MRT-angiografie), které nám pomohou vyloučit pacienty s vysokým vaskulárním rizikem [10]. Další častou komplikací vyskytující se u diabetických pacientů je neuropatie močového měchýře. V tomto případě doporučujeme provedení urologického vyšetření, které bude zahrnovat uroflometrii s měřením reziduální moči. U pacientů se závažnou diabetickou uropatií je vhodné dodatečné provedení urodynamické studie.

3.2.3 Věk

Ačkoliv není pochyb o tom, že transplantace ledviny umožňuje u mladších pacien-

tů s renálním selháním v konečném stadiu zlepšení doby přežití a kvality života, transplantace ledviny u starších pacientů zůstává nadále předmětem diskuse. U pacientů starších 65 let, kteří podstoupili transplantaci, bylo ve srovnání s pacienty vedenými na čekací listině prokázáno snížení mortality [7]. Dlouhé čekací doby v této populaci pacientů významně snižují klinické výsledky a socio-ekonomické výhody časně transplantace. V této populaci pacientů je nutné využít všechny prostředky k tomu, abychom zkrátili čekací dobu. Doporučujeme tedy starší pacienty zařadit do seniorského programu EURO-TRANSPLANT a zažádat o dárcovství orgánu od žijícího dárce.

U starších pacientů na dialýze, kteří jsou kandidáty na transplantaci ledviny, je třeba věnovat speciální pozornost výskytu konkomitantního kardiovaskulárního onemocnění a preexistujícího karcinomu. V případě, že pečlivé vyšetření vyloučí přítomnost závažného kardiovaskulárního onemocnění nebo zhoubného nádoru, domníváme se, že při transplantaci ledviny u pacientů starších 65 let lze dosáhnout dobrých výsledků.

U starších pacientů po transplantaci ledviny byl prokázán zvýšený výskyt infekce. Toto riziko je tedy třeba zvážit při výběru vhodných kandidátů pro transplantaci.

3.2.4 Riziko recidivy (původní onemocnění ledviny)

U transplantované ledviny často dochází k histologické recidivě původního onemocnění. Míra recidivy se různí v závislosti na povaze původního onemocnění. Pacientovi je třeba zdůraznit, že transplantace (dokonce u pacientů s recidivujícím onemocněním) nabízí ve srovnání s dialyzační léčbou celkově lepší dobu exppektace a lepší kvalitu života. Navzdory těmto faktům je nutné s pacientem podrobně prodiskutovat míru recidivy. U onemocnění s časnou a velmi vysokou mírou časně recidivy se doporučuje kriticky zvážit možnost dárcovství orgánu od žijícího dárce. Pouze u několika vzácně se vyskytujících onemocnění představuje vysoká míra recidivy spojená se špatnou prognózou kontraindikaci pro transplantaci ledviny (LCDD). Tab. 6 uvádí míru recidivy u nejdůležitějších onemocnění.

Tab. 6. Míra recidivy a přežití graftu u pacientů s recidivujícím onemocněním.

(Uveřejněno s laskavým svolením dr. O. Hergesella, Department of Nephrology, University of Heidelberg.)

Onemocnění	Míra recidivy	Přežití graftu u pacientů s recidivujícím onemocněním	Možnosti léčby
IgA – glomerulonefritida	50 % po 5 letech ~ 100 % po 20 letech	15% horší přežití graftu 5 let po transplantaci	Inhibitory ACE (cyklofosamid, u IgA glomerulonefritidy vysoká dávka steroidů)
Ohnisková a segmentální glomeruloskleróza	15–50% časná recidiva (během několika prvních týdnů po transplantaci)	50–80% ztráta graftu během prvních dvou let	Cyklosporin (plasmaferéza)
Membránová nefropatie	20–30 %	~ 60% selhání graftu 4 roky po prvním diagnostikování recidivy	Inhibitory ACE?
Diabetická nefropatie	U 100 % pacientů dochází po transplantaci k histologickým změnám, zjevná nefropatie se obvykle vyskytuje až po osmi letech po transplantaci	2% ztráta graftu následkem zjevné diabetické nefropatie	Antidiabetika Inhibitory ACE ¹
Lupus nefritis	Recidiva se vyskytuje vzácně	Dobré	Zvýšení dávky imunosuprese není obvykle indikováno
Henoch-Schonlein purpura	18% klinická recidiva (proteinurie a hematurie)	~ 55 % po dvou letech (u dospělých pacientů je prognóza horší)	Cyklofosamid?
ANCA ² + vaskulitida	~ 17 %	?	Cyklofosamid, steroidní bolus

¹Inhibitor ACE = inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu; ²ANCA = antineutrofilní cytoplazmatické protilátky

3.2.5 Riziko infekce

Infekce může představovat u pacientů s transplantovaným grafterem významnou příčinu morbidit i mortality. Abychom předešli život ohrožujícímu riziku, je nezbytné před transplantací identifikovat potenciální ložiska infekce.

Všichni kandidáti na transplantaci by měli podstoupit otorinolaryngologické, dermatologické, urologické a gynekologické vyšetření a zubní prohlídku s cílem vyloučit přítomnost potenciálního ložiska infekce. Před transplantací je dále nutné provést screening na HBV, HCV, tuberkulózu, cytomegalovirus a *Treponema pallidum*.

Zvláště důležité je sérologické vyšetření HBV a HCV, protože virová hepatitida představuje po transplantaci ledviny hlavní příčinu onemocnění jater a přispívá k potransplantační morbiditě a mortalitě. Incidence HBV u dialyzovaných pacientů v uplynulých deseti letech významně poklesla. Není tedy žádným překvapením, že počet HBV pozitivních pacientů na čekacích listinách je v současné době velmi nízký.

HCV pozitivní pacienti, kteří podstoupí transplantaci ledviny, jsou ve srovnání s HCV negativními pacienty vystaveni vyššímu riziku úmrtí. Celková mortalita je však nižší u HCV pozitivních pacientů, kteří podstoupili transplantaci, než u HCV pozitivních pacientů na čekacím listu. U HCV pozitivních pacientů je před transplantací vhodné provedení biopsie jater, která umožní zvolit adekvátní antivirovou terapii.

3.2.6 Literatura

1. Barbagallo CM, Pinto A, Gallo S, Parrinello G, Caputo F, Sparacino V, Cefalo AB, Novo S, Licata G, Notarbartolo A, Aversa MR. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients: relationships with cardiovascular risk factors and plasma lipoproteins. *Transplantation* 1999;67(3):366-371.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10030280&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Braun WE, Marwick TH. Coronary artery disease in renal transplant recipients. *Cleve Clin J Med* 1994; 61(5):370-385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7955310&dopt=Abstract&itool=iconabstr
3. de Lemos JA, Hills LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with endstage renal disease on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(10):2044-2054.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8915964&dopt=Abstract&itool=iconabstr

4. Hirschl MM. Type II diabetes mellitus and chronic renal insufficiency: renal transplantation or haemodialysis treatment? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Suppl 9):98-99.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9050043&dopt=Abstract&itool=iconabstr

5. Holley JL, Monaghan J, Byer B, Bronsther O. An examination of the renal transplant evaluation process focusing on cost and the reason for patient exclusion. *Am J Kidney Dis* 1998;32(4):567-574.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9774116&dopt=Abstract&itool=iconabstr

6. Jassal SV, Krahn MD, Naglie G, Zaltzman JS, Roscoe JM, Cole EH, Redelmeier DA. Kidney transplantation in the elderly: a decision analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):187-196.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12506151&dopt=Abstract&itool=iconabstr

7. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen PA, Lundin PA, Murphy KJ. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education. Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(1):1-34.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7579061&dopt=Abstract&itool=iconabstr

8. Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease - major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60(5):451-457.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7676492&dopt=Abstract&itool=iconabstr

9. Weinrauch L, D'Elia JA, Healy RW, Gleason RE, Christlieb AR, Leland OS Jr. Asymptomatic coronary artery disease: angiographic assessment of diabetics evaluated for renal transplantation. *Circulation* 1978; 58(6):1184-1190.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=361277&dopt=Abstract&itool=iconabstr

10. Wolfe RA, Asby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725-1730.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10580071&dopt=Abstract&itool=iconabstr

3.3 Transplantace v těhotenství

3.3.1 Životnost graftu

Chronické renální selhání jde často ruku v ruce se sexuální dysfunkcí a infertilitou. Po úspěšné transplantaci ledviny dochází ke zlepšení sexuálního života i plodnosti, s pacienty obou pohlaví je tedy nezbytné prodiskutovat otázku početí. U přibližně 10–15 % pacientek dochází v průběhu těhotenství ke zhoršení funkce transplan-

tátu, které však nemusí být nezbytně zapříčiněno graviditou [1]. Čtyři z pěti autorů prokázali ve studii srovnávající dlouhodobou prognózu graftu u gravidních pacientek a normální populace pacientů po transplantaci, že gravidita nemá žádný dopad na přežití transplantátu [2–6].

Incidence abortu (spontánní 14 % a terapeutické 20 %) u žen s transplantátem je srovnatelná s incidencí u normální populace. Pacientky s transplantovanou ledvinou však mají ve srovnání s normální populací vyšší pravděpodobnost, že u nich dojde k předčasnému porodu (50 %) a že novorozenec bude mít menší hmotnost (20 %) [7].

Gravidita probíhá často u pacientek s transplantovanou ledvinou bez jakýchkoliv komplikací, přesto je vhodné tuto populaci pacientek považovat za vysoce rizikovou. Péče o gravidní pacientky s transplantovanou ledvinou vyžaduje spolupráci porodníka, nefrologa i urologa.

Doporučení

Většina pacientek s normálně funkčním transplantátem ledviny bez hypertenze (případně dobře kontrolovanou hypertenzí) je schopna otěhotnět a graviditu dobře snáší. Populaci gravidních pacientek po transplantaci ledviny je však přesto vhodné považovat za vysoce rizikovou. Péče o gravidní pacientky s transplantovanou ledvinou vyžaduje spolupráci porodníka, nefrologa i urologa (úroveň důkazu: B).

3.3.2 Plánování rodičovství

V ideálním případě by měla pacientka otěhotnět ve chvíli, kdy je ona i pacientčin graft v celkově dobrém zdravotním stavu. Ideální doba pro plánování gravidity je obvykle nejdříve, ale ani později než 1–2 roky po transplantaci. Těhotenství v dřívějším intervalu se nedoporučuje vzhledem k tomu, že trvá několik měsíců, než compliance pacientky na graft dosáhne rovnováhy [8]. Stejně tak není vhodné počítí několik let po transplantaci, kdy může dojít k chronické rejekci graftu a/nebo zhoršení renální funkce. Přesto bylo zaznamenáno několik ojedinělých úspěšných těhotenství i mimo tento doporučovaný interval.

Vědecké údaje prokazují, že v případě, že jsou funkce graftu i imunosuprese stabilizovány, u pacientky nejsou přítomny žádné známky odmítnutí, hypertenze, proteinurie, hydronefrózy ani chronické infekce, nejsou mezi graviditou v časném doporučeném nebo pozdějším termínu pozorovány žádné významné rozdíly. V případě, že jsou všechny výše uvedené podmínky splněny, může pacientka otěhotnět prakticky kdykoliv.

Je třeba zdůraznit, že přítomnost hydronefrózy během těhotenství zvyšuje riziko infekce a litiázy a může komplikovat poslední trimestr těhotenství.

Gravidita by měla být identifikována co možná nejdříve, aby bylo možné začít monitorování a úpravu imunosuprese.

Doporučení

Početí je vhodné naplánovat tehdy, když jsou pacientka i graft v celkově dobrém stavu, renální funkce i imunosuprese jsou stabilizovány a pacientka je bez známek rejekce graftu, hypertenze, proteinurie, hydronefrózy i chronické infekce (úroveň důkazu: B).

3.3.3 Aplikace imunosupresiv

U gravidních pacientek zahrnuje imunosuprese obvykle aplikaci cyklosporinu, s nebo bez azathioprinu a prednisonu [9]. Tyto preparáty pronikají skrze placentu, ale pravděpodobně nezvyšují riziko teratogenity. Během těhotenství, obvykle v třetím trimestru, může dojít ke změně (obvykle k poklesu) hladiny cyklosporinu v krvi, což je způsobeno zvýšením distribučního objemu a farmakokinetikou. Dávkování cyklosporinu je obvykle v tomto období nutné zvýšit [9]. Několik nejnovějších studií uvádí, že nový preparát tacrolimus [10–12], užívaný po transplantaci ledviny, srdce a jater, lze bezpečně aplikovat i gravidním pacientkám. Pouze několik studií se zabývá účinností MMF, který je v těhotenství kontraindikován (stejně jako sirolimus).

Doporučení

Cyklosporin a takrolimus pravděpodobně nezvyšují riziko teratogenity. Tyto preparáty jsou v současné době aplikovány v kom-

binaci se (nebo bez) steroidy a azathioprinem. Aplikace mykofenolátu mofetilu nebo sirolimu se u gravidních pacientek nedoporučuje (úroveň důkazu: C).

3.3.4 Kontrolní vyšetření

Kontrolní vyšetření gravidních pacientek po transplantaci ledviny by se mělo zaměřovat na hodnocení následujících parametrů:

- hypertenze
- proteinurie
- renální funkce
- rejekce
- infekce

Hypertenze se vyskytuje u velkého počtu pacientek po transplantaci ledviny. Pokud k ní dojde před 28. týdnem těhotenství, zvyšuje se riziko, že pacientka porodí mrtvé novorozence, dítě o nízké hmotnosti, nebo dokonce hrozí úmrtí plodu [13]. U téměř 30 % pacientek s transplantátem dochází k preeklampsii – v případě, že pacientka trpí také hypertenzí, může dojít k předčasnému porodu.

Abnormální proteinurie se vyskytuje u 30–40 % pacientek ve třetím trimestru. Výskyt proteinurie během prvních měsíců gravidity (případně v kombinaci s hypertenzí, chronickou rejekcí nebo glomerulonefritidou) představuje negativní prognostický faktor pro plod.

Nelze nijak prokázat, že by gravidita jakkoliv ohrožovala funkci kvalitního transplantátu. Někteří autoři však uvádějí, že narušení renální funkce před početím může vést k progresivnímu zhoršení až do stavu, kdy pacientka vyžaduje dialyzační léčbu [14]. Mírné narušení renální funkce během těhotenství může zastřít progresivní chronickou subklinickou rejekci. K narušení funkce graftu může dojít také následkem hyperfiltrace, k jejíž exacerbaci dochází během gravidity [7]. Doposud však nebylo prokázáno, že by zvýšená míra glomerulární filtrace způsobovala glomerulosklerózu.

Frekvence rejekce není vyšší než očekávaná rejekce u negravidních pacientek. V případě, že je graft stabilizován, je rejekce neobvyklá. Diagnostikování rejekce může být obtížné a může vyžadovat provedení biopsie ledviny.

Výskytu bakteriální infekce močových cest lze předejít častým prováděním kultivace moči. Virová infekce se může přenést na plod, v případě CMV infekce může dojít k mentální retardaci. Kultivace amniotické tekutiny umožní odhalit přítomnost jakékoli infekce [15].

Doporučení

Kontrolní vyšetření gravidních pacientek po transplantaci ledviny by se mělo zaměřovat na hodnocení hypertenze (k preeklampsii dochází u 30 % pacientek), proteinurie, renální funkce, rejekce a infekce (úroveň důkazu: B).

3.3.5 Sledování

Míra interrupce je u pacientek s transplantátem vysoká. Pacientky podstupují interrupci jak ze zdravotních, tak z osobních důvodů. Ačkoliv transplantace graftu do dutiny břišní nevede k mechanickému narušení porodu vaginální cestou, u vysokého procenta pacientek s transplantátem (50 %) je prováděn císařský řez. Kojení se vzhledem k potenciálnímu riziku působení imunosupresiv na dítě nedoporučuje. Během prvních tří měsíců po porodu je vhodné matku pečlivě monitorovat a každý týden testovat stav renální funkce. V odborné literatuře existuje pouze minimum publikací zaměřených na dlouhodobý zdravotní stav a růst potomků (včetně dospělosti) pacientek s transplantátem. Jak již bylo výše uvedeno, u pacientek s transplantovanou ledvinou dochází často k předčasnému porodu a jejich potomci mají nižší porodní hmotnost. U těchto novorozenců navíc existuje 3–5% riziko výskytu strukturních malformací náhodné typologie. Studie zaměřující se na dlouhodobé následky expozice plodu imunosupresivní terapii jsou teprve ve svých počátcích. Jiné údaje nemáme k dispozici.

Potomci otců s transplantovanou ledvinou podstupujících imunosupresivní terapii se nijak neliší od dětí v běžné populaci. U těchto plodů je míra interrupce nižší než u matek s transplantátem. U potomků otců s dědičným onemocněním je však vyšší riziko přenosu této choroby (z otce na dítě).

Doporučení

Ačkoliv pacientky po transplantaci ledviny mohou porodit normální, tj. vaginální cestou, u vysokého procenta pacientek (50 %) je prováděn císařský řez. Kojení se vzhledem k potenciálnímu riziku působení imunosupresiv na dítě nedoporučuje (úroveň důkazu: C).

3.3.6 Literatura

- Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(2):235-252.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10023634&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Ventura A, Martins L, Dias L, Henriques AC, Sarmiento AM, Braga J, Pereira MC, Guimaraes S. Pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation Proc* 2000;32(8):2611-2612.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11134726&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Rizzoni G, Ehrich JH, Broeyer M, Brunner FP, Brynger H, Fassbinder W, Geerlings W, Selwood NH, Tufveson G, Wing AJ. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: report from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(4):279-287.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1317516&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Sturgiss SN, Davison JM. Effect of pregnancy on the long-term function of renal allografts: an update. *Am J Kidney Dis* 1995;26(1):54-56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7611268&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- First MR, Combs CA, Weiskittel P, Miodovnik M. Lack of effect of pregnancy on renal allograft survival or function. *Transplantation* 1995;59(4):472-476.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7878748&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Salmela KT, Kyllonen LE, Holmberg C, Gronhagen-Riska C. Impaired renal function after pregnancy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56(6):1372-1375.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8279005&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Davison JM, Milne JE. Pregnancy and renal transplantation. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 1):29-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9240221&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, Orvieto R, Boner G, Hod M. Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000;53(6):437-444.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10879663&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Safety* 1998;19(3):219-232.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9747668&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70(12):1718-1721.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11152103&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 4):50-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12091650&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Jain A, Venkataraman R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, Warty V, Starzl TE. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997;64(4):559-565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9293865&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Sturgiss SN, Davison JM. Perinatal outcome in renal allograft recipients: prognostic significance of hypertension and renal function before and during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78(4):573-577.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1923157&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Cater JR, Jarrell BE, Mortiz MJ, Burke JF Jr. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995;59(4):476-479.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7878749&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(1 Pt 1):241-245.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8572014&dopt=Abstract&itool=iconabstr

EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY

Guidelines EAU pro transplantaci ledviny

(část 2)

T. KÄLBLE, M. LUCAN, G. NICITA, R. SELLS, F. J. BURGOS REVILLA, M. WIESEL

OBSAH

4. TRANSPLANTAČNÍ TECHNIKY	65	7. KOMPLIKACE	75
4.1 Transplantace ledviny	65	7.1 Imunologické komplikace	75
4.1.1 Příprava transplantace	65	7.1.1 Úvod	75
4.1.1.1 Ledvina	65	7.1.2 Hyperakutní rejekce (HAR)	76
4.1.1.2 Žíla	65	7.1.2.1 Diagnostika	76
4.1.1.3 Arterie	65	7.1.2.2 Léčba	76
4.1.1.4 Ureter	65	7.1.2.3 Prevence	76
4.1.2 Techniky užívané u dospělých pacientů	65	7.2 Akutní rejekce alograftu	76
4.1.2.1 Přístup	65	7.2.1 Akutní rejekce vyvolaná prostřednictvím	
4.1.2.2 Cévní anastomóza	65	T-lymfocytů	77
4.1.2.3 Ureterální anastomóza	65	7.2.1.1 Diagnostika	77
4.1.3 Speciální případy	65	7.2.1.2 Léčba	77
4.1.3.1 Ledviny odebrané dětem		7.2.2 Rejekce vyvolaná prostřednictvím protilátek	
o hmotnosti < 15 kg	65	(akutní humorální rejekce)	77
4.1.3.2 Závislost na vaskulárním		7.2.2.1 Diagnostika a léčba	77
systému příjemce	65	7.2.3 Křížová zkouška	77
4.1.3.3 Dětský pacient	65	7.3 Chronická rejekce alograftu (CAR, humorální	
4.1.4 Časné komplikace	65	či neznámá patogeneze)	77
4.1.4.1 Abscesy stěny	65	7.3.1 Úvod	77
4.1.4.2 Močové píštěle	66	7.3.2 Diagnostika a léčba	78
4.1.4.3 Arteriální trombóza	66	7.4 Literatura	78
4.1.4.4 Žilní trombóza	66	7.5 Maligní onemocnění	78
4.1.5 Pozdní komplikace	66	7.5.1 Dřívější maligní onemocnění příjemce	78
4.1.5.1 Ureterální stenóza	66	7.5.1.1 Recidiva neoplazie	78
4.1.5.2 Refluxní a akutní pyelonefritida	66	7.5.1.2 Latentní asymptomatická	
4.1.5.3 Nefrolitiáza	67	neoplazie	79
4.1.5.4 Stenóza renální arterie	67	7.5.2 Přenos neoplazie z dárce na příjemce	80
4.1.5.5 Arterio-venózní nebo arterio-kaly-		7.5.3 Vznik nového tumoru po transplantaci	80
ceální píštěle po biopsii ledviny	67	7.5.4 Každoroční screening příjemce orgánu	80
4.1.5.6 Lymfokéla	67	7.5.4.1 Dermatologické vyšetření	80
4.1.6 Literatura	67	7.5.4.2 Vyšetření lymfatických uzlin	80
4.2 Transplantace ledviny u pacientů s abnormálními		7.5.4.3 Gynekologické vyšetření	80
močovými cestami	69	7.5.4.4 Vyšetření prostatické žlázy	80
4.2.1 Literatura	69	7.5.4.5 Vyšetření na okultní krvácení	
5. PŘÍŘAZENÍ DÁRCE A PŘÍJEMCE	69	ve stolici	81
5.1 Přiřazení příjemce na základě		7.5.4.6 Cytologické vyšetření moči	81
histokompatibility (HLA)	69	7.5.4.7 Ultrazvukové vyšetření ledviny	81
5.1.1 Praktické aspekty testování HLA	69	7.5.4.8 RTG vyšetření hrudníku	81
5.2 Křížová zkouška	69	7.5.5 Závěr	81
5.3 Preexistující specifické protilátky proti HLA	70	7.6 Literatura	81
5.4 Alokace na základě systému krevních		8. PŘEŽITÍ PACIENTA A GRAFTU	81
skupin ABO	70	8.1 Zemřelí a žijící dárce	82
5.5 Virové onemocnění	70	8.1.1 Přežití graftu	82
5.5.1 Cytomegalovirus (CMV)	70	8.1.2 Přežití pacienta	82
5.5.2 Hepatitida typu B (HBV) a typu C (HCV)	70	8.2 Věk příjemce a dárce	82
5.6 Literatura	70	8.2.1 Věk dárce	82
6. IMUNOSUPRESE PO TRANSPLANTACI LEDVINY	70	8.2.2 Věk příjemce	82
6.1 Úvod	71	8.3 Shoda v HLA systému	83
6.2 Primární profylaxe imunosupresivy	72	8.4 Imunosuprese	83
6.2.1 Cyklosporin A	72	8.4.1 Počet transplantací	83
6.2.2 Tacrolimus	72	8.4.2 Doba trvání studené ischemie	83
6.2.3 Mykofenolát mofetil	73	8.4.3 Abnormalita dolních urogenitálních cest	83
6.2.4 Sirolimus	74	8.5 Literatura	83
6.3 Literatura	74	9. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU	84

4. TRANSPLANTAČNÍ TECHNIKY

4.1 Transplantace ledviny

4.1.1 Příprava transplantace

- připravíme „backtable“ se sterilní ledovou tříští o teplotě 4 °C

4.1.1.1 Ledvina

- odstraníme perirenální tuk
- renální tuk bychom měli udržet kolem hilu ledviny a močovodu
- ujistíme se o absenci tumorů ledviny
- ledvinu propláchneme (prostřednictvím renální arterie) sérem o teplotě 4 °C

4.1.1.2 Žíla

- na „backtable“ provedeme odběr ledviny spolu s infrarenální dolní dutou žílou, kterou použijeme k prodloužení renální žíly [1,3,14,17]
- provedeme podvaz kolaterál

4.1.1.3 Arterie

- zachováme terčík aorty
- v případě, že je v ostiu přítomen aterosklerotický terčík aorty odstraníme
- v případě většího počtu arterií bez terčíku provedeme na „backtable“ korekci s cílem zkrátit délku trvání vaskulární anastomózy [4,8,35]

4.1.1.4 Ureter

- přesvědčíme se, zda není přítomen zdvojený močovod
- peripelický a periureterální tuk obsahující cévní zásobení ponecháme na svém místě

4.1.2 Techniky užívané u dospělých pacientů

4.1.2.1 Přístup

- extraperitoneální přístup k jedné fossa iliaca
- upřednostňujeme transplantaci do kontralaterální fossa iliaca, čímž zajistíme, že renální žíla a ureter zůstanou na povrchu a nedojde k jejich kompresi
- abychom předešli vzniku lymfokély, je nezbytné pečlivé provedení lymfostázy pomocí klipů a ligatur

4.1.2.2 Cévní anastomóza

- žílu implantujeme k zevní iliacké žíle

- arterii implantujeme k zevní (nebo společné) iliacké arterii. Pokusíme se vyhnout aterosklerotickým plakům.
- ujistíme se, že cévy, které se chystáme transplantovat, se v těle příjemce nacházejí v dobré poloze
- obě anastomózy provedeme pomocí dvou polovin nevstřebatelné monofilamentózní sutury (5 × 0 nebo 6 × 0)
- interní iliackou arterii ponecháme nedotčenu, poranění arterie může vést ke vzniku erektilní dysfunkce [21]

4.1.2.3 Ureterální anastomóza

- metodou volby je ureterovezikální implantace provedená extravezikálně na anteriorní povrch vertexu močového měchýře pomocí antirefluxní Lich-Gregoiroy techniky [22]
- močovod přišijeme ke sliznici močového měchýře pomocí dvou polovin pokračovací vstřebatelné 5 × 0 sutury
- tato technika umožňuje dosáhnout lepších výsledků než otevřená implantace do močového měchýře (tj. Leadbetter-Politano ureteroneocystostomie) [43,45]
- s cílem usnadnit a ochránit anastomózu můžeme zavést 16cm, 6F nebo 7F double-stent. Zavedení stentu doporučujeme zvláště v případě obtížné anastomózy, např. při transplantaci dětského orgánu. Řada transplantačních týmů zavádí stent zcela rutinně [6,7,34,36,46]. Stent musí být odstraněn během 4–6 týdnů po transplantaci.
- s výjimkou speciálních případů uretero-ureterální anastomózu neprovádíme, pokud se snažíme zachovat močovod (v případě operačních komplikací nebo u třetí transplantace)

4.1.3 Speciální případy

4.1.3.1 Ledviny odebrané dětem

o hmotnosti < 15 kg

V tomto případě je vhodné provedení en-bloc transplantace, která zahrnuje následující postup:

- proximální část aorty uzavřeme pomocí sutury, její distální část implantujeme k zevní iliacké arterii
- distální část vena cava inferior uzavřeme přešitím a její proximální část

přípevníme pomocí anastomózy k zevní iliacké žíle

- alternativní metodou je vložení dárcovy aorty do zevní iliacké arterie (v případě, že jsou cévy kongruentní) a terčíku vena cava inferior k zevní iliacké žíle
- oba močovody připojíme anastomózou do močového měchýře pomocí jednoho tunelu podle Lich-Gregoiroy techniky

4.1.3.2 Závislost na vaskulárním systému příjemce

V případě, že není možné iliacké arterie zasvorkovat:

- před anastomózou provedeme endarterektomii všech iliackých tepen a fixujeme intimu pomocí sutury ve tvaru písmene U
- v případě, že provedení endarterektomie není možné, provedeme přemostění pomocí arterie ze stejného dárce nebo pomocí protézy [38]
- pokud byla dříve použita protéza, provedeme reimplantaci renální arterie do této protézy resekci malého segmentu její stěny [20]
- pokud nemáme z důvodu přítomnosti anomálie nebo trombózy k dispozici normální vena cava inferior, můžeme pro venózní anastomózu použít gonadální žílu nebo původní renální žílu příjemce

4.1.3.3 Dětský pacient

Nepoměrný rozdíl mezi velikostí transplantátu a velikostí dítěte-příjemce může představovat mimořádné problémy. Větší ledvinu je nutné umístit výše, směrem k bederní jámě, renální arterii připojíme pomocí anastomózy k aortě a renální žílu k vena cava příjemce. Obecně však lze při transplantaci ledviny u dětí použít také fossa iliaca [18,26].

4.1.4 Časné komplikace

4.1.4.1 Abscesy stěny

Incidence abscesů stěny je vyšší u obézních a starších pacientů [27]. Vzniku abscesu lze předejít pomocí následujících opatření:

- profylaktickou aplikací antibiotik
- podkožní aspirační drenáže u obézních pacientů
- pečlivým uzavřením podkožní vrstvy

4.1.4.2 Močové píštěle

Močové píštěle představují nejčastější časovou komplikaci. Píštěle vznikají u 3–5 % pacientů, u nichž nebyl zaveden double-J stent. Píštěl může být lokalizovaná v močovodu, močovém měchýři nebo kalichu:

- v močovodu představuje nejčastější příčinu píštěle nekróza močovodu, způsobená ischemií, virovou komplikací (BK, CMV) [24], rejekcí nebo dehiscencí anastomózy
- v močovém měchýři vzniká píštěl následkem nevodotěsného uzavření
- v kalichu vzniká píštěl následkem nekrózy způsobené podvazem polární arterie [39]

Léčba: Močové píštěle lze léčit pomocí otevřené nebo perkutánní operace.

- otevřená operace – znovuotevřeme incizi provedenou při transplantaci. Močovod protneme a s použitím původního pacientova močovodu provedeme uretero-ureterální anastomózu se zavedením double-J stentu [10,19].
- perkutánní léčba – v případě, kdy je možné píštěl lokalizovat, doporučujeme pokusit se o nefrostomii a/nebo zavedení katétru do močového měchýře a double-J stentu
- vezikální píštěl lze řešit zavedením suprapubického nebo transuretrálního katétru. Pokud je píštěl lokalizovaná v kalichu, zavedeme pacientovi nefrostomii nebo katétr do močového měchýře a double-J stent. V případě selhání tohoto postupu můžeme přistoupit k resekci pólu ledviny [23].

Doporučení

1. Doporučujeme užít krátký segment močovodu a periureterální tuk ponechat kolem hilu a ureterálních cév [41].
2. Vzhledem k riziku nekrózy parenchymu a vzniku píštěle je vhodné vyhnout se podvazu dolní polární arterie.
3. Doporučujeme zavedení double-J stentu a katétru do močového měchýře.

4.1.4.3 Arteriální trombóza

Riziko arteriální trombózy během prvního

týdne po transplantaci je 0,5 %. Rizikové faktory zahrnují:

- rupturu intimy nebo špatnou techniku sutury
- příliš vysokou vaskulární rezistenci
- pediatrickou transplantaci

Léčba: V tomto případě doporučujeme agresivní léčbu, tj. v případě trombózy transplantované ledviny je třeba provést opakovanou operační revizi, protože transplantovaná ledvina může být vaskularizovaná retrográdním průtokem žilní krve.

Doporučení

1. Zachováme terčík aorty.
2. Před provedením anastomózy se ujistíme, zda nedošlo k ruptuře intimy.
3. Vyhneme se provedení plikace arterie.
4. V případě absence terčíku aorty provedeme širokou anastomózu k zevní iliacké arterii, kterou otevřeme pomocí „punch“ perforátoru.

4.1.4.4 Žilní trombóza

Žilní trombóza představuje vzácně se vyskytující komplikaci, která se vyskytuje u přibližně 0,5 % pacientů po transplantaci ledviny. Agresivní léčba, tj. tromboektomie, má pouze nízkou šanci na úspěch, ve výjimečných případech může být přesto účinná. Ve většině případů se transplantát odstraní.

Doporučení

1. Abychom předešli anastomóze pod tahem, prodloužíme na pravé straně renální žílu pomocí infrarenální vena cava.
2. Provedeme širokou žilní anastomózu; v případě, že je renální žíla při odstranění svorek příliš napjatá, provedení žilní anastomózy opakujeme.

4.1.5 Pozdní komplikace

4.1.5.1 Ureterální stenóza

Kalichy ledviny i ledvinná pánvička jsou dilatované, často dochází ke zvýšení hladiny kreatininu. Tato stenóza vzniká u 5 % transplantátů a může se manifestovat až později – po jednom až deseti letech po transplantaci [29]. Ureterální

stenóza může být způsobena následujícími třemi příčinami:

1. Ureterální dilatace způsobená vysokým vezikálním tlakem, při zesílené stěně močového měchýře nebo močovou retencí.
2. Vezikorenální reflux.
3. Ureterovezikální stenóza vyvolaná zjizvením a/nebo špatnou operační technikou. Tento druh stenózy představuje 80 % všech případů ureterální stenózy.

Léčba: Stenózu lze léčit endoskopicky – transuretrálně nebo perkutánně. Dilatace dosahuje lepšího výsledku, pokud se stenóza vyskytuje časně po transplantaci a je lokalizována distálně [2,5,28,37,42]. Další možností je provedení otevřené operace pomocí uretero-ureterální anastomózy nebo vezikopyelostomie. Měsnání moči u gravidních pacientek je vhodné řešit zavedením perkutánní nefrostomie nebo přechodným zavedením double-J katétru.

Doporučení

1. Doporučujeme použít krátký ureter s dobrým cévním zásobením, který je obklopen periureterálním tukem.
2. V poslední fázi sutury svaloviny se snažíme vyhnout stenóze anastomózy.
3. Frekvenci ureterální stenózy minimalizujeme zavedením double-J stentu.

4.1.5.2 Refluxní a akutní pyelonefritida

- akutní pyelonefritida představuje vzácnou komplikaci, incidence refluxu je vyšší
- reflux v renální dutině se vyskytuje až u 30 % pacientů podstupujících transplantaci pomocí reimplantace dle Leadbettera a u 80 % pacientů podstupujících transplantaci pomocí Lich-Gregoiroy techniky, pokud je tunel krátký, a v 10 % případů, pokud je dlouhý
- u pacientů s infekcí dolních cest močových je riziko akutní pyelonefritidy 80 % (za přítomnosti refluxu) a 10 % (při absenci refluxu) [31,32]

Léčba: U pacientů s refluxem komplikovaným akutní pyelonefritidou se doporučuje následující léčba:

- uretero-ureterální anastomóza (v případě, že původní ureter není refluxní), nebo
- ureterovezikální reimplantace s vytvořením dlouhého tunelu (v případě, že původní ureter je refluxní nebo nepoužitelný)

Doporučení

1. Submukózní tunel ureterovezikální anastomózy by měl být 3–4 cm dlouhý.
2. Za nezbytné se považuje předejít vzniku infekce dolních cest močových.

4.1.5.3 Nefrolitiáza

Nefrolitiáza může představovat komplikaci spojenou s transplantací ledviny – renální konkrementy mohou být transplantovány spolu s ledvinou, nebo se mohou vytvořit až po transplantaci graftu. Riziko vzniku nefrolitiázy u transplantovaného graftu je < 1 % [30]. Přítomnost nefrolitiázy se projevuje hematurií nebo obstrukcí [11]. Renální konkrementy lze léčit pomocí následujících alternativ:

- u některých konkrementů dojde ke spontánnímu vyloučení
- v naléhavém případě (pokud konkrementy způsobují obstrukci nebo anurii) je třeba zavést retrográdním způsobem double-J katétr nebo pod ultrazvukovou kontrolou perkutánní nefrostomii
- konkrementy lokalizované v kalichu ledviny a konkrementy o menší velikosti je vhodné odstranit pomocí extrakorporální litotrypsie (ESWL)
- větší konkrementy lokalizované v kalichu ledviny odstraníme pomocí perkutánní nebo otevřené nefrolitotomie [13,16, 25]
- ureterolitiáza vyžaduje provedení ESWL nebo ureteroskopie [9,12]

Doporučení

1. U potenciálního příjemce je třeba léčit hyperparathyroidismus.
2. Při anastomóze močových cest použijeme vstřebatelnou suturu.
3. Dále je třeba vyléčit močovou obstrukci a infekci.

4.1.5.4 Stenóza renální arterie

Stenóza renální arterie se vyskytuje u přibližně 10 % pacientů. Toto onemocnění diagnostikujeme pomocí dopplerovské sonografie a arteriografie, které umožní identifikovat stenózu u pacientů s arteriální hypertenzí a/nebo zvýšenou hladinou kreatininu. Léčba zahrnuje následující možnosti:

- intervenční léčba není vždy nutná. U řady pacientů zabírá medikamentózní léčba, v některých případech může dojít k samovolné regresi stenózy.
- indikace pro intervenční léčbu závisí na stupni stenózy. Intervence je indikována v případě > 70% stenózy.
- transluminální dilatace je spojena s horšími výsledky než operační incize, díky svému snadnému provedení představuje transluminální dilatace léčbu první volby distální stenózy [33]
- otevřená operace je vyhrazena pro případy plikace nebo anastomotické stenózy a zahrnuje resekci s přímou implantací. Při korekci není vhodné užívat vena saphena.

Doporučení

1. U dárce odstraníme arteriální terčík, který následně implantujeme při transplantaci [17].
2. Zkontrolujeme intimu arterie, fixujeme ji a v případě přítomnosti léze arterii znovu incidujeme.
3. Ledvinu umístíme před provedením anastomózy. V případě, že ledvinu transplantujeme do dolní části fossa iliaca, použijeme žílu, která je o 1–2 cm delší než arterie, ponecháme původní délku levé renální žíly, a abychom předešli ohnutí arterie, pravou renální žílu prodloužíme pomocí segmentu vena cava – arterie musí být přímá.
4. Anastomóza nesmí být příliš těsná. V tomto případě excidujeme malý kousek stěny arterie a provedeme opakovanou anastomózu.

4.1.5.5 Arterio-venózní nebo arterio-kalyceální píštěle po biopsii ledviny

Tato komplikace se vyskytuje u přibližně 10 % případů. U většiny pacientů dojde ke spontánní regresi, v případě, že píštěl

přetrvává, doporučujeme provedení embolizace.

Doporučení

Biopsie by neměla zasahovat příliš hluboko do hilu ledviny.

4.1.5.6 Lymfokéla

Lymfokéla vzniká jako následek nedostačité lymfostázy iliackých cév nebo lymfatické sekrece v transplantované ledvině.

Léčba: Mírná lymfokéla (která nezpůsobuje kompresi iliackých cév nebo močového) nevyžaduje žádnou léčbu. Pokud je léčba nutná, provádíme marsupializaci otevřenou nebo laparoskopickou operací.

4.1.6 Literatura

1. Barry JM, Fuchs EF. Right renal vein extension in cadaver kidney transplantation. Arch Surg 1978; 113(3):300.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=346002&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Benoit G, Alexandre L, Moukarzel M, Yataghene Y, Charpentier B, Jardin A. Percutaneous antegrade dilation of ureteral strictures in kidney transplants. J Urol 1993;150(1):37-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8510271&dopt=Abstract&itool=iconabstr
3. Benoit G, Hammoudi Y, Bellamy J, Besadoun H, Hiesse C, Charpentier B, Fries D, Jardin A. [Value of procuring the right kidney with the infrarenal inferior vena cava for transplantation.] Presse Med 1988; 17(24):1264. [French.]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2969569&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Benoit G, Hammoudi Y, Moukarzel M, Bellamy J, Besadoun H, Charpentier B, Fries D. Renal transplant reparative ex vivo surgery: prevention of vascular complications. Clin Transplantation 1989;3:190-193.
5. Benoit G, Icard P, Besadoun H, Charpentier B, Moukarzel M, Jardin A, Fries D. Value of antegrade ureteral dilation for late ureter obstruction in renal transplants. Transplant Int 1989;2(1):33-35.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2669802&dopt=Abstract&itool=iconabstr
6. Benoit G, Blanchet P, Eschwege P, Alexandre L, Besadoun H, Charpentier B. Insertion of a double pigtail ureteral stent for the prevention of urological complications in renal transplantation: a prospective randomized study. J Urol 1996;156(3):881-884.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8709353&dopt=Abstract&itool=iconabstr
7. Bergmeijer JH, Nijman R, Kalkman E, Nauta J, Wolff ED, Molenaar JC. Stenting of the ureterovesical anastomosis in pediatric renal transplantation. Transplant Int 1990;3(3):146-148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2271086&dopt=Abstract&itool=iconabstr

8. Brekke IB. Management of multiple renal transplant arteries. *Transplant Int* 1990;3(4):241. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2076175&dopt=Abstract&itool=iconobstr
9. Caldwell TC, Burns JR. Current operative management of urinary calculi after renal transplantation. *J Urol* 1988;140(6):1360-1363. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3057222&dopt=Abstract&itool=iconobstr
10. Campbell SC, Stroom SB, Zelch M, Hodge E, Novick AC. Percutaneous management of transplant ureteral fistulas: patient selection and long-term results. *J Urol* 1993;150(4):1115-1117. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8371367&dopt=Abstract&itool=iconobstr
11. Caralps A, Lloveras J, Masramon J, Andreu J, Brulles A, Gil-Vernet JM. Urinary calculi after renal transplantation *Lancet* 1977;1(8010):544. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=65637&dopt=Abstract&itool=iconobstr
12. Cho DK, Zackson DA, Cheigh J, Stubenbord WT, Stenzel KH. Urinary calculi in renal transplant recipients. *Transplantation* 1988;45(5):899-902. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3285534&dopt=Abstract&itool=iconobstr
13. Minon Cifuentes J, Garcia Tapia E, Garcia de la Pena E, Vela Navarrete R, Alda A, Plaza J, Alferez C. Percutaneous nephrolithotomy in transplanted kidney. *Urology* 1991;38(3):232-234. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1887537&dopt=Abstract&itool=iconobstr
14. Corry RJ, Kelley SE. Technique for lengthening the right renal vein of cadaver donor kidneys. *Am J Surg* 1978;135(6):867. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=352170&dopt=Abstract&itool=iconobstr
15. Duepre HJ, Fornara P, Lewejohann JC, Hoyer J, Bruch HP, Schiedeck TH. Laparoscopic treatment of lymphoceles in patients after renal transplantation. *Clin Transplant* 2001;15(6):375-379. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11737112&dopt=Abstract&itool=iconobstr
16. Francesca F, Felipetto R, Mosca F, Boggi U, Rizzo G, Puccini R. Percutaneous nephrolithotomy of transplanted kidney. *J Endourol* 2002;16(4):225-227. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12042104&dopt=Abstract&itool=iconobstr
17. Fung LC, McLorie GA, Khoury AE, Churchill BM. Donor aortic cuff reduces the rate of anastomotic arterial stenosis in pediatric renal transplantation. *J Urol* 1995;154(2 Pt 2):909-913. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7609210&dopt=Abstract&itool=iconobstr
18. Furness PD 3rd, Houston JB, Gramsas SA, Karrer FM, Firlit CF, Koyle MA. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. *J Urol* 2001;166(3):1042-1045. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11490294&dopt=Abstract&itool=iconobstr
19. Gallentine ML, Wright FH Jr. Ligation of the native ureter in renal transplantation. *J Urol* 2002; 167(1): 29-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11743268&dopt=Abstract&itool=iconobstr
20. George P, Tan HP, Beebe H, Ratner LE. Successful renal transplantation after endovascular bifurcated stent graft repair of an abdominal aortic aneurysm. *Transplantation* 2001;72(3):533-534. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502990&dopt=Abstract&itool=iconobstr
21. Gittes RF, Waters WB. Sexual impotence: the overlooked complication of a second renal transplant. *J Urol* 1979;121(6):719-720. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=379364&dopt=Abstract&itool=iconobstr
22. Gregoir W. The Lich Gregoir operation. In: Eckstein HB. (ed.) *Surgical pediatric urology*. Philadelphia: WB Saunders, 1977, pp. 46, 265-267.
23. Gutierrez-Calzada JL, Ramos-Titos J, Gonzalez-Bonilla JA, Garcia-Vaquero AS, Martin-Morales A, Burgos-Rodriguez R. Caliceal fistula formation following renal transplantation: management with partial nephrectomy and ureteral replacement. *J Urol* 1995; 153(3 Pt 1):612-614. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7861495&dopt=Abstract&itool=iconobstr
24. Hricko GM, Birtch AG, Bennett AH, Wilson RE. Factors responsible of urinary fistula in the renal transplant recipient. *Ann Surg* 1973;178(5):609-615. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4583946&dopt=Abstract&itool=iconobstr
25. Hulbert JC, Reddy P, Young AT, Hunter DW, Castaneda-Zuniga W, Amplatz K, Lange PH. The percutaneous removal of calculi from transplanted kidneys. *J Urol* 1985;134(2):324-326. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3894698&dopt=Abstract&itool=iconobstr
26. Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. Kidney transplantation in young children: should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 2001; 16(12):941-945. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11793077&dopt=Abstract&itool=iconobstr
27. Humar A, Ramcharan T, Denny R, Gillingham KJ, Payne WD, Matas AJ. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? *Transplantation* 2001;72(12): 1920-1923. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11773889&dopt=Abstract&itool=iconobstr
28. Jones JW, Hunter DW, Matas AJ. Percutaneous treatment of ureteral strictures after renal transplantation. *Transplantation* 1993;55(5):1193-1195. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8497901&dopt=Abstract&itool=iconobstr
29. Kinnaert P, Hall M, Janssen F, Vereestraeten P, Toussaint C, Van Geertruyden J. Ureteral stenosis after kidney transplantation: true incidence and long-term follow-up after surgical correction. *J Urol* 1985; 133(1):17-20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3880584&dopt=Abstract&itool=iconobstr
30. Lu HF, Shekarriz B, Stoller ML. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management *Urology* 2002;59(1):25-27. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11796274&dopt=Abstract&itool=iconobstr
31. Mastrosimone S, Pignata G, Maresca MC, Calconi G, Rabassini A, Butini R, Fandella A, Di Falco G, Chiara G, Caldato C, et al. Clinical significance of vesicoureteral reflux after kidney. *Clin Nephrol* 1993;40(1):38-45. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8358874&dopt=Abstract&itool=iconobstr
32. Nghiem DD, Goldman MH, Mendez GP, Lee HM. Significance of vesicoureteral reflux in renal transplantation. *Urology* 1981;18(6):542-545. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7032035&dopt=Abstract&itool=iconobstr
33. Nicita G, Villari D, Marzocco M, Li Marzi V, Trippitelli A, Santoro G. Endoluminal stent placement after percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of post-transplant renal artery stenosis. *J Urol* 1998;159(1):34-37. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400431&dopt=Abstract&itool=iconobstr
34. Nicol DL, P'Ng K, Hardie DR, Wall DR, Hardie IR. Routine use of indwelling ureteral stents in renal transplantation. *J Urol* 1993;150(5 Pt 1):1375-1379. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8411403&dopt=Abstract&itool=iconobstr
35. Oesterwitz H, Strobel V, Scholz D, Mebel M. Extracorporeal microsurgical repair of injured multiple donor kidney arteries prior to cadaveric allotransplantation. *Eur Urol* 1985;11(2):100-105. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3891354&dopt=Abstract&itool=iconobstr
36. Ohi DA, Konnak JW, Campbell DA, Dafoe DC, Merion RM, Turcotte JG. Extravesical ureteroneocystostomy in renal transplantation. *J Urol* 1988;139(3): 499-502. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3278129&dopt=Abstract
37. Oosterhof GO, Hoitsma AJ, Debruyne FM. Antegrade percutaneous dilation of ureteral strictures after kidney transplantation. *Transpl Int* 1989; 2(1): 36-39. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2669803&dopt=Abstract&itool=iconobstr
38. Pampaloni F, Sanchez LJ, Bencini L, Taddei G. Simultaneous aortoiliac reconstruction and renal transplantation: is it safe? *Chir Ital* 2002;54(1):115-120. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11942002&dopt=Abstract&itool=iconobstr
39. Prompt CA, Manfro RC, Ilha De O, Koff WJ. Caliceal-cutaneous fistula in renal transplantation: successful conservative management. *J Urol* 1990; 143(3):580-581. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2304175&dopt=Abstract&itool=iconobstr
40. Ratner LE, Bender JS. A novel approach to the drainage of loculated perirenal allograft lymphoceles. Dual scope laparoscopy. *Transplantation* 1994;58(8): 961-964. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7940746&dopt=Abstract&itool=iconobstr
41. Salvatierra O Jr, Olcott C 4th, Amend WJ Jr, Cochrum KC, Freduska NJ. Urological complications of renal transplantation can be prevented or controlled. *J Urol* 1977;117(4):421-424. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=321807&dopt=Abstract&itool=iconobstr
42. Stroom SB, Novick AC, Steinmuller DR, Zelch MG, Risius B, Geisinger MA. Long-term efficacy of ureteral dilation for transplant ureteral stenosis. *J Urol* 1988;140(1):32-35.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3288774&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 43. Thrasher JB, Temple DR, Spees EK. Extravesical versus Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy: a comparison of urological complications in 320 renal transplants. *J Urol* 1990;144(5):1105-1109.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2231880&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 44. Tie ML, Rao MM, Russell C, Burapa K. Transperitoneal guide-wire or drainage catheter placement for guidance of laparoscopic marsupialization of lymphocoeles post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(5):1038-1041.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11328913&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 45. Waltke EA, Adams MB, Kauffman HM Jr, Sampson D, Hodgson NB, Lawson RK. Prospective randomized comparison of urologic complications in end-to-side versus Politano-Leadbetter ureteroneocystostomy in 131 human cadaver renal transplant. *J Urol* 1982;128(6):1170-1172.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6759687&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 46. Witzel O. Extra-peritoneale ureterocystostomie nut schragkanalbildung. *Zentralbl Gynaek* 1896;20:289-293.

4.2 Transplantace ledviny u pacientů s abnormálními močovými cestami

Doporučení (úroveň důkazu: C)

1. Technika implantace močovodu transplantované ledviny užívaná u pacientů s augmentovaným močovým měchýřem nebo vytvořeným konduitem je stejná jako u vlastních močovodů pacienta např. po cystektomii, u pacientů s karcinomem močového měchýře (Bricker, Wallace). Při augmentaci močového měchýře nebo při vytváření kontinentního rezervoáru jsou močovody implantovány pomocí tunelové techniky (Goodwin-Hohenfellner) nebo extravezikálně pomocí Lich-Gregoirovy, Matthise-novy nebo Leadbetterovy metody (tento přístup je upřednostňován u většiny pacientů) [1,2].
2. Při ureterocystoplastice je možné provedení uretero-ureterostomie pomocí jednoho z pacientových močovodů [1].
3. U pacientů s kontinentním ileocekálním rezervoárem s ubmilikální stomatem nebo ileocystoplastikou/ileální neovezikou je nutné ledvinu transplantovat na kontralaterální levou stranu tak, aby transplantovaný močovod křížil dutinu břišní pod sigmoideem [2].

4.2.1 Literatura

1. Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. Renal transplantation in chil-

dren with severe lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 1999;161(1):240-245.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10037414&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 2. Riedmiller H, Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. *Transplantation* 2000;70(12):1713-1717.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11152102&dopt=Abstract&itool=iconabstr

5. PŘÍŘAZENÍ DÁRCE A PŘÍJEMCE

Doporučení (úroveň důkazu: A a B)

U všech potenciálních kandidátů na transplantaci ledviny je nutné stanovit krevní skupinu ABO a HLA-A, -B a -DR fenotypy.

Abychom předešli hyperakutní rejekci transplantátu, je nutné před každou transplantací ledviny provést křížovou zkoušku (cross-matching).

5.1 Přířazení příjemce na základě histokompatibilita (HLA)

Testování na shodu v systému HLA (histokompatibilita) hraje při transplantaci ledviny významnou roli [4].

Výsledek transplantace odpovídá počtu neshod v systému HLA. Tyto neshody mají za následek proliferaci a aktivaci CD4+ a CD8+ T-buněk příjemce s následnou aktivací tvorby aloprotilátek produkováných B-buňkami, což vede k buněčné a humorální rejekci graftu.

HLA antigeny vykazují značný polymorfismus [3]. HLA testování by mělo být zaměřeno zejména na HLA antigeny, které se podílejí na rejekci graftu po transplantaci. U všech potenciálních příjemců i dárců je nezbytné testovat následující fenotypy: HLA-A, HLA-B a HLA-DR. Ledviny z kadaverózních dárců je vhodné alokovat potenciálním dárcům s nejmenším počtem neshod v těchto HLA lokusech.

Stejný postup platí i pro transplantaci ledvin od žijících dárců, ačkoliv HLA-kompatibilita zde má méně významný dopad na výsledek než při transplantaci kadaverózních orgánů. Tento fakt může být způsoben tím, že při transplantaci orgánu od žijícího dárce lze další rizikové faktory pro rejekci graftu (např. dobu studené ischémie) minimalizovat.

5.1.1 Praktické aspekty testování HLA

- laboratoře, které zajišťují transplantačnímu centru HLA testování a křížovou zkoušku, musejí splňovat náročná kritéria (akreditační standardy) zaručující přesnost a spolehlivost výsledků
- buňky nutné pro testování HLA by měly pocházet z periferní krve dárce s vhodným antikoagulantem (např. kyselina ethylendiamintetraoctová – EDTA – nebo kyselina citrónová s dextrózou – ACD)
- testování je třeba provádět pomocí reagens umožňujících detekci všech běžně se vyskytujících antigenů v příslušném etniku
- technika typologie DNA se v současné době běžně užívá. Uvádění HLA antigenů by mělo odpovídat nejnovější WHO terminologii [5].

5.2 Křížová zkouška

Abychom zabránili hyperakutní rejekci T-buněk v transplantované ledvině, je nezbytné před každou transplantací provést křížovou zkoušku (cross-match). Křížová zkouška umožňuje detekci HLA-aloprotilátek v séru příjemce působících proti lymfocytům potenciálního dárce. Pro tyto účely se běžně užívá esej pro stanovení lymfocytotoxicity (detekce lymfocytotoxicity závislé na komplementu). Dále se provádí křížová zkouška na T- a B-buňky – křížová zkouška na B-buňky je senzitivnější na antigeny II. třídy (HLA-DR antigeny).

Je třeba si uvědomit možnost výskytu falešně pozitivních výsledků křížové zkoušky, zejména u pacientů s autoimunitním onemocněním, u nichž jsou často přítomny cirkulující auto-antigen protilátky IgM třídy. Tyto protilátky se nepodílejí na akutní rejekci, ve většině případů se jedná o non-HLA protilátky. Deaktivace IgM protilátek pomocí aplikace dithiothreitolu (DTT) a inkubací při 37 °C může minimalizovat výskyt falešně pozitivních výsledků křížové zkoušky.

Pro potvrzení pozitivních výsledků křížové zkoušky lze užít flow cytometrii. Tento postup je vhodný zejména u příjemců s vysokým rizikem akutní rejekce, jako jsou děti a pacienti s preexistujícími protilátkami [1].

5.3 Preexistující specifické protilátky proti HLA

U pacientů s transplantátem je nutné každé 3 měsíce pravidelně kontrolovat cirkulující hladinu anti-HLA protilátek [2]. Ke vzniku preexistujících HLA-protilátek mohlo u potenciálního příjemce dojít při krevní transfuzi, dřívější transplantaci orgánu nebo v průběhu těhotenství. Výsledná hodnota testování HLA-protilátek v séru příjemce se vyjadřuje jako panel reaktivních protilátek (v procentech – % PRA) a jako HLA specifita, proti níž reagují.

Při standardním CDC testu (lymfotoxická závislá na komplementu) se obvykle užívá panel lymfocytů pokrývajících většinu nejčastějších HLA-alel v dárcovské populaci. Běžně užívaný cytotoxický test je málo senzitivní na detekci anti-HLA protilátek II. třídy. „Noncomplement“ protilátky (např. IgG2) nejsou při tomto testu detekovány vůbec. Pro testování HLA-protilátek byly tedy vyvinuty specifitější a senzitivnější testy (např. flow cytometrie a metody založené na enzymové imunoanalýze s enzymem vázaným na imunoabsorbent – metody ELISA).

U vysoce senzitivních pacientů (PRA > 80 %) na čekací listině je nezbytné provést pečlivou analýzu HLA protilátek, která umožní výběr vhodného schématu HLA u potenciálního dárce (odpovídající antigeny a přijatelné neshody) zajišťujícího negativní výsledek křížové zkoušky.

5.4 Alokace na základě systému krevních skupin ABO

Shoda na základě systému rozlišení antigenů krevních skupin ABO má při transplantaci ledviny nesmírný význam. Vzhledem k tomu, že ABO antigeny se chovají jako silné transplantační antigeny (tj. exprese v renálním vaskulárním endotelu), nesmí dojít k neshodě systému ABO, která způsobuje časnou hyperakutní rejekce.

Ledviny potenciálních dárců s krevní skupinou O lze teoreticky (navzdory zvýšenému riziku vzniku hemolytického onemocnění, které je vyvoláno B-buňkami dárce) transplantovat také pacientům s krevní skupinou A, B nebo AB. Abychom však zabránili zvětšujícímu se nepoměru mezi poptávkou a nabídkou kadaveróz-

ních orgánů u příjemců s krevní skupinou O, je nezbytné zjistit ABO identitu.

Při transplantaci orgánů od žijících dárců je ABO kompatibilita stejně přijatelná jako ABO identita.

5.5 Virové onemocnění

Doporučení (úroveň důkazu: B a C)

Testování na přítomnost CMV infekce je nezbytné ke stanovení rizika vznikajícího CMV onemocnění u příjemce a navržení profylaktické léčby.

5.5.1 Cytomegalovirus (CMV)

CMV infekce představuje nejčastější virovou infekci vyskytující se u pacientů po transplantaci ledviny. Toto onemocnění může mít závažný klinický vliv na morbiditu pacienta a mortalitu a přežití graftu. Mezi CMV infekcí a příhodou akutní rejekce byla prokázána zcela zřejmá souvislost.

Před transplantací je nutné jak u dárce, tak u příjemce zhodnotit pomocí testu na protilátky IgG ELISA stav CMV infekce, což umožní stanovit riziko CMV u příjemce a v případě nutnosti navrhnout profylaktickou léčbu.

Příjemce s negativními protilátkami IgG CMV, kterému je transplantována ledvina od CMV pozitivního dárce, má velmi vysoké riziko vzniku primární CMV infekce, která je obvykle detekována 4–5 týdnů po transplantaci. U těchto příjemců tedy doporučujeme vhodnou profylaxi pomocí gangcykloviru.

U příjemců s pozitivními CMV protilátkami může dojít následkem reaktivace latentní virové infekce nebo nového kmene CMV ke vzniku sekundární CMV infekce.

5.5.2 Hepatitida typu B (HBV) a typu C (HCV)

Potenciální dárce s povrchovým antigenem hepatitidy B (HBsAg) musí být vyloučeni. Příjemci transplantátu s pozitivní HBsAg infekcí musí být velmi pečlivě monitorováni (testování funkce jater a měření replikace viru HBV DNA).

Pacienti s pozitivním testem hepatitidy C by měli být po transplantaci pečlivě monitorováni (pravidelné monitorování replikace viru HCV RNA a jaterních enzymů).

Snížení imunosuprese (pokud je to možné) má u těchto pacientů pozitivní dopad na dlouhodobou funkci jater. Vzhledem k obávám týkajícím se dlouhodobé morbidity a mortality zůstává otázkou transplantace HCV pozitivních orgánů HCV pozitivním příjemcům stále předmětem diskuze.

5.6 Literatura

1. EBP (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ transplantation (ESO). European best practice guidelines for renal transplantation (Part 1). *Neprol Dial Transplant* 2000; 15(Suppl 7):1-85.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11286185&dopt=Abstract&itool=iconfft
2. Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen PA, Lundin PA, Murphy KJ. The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(1):1-34.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7579061&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
3. Krensky AM, Clayberger C. Transplantation immunology. *Pediatr Clin North Am* 1994;41(4):819-839.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8047371&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Opelz G, Wujciak T, Dohler B. Is HLA matching worth the effort? Collaborative Transplant Study. *Transplant Proc* 1999;31(1-2):717-720.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10083307&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
5. Robinson J, Marsh SG. The IMGT/HLA sequence database. *Rev Immunogenet* 2000;2(4):518-531.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12361093&dopt=Abstract&itool=iconabstr

6. IMUNOSUPRESE PO TRANSPLANTACI LEDVINY

Doporučení

1. Profylaxe imunosupresivy by měla být indikována na dobu neurčitou, ačkoliv protokol může vyžadovat (a často vyžaduje) určitou úpravu z důvodu změny jednotlivých složek. Pacienti by měli být před transplantací důkladně informováni o nezbytnosti compliance a účinku zvoleného režimu imunosuprese s ohledem na přežití graftu a riziko pro pacienta. Dále je nutné všechny pacienty informovat o riziku infekce, vzniku kardiovaskulárního nebo maligního onemocnění, jejichž incidence se při aplikaci současných imunosupresivních preparátů zvyšuje.

2. Počáteční udržovací profylaxe na bázi cyklosporinu nebo tacrolimu představuje v současné době (alespoň do uvedení dlouhodobých výsledků novějších preparátů) nejlepší možnost. Abychom předešli nedostatečné imunopresi (zvýšené riziko rejekce) nebo vyšší koncentraci preparátu v krvi zvyšující riziko výskytu chronických vedlejších výsledků, zejména nefrotoxicity, je nutné při aplikaci obou výše uvedených preparátů monitorovat jejich hladiny v krvi.
3. Nemáme k dispozici žádné přesvědčivé důkazy, že je možné aplikaci steroidů v rámci makrolidové imunoprese bezpečně vysadit; u pacientů, u nichž nedošlo k akutní rejekci však lze jejich aplikaci po 6 měsících bezpečně ukončit. Mykofenolát mofetil vzhledem k lepší účinnosti, přijatelnému terapeutickému indexu a hlavně tím, že není nefrotoxicý, prakticky nahradil azathioprin. Ve vhodných případech lze u pacientů užívajících MMF a cyklosporin snížit dávkování cyklosporinu i prednisolonu nebo vysadit steroidy. U pacientů užívajících MMF je nutné pravidelně monitorovat funkci kostní dřeně.
4. Dopusud nemáme k dispozici dlouhodobé údaje týkající se přežití pacienta a graftu u pacientů užívajících tacrolimus plus MMF, které by nám umožnily posoudit bezpečnost a účinnost této léčby z hlediska dlouhodobého přežití graftu. Účinnost sirolimu, jehož aplikace snižuje výskyt časně rejekce, byla hodnocena v prospektivních kontrolovaných studiích po dobu déle než tři roky. Dostupnost pěti poměrně bezpečných a účinných preparátů však významně zvyšuje schopnost lékaře navrhnout pacientovi režim přesně „na míru“ podle jeho individuálních potřeb.
5. Užívání polyklonálních nebo monoklonálních anti-T-buněčných biologických indukčních terapií je spojeno s určitým rizikem, zejména u pacientů, kteří nejsou přirozeně imunní vůči EBV nebo CMV. Tato terapie by neměla být rutinně indikována u pacientů s nízkým rizikem, kteří podstoupili první transplantaci. Před zahájením indukční tera-

pie je nezbytné pacienta upozornit na rizika vzniku virového onemocnění a karcinomu.

6. Lidské protilátky s vysokou afinitou nebo chimerické monoklonální protilátky (daclizumab, basiliximab) představují nákladnou léčbu, ale mohou být bezpečně indikovány v rámci indukční léčby spolu s makrolidovými imunopresivami. Aplikace těchto preparátů pravděpodobně sníží frekvenci časně rejekce.

6.1 Úvod

Základní princip účinné imunoprese spočívá v dosažení „rovnováhy přežití“ – tj. úkolem lékaře je zvolit dostatečnou dávku preparátu, který potlačí rejekci transplantátu, aniž by přitom ohrozil zdraví a život příjemce.

Lepší porozumění mechanismům, které se podílejí na imunitní rejekci, umožnilo vyvinout modernější a bezpečnější imunopresiva, jejichž účinek spočívá přímo v potlačení aktivity senzitivovaných lymfocytů zacílené proti transplantátu. Před zavedením moderních preparátů však byla situace odlišná. Do roku 1962 docházelo po transplantaci k rejekci transplantovaných alograftů buď okamžitě, nebo v průběhu 6 měsíců, a to navzdory aplikaci vysokých dávek neselektivních imunopresiv, jako jsou například vysoké dávky steroidů, ozařování celého organismu nebo drenáž hrudního ductu. V letech 1962–1982 byla zavedena léčba azathioprinem (Imuran) a prednisolonem, představující středně účinnou a levnou léčbu, která vedla u kadaverózních transplantátů k 60% přežití graftu během 1 roku.

Tato léčba však byla spojena s vysokým rizikem krvácení, sepse a metabolických poruch. Objev cyklosporinu A – inhibitoru T-buněk, který nepotlačoval kostní dřeň – zahájil novou éru bezpečnější a účinnější imunoprese pro příjemce transplantátu. Dvě pilotní studie provedené v letech 1979–1983 poskytly jednoznačné důkazy o tom, že imunoprese založená na aplikaci cyklosporinu umožňuje signifikantně lepší přežití graftu po 3 letech než imunoprese založená na aplikaci azathioprinu. Co je však důležitě-

jší, imunoprese založená na aplikaci cyklosporinu má lepší terapeutický index, protože umožňuje snížit dávku prednisolonu, a tak zabránit toxicitě kostní dřeně. Aplikace cyklosporinu a dalšího běžně užívaného makrolidu a inhibitoru kalcineurinu, tacrolimu, je spojena s výskytem závažných vedlejších účinků, které představují riziko jak pro transplantát, tak pro jeho příjemce. U většiny pacientů má cyklosporin nefrotoxické účinky a jeho dlouhodobá aplikace může vést k chronické nefropatii alograftu. Dále může způsobovat hypercholesterolemii, hypertenzi, hypertrofii dásní, hirsutismus a akné. Tacrolimus je silnější imunopresivum, jeho aplikace je však spojena se vznikem diabetu, neurologických poruch a poruch rovnováhy elektrolytů a s nefrotoxicitou (ačkoliv méně než cyklosporin). Většina lékařů v letech 1983–1995 přesto nadšeně uvítala cyklosporin vzhledem k jeho lepší účinnosti a absenci toxicity kostní dřeně. Důsledkem tohoto „cyklosporinového období“ bylo ukázkové zlepšení přežití transplantátu při transplantaci ledviny a následně také při transplantacích pankreatu, srdce, jater a plic.

Současné přístupy usilují o dosažení přežití graftu po dobu 10 let. Farmaceutické firmy se pokoušejí vyvinout non-nefrotoxicke, ale přesto silné selektivní imunopresivum, které by mohlo být indikováno u pacientů po transplantaci. Mezi nováčky na trhu patří mykofenolát mofetil (MMF) – CellCept. Jedná se o „zkonstruovaný“ preparát, vytvořený na základě kyseliny mykofenolové – agens užívaném v sedmdesátých letech při léčbě revmatické artritidy. Jeho účinek spočívá v inhibici inosin monofosfát dehydrogenázy, a následně tedy inhibici rychlosti syntézy guanosinu monofosfátu v de novo purinové dráze, na níž závisí funkce a proliferace lymfocytů. Tento preparát není nefrotoxicý, ve velké dávce (> 2 g denně) však způsobuje inhibici funkce kostní dřeně a až u 15 % pacientů může způsobovat průjem. Aplikace MMF v kombinaci s prednisolonem a cyklosporinem nebo tacrolimem umožnila snížit dávkování jednotlivých složek a přitom snížit míru rejekce graftu. Nový imunopresivní

preparát sirolimus (Rapamune) potlačuje proliferaci a diferenciaci lymfocytů. Dále inhibuje kalciové i nekalciové dráhy a blokuje signalizaci cytokinů na proliferaci T-buněk. Podobný účinek má sirolimus i na B-buňky. Bylo prokázáno, že v kombinaci s cyklosporinem lze sirolimus užít jako prevenci proti rejekci transplantátu, jeho aplikace je však v závislosti na velikosti dávky spojena s výskytem vedlejších účinků, jako jsou například trombocytopenie a hypercholesterolemie. O přežití graftu a pacienta při aplikaci těchto novějších preparátů máme k dispozici údaje prospektivních randomizovaných studií v délce trvání do tří let.

Při aplikaci cyklosporinu a tacrolimu byla prokázána dlouhodobá účinnost a bezpečnost. Sirolimus se užívá častěji, ale v Evropě nebyl doposud licencován pro běžné užívání.

Profylaktická imunosuprese byla v osmdesátých letech minulého století zejména v USA ve znamení zavedení „indukční“ terapie na bázi biologických agens, jako je například antithymocyt globulin (ATG). Výhoda těchto terapií spočívá v možnosti ukončit aplikaci cyklosporinu během deseti dnů poté, co dojde k obnově graftu od ischemického poškození, kdy po ukončení redukovaného cyklu byla zahájena terapie trojkombinací. Tato terapie obvykle zahrnovala aplikaci cyklosporinu, azathioprinu a prednisolonu, v poslední době bývá azathioprin nahrazen MMF. Indukční terapie je obvykle spojena s nižší mírou rejekce graftu, neexistují však žádné důkazy, které by u pacientů podstupujících indukční léčbu prokazovaly benefit s ohledem na dlouhodobé přežití graftu. Riziko vzniku pooperační virové infekce a karcinomu (potransplantační lymfoproliferativní onemocnění) je u pacientů s vyšším rizikem podstupujících indukční terapii vyšší než u pacientů, kteří indukční terapii nepodstoupili. Od roku 1997 bývá polyklonální (ATG) nebo monoklonální (OKT3) indukční terapie nahrazována monoklonálními protilátkami s vysokou afinitou anti-IL-2 receptoru (daclizumab a basiliximab). Tyto preparáty jsou indikovány v krátkém cyklu hned po transplantaci, jejich aplikace je bezpečná. Ran-

domizované kontrolované studie prokázaly, že snižují prevalenci akutní buněčné rejekce o přibližně 50 % [13,14].

6.2 Primární profylaxe imunosupresiv

6.2.1 Cyklosporin A

Moderní terapie jsou založeny na aplikaci cyklosporinu A v kombinaci s novějšími preparáty, jako je například MMF (místo azathioprinu). Většina lékařů stále považuje prednisolon za základní součást primární imunosuprese, ačkoliv je možné prednisolon vysadit.

Dvě prospektivní randomizované studie provedené na počátku osmdesátých let minulého století prokázaly, že terapie založená na aplikaci cyklosporinu umožňuje dosáhnout lepší doby přežití 3 roky po transplantaci. První, kanadská studie (Canadian Multicentre Trial Group, 1983), srovnávala cyklosporinovou terapii v kombinaci s terapií trojkombinací (s nebo bez indukční terapie ALG/ATG) se stejnou terapií bez aplikace cyklosporinu.

European Multi-Centre Trial Group v roce 1983 publikovala výsledky kontrolované randomizované studie testující účinnost cyklosporinové monoterapie versus terapie na bázi aplikace azathioprinu a prednisolonu. V obou studiích byly užity poměrně vysoké dávky (20 mg/den) cyklosporinu, aplikované ve formě Sandimmunu (kapsle obsahující cyklosporin ve formě prášku). Během prvních 5 let nebylo ani v jedné ze studií prováděno monitorování hladiny cyklosporinu v krvi. V obou studiích bylo zaznamenáno velmi vysoké procento vysazení cyklosporinu z důvodu toxicity (přibližně 80 % v obou studiích). Výsledky týkající se přežití pacientů v obou skupinách jsou uvedeny v tab. 7 [1,2].

Zlepšení míry přežití graftu, které bylo spočteno na základě „intention to treat“ (10 % po 3 letech v kanadské studii a 22 % po 3 letech v evropské studii), bez zvýšení mortality následkem aplikace cyklosporinu, bylo velmi povzbuzující. Křivky vyjadřující přežití graftu se však v obou studiích přibližně po deseti letech přibližují. Při zpětném hodnocení se zdá pravděpodobné, že většina pozdějších selhání transplantátu v experimentálních skupi-

nách byla zapříčiněna toxicitou cyklosporinu nebo příliš brzkým přesunutím pacientů z experimentální do kontrolní skupiny.

Cyklosporin A mikro-emulze (Neoral) má lepší farmakokinetický profil a zřejmě je pro pacienty přijatelnější. Co je však důležitější, oblast pod absorpční křivkou byla vyšší u Neoralu než u Sandimmunu, což umožnilo snížení dávky cyklosporinu bez omezení jeho účinnosti. Toto zjištění bylo potvrzeno v randomizované kontrolované studii z roku 1997 [3]. Bylo prokázáno, že aplikace Neoralu je spojena se snížením míry rejekce jeden rok po transplantaci – 34% míra při aplikaci Neoralu a 47% míra při aplikaci Sandimmunu [4].

6.2.2 Tacrolimus

Na počátku devadesátých let se tacrolimus stal hlavním konkurentem cyklosporinu A. Jedná se o inhibitor kalcineurinu (stejně jako cyklosporin A), aplikace tohoto preparátu je tedy taktéž spojena s nefrotoxicitou, ačkoliv méně často než aplikace cyklosporinu. Při aplikaci obou preparátů je tedy nutné monitorovat jejich hladinu v krvi, abychom předešli předávkování, které způsobuje nefrotoxicitu, anebo naopak aplikaci nedostatečné dávky, která může způsobit rejekci graftu. Aplikace tacrolimu a cyklosporinu byla srovnávána v prospektivních randomizovaných studiích (viz tab. 7) [5,6]. Pirsch et al [5], kteří ve své studii užili cyklosporin ve formě Sandimmunu, zaznamenali v obou skupinách prakticky srovnatelnou míru přežití graftu i přežití pacienta po třech letech. Aplikace tacrolimu je však spojena s 20% prevalencí diabetu ve srovnání s 4% prevalencí při aplikaci cyklosporinu.

Údaje této studie týkající se 5leté doby přežití [15] (intention-to-treat analysis) prokazují ve všech větvích studie přetrvávající srovnatelné výsledky přežití graftu a pacienta. Incidence selhání byla signifikantně nižší ve skupině pacientů užívajících tacrolimus (43,8 %) než ve skupině pacientů užívajících cyklosporin (56,3 %, $p = 0,008$). Zkřížení mezi jednotlivými větvemi studie týkající se rejekce graftu nebo výskytu vedlejších účinků bylo signifikantně vyšší u pacientů randomizo-

Tab. 7. Randomizované kontrolované studie aplikace cyklosporinu A.

Odkaz	Režim EXP	Kontrolní skupina	n	EXP	ACR kontrolní skupina	Přežití graftu EXP	Kontrolní skupina	Přežití pacienta EXP	Kontrolní skupina	Komplikace
1 Kanadská multicentrická studie 1983	CyA 20 mg/kg/den a Imuran & steroidy	Imuran & steroidy	103/110			*69 % (3 roky)	58 %	90 %	86 %	Vyšší hladina kreatininu v EXP skupině
2 Evropská multicentrická studie 1983	CyA 20 mg monoterapie	Imuran & steroidy	117/115			*67 % (3 roky)	49 %	90 %	83 %	Vyšší hladina kreatininu v EXP skupině
5 Pirsch et al 1997	Tacrolimus + Imuran + steroidy	CyA & Im & Pred	205/207	*31 %	46 %	91 % (3 roky)	88 %	96 %	97 %	Aplikace Tacrolimu s 20% výskytem diabetu
6 Mayer et al 1997	Tac & Im & Pred	CyA & Im & Pred	303/145	*26 %	46 %	82 % (3 roky)	86 %	93 %	96 %	
7 Morris-Stiff et al 1998	CyA Neoral & Im & Pred	Tac & Im & Pred	40/40	33 %	40 %	-	-	-	-	

*P < 0,05; ACR = akutní buněčná rejekce; CyA = cyklosporin; EXP = experimentální; Im = Imuran; Pred = prednison

vaných k aplikaci cyklosporinu (27,5 %) než u pacientů užívajících tacrolimus (9,3 %, p < 0,001). Celkové přežití graftu po pěti letech bylo ve všech skupinách stejné, ačkoliv u pacientů randomizovaných k aplikaci cyklosporinu byl častější výskyt hypercholesterolemie a zvýšení hladiny kreatininu > 150 umol/l (17,4 % a 62,0 %) ve srovnání se skupinou pacientů užívajících tacrolimus (4,7 %, p = 0,0008 a 40,4 %, p = 0,0017).

Ve druhé komparativní studii testující účinek tacrolimu vs. cyklosporin [6] autoři také zvolili cyklosporin ve formě Sandimunu. Mayer et al [6] zaznamenali u pacientů randomizovaných k aplikaci tacrolimu snížení incidence rejekce transplantátu, míra přežití graftu a pacienta byla v obou skupinách srovnatelná. V nedávné době provedená studie srovnávala účinnost cyklosporinu ve formě emulze (Neoral), který představuje v současné době obecně dostupnou for-

mu cyklosporinu, a tacrolimu [7], výsledky jsou uvedeny v tab. 7. Tato malá studie provedená pouze v jednom centru prokázala, že účinnost cyklosporinu Neoralu je minimálně s ohledem na zlepšení míry rejekce po jednom roce srovnatelná s účinkem tacrolimu.

6.2.3 Mykofenolát mofetil

V několika velkých, multicentrických, randomizovaných, prospektivních a kontrolovaných studiích bylo jasně prokázáno, že MMF snižuje incidenci akutní rejekce po transplantaci, která byla prokázána pomocí biopsie [8–11]. Evropská studie [8] testovala aplikaci 2 g/den a 3 g/den MMF v kombinaci s cyklosporinem a steroidy. MMF v obou dávkách významně snížila míru rejekce graftu po jednom roce (17 % při aplikaci 2 g, 14 % při aplikaci 3 g MMF versus 46 % v placebo skupině).

Americká studie [9] zaznamenala podobné výsledky. Tato studie také testova-

vala aplikaci 2 g a 3 g/den MMF v kombinaci s cyklosporinem a steroidy a ATG indukční terapii versus cyklosporin, prednison a azathioprin.

Po třech letech se však v evropské studii míry přežití graftu a přežití pacientů mezi jednotlivými třemi skupinami významně nelišily.

V „Tricontinental“ studii [10], v níž byl azathioprin nahrazen 2 g a 3 g/den MMF v kombinaci s cyklosporinem a prednisonem ve všech třech skupinách, byla incidence akutní rejekce 20 % při aplikaci 2 g MMF a 16 % při aplikaci 3 g MMF versus 35 % u kontrolní skupiny (azathioprin). Srovnání incidence akutní rejekce v placebo skupině v evropské studii [8] vs. skupině užívající azathioprin v „Tricontinental“ studii [10] neprokázalo žádný významný rozdíl. Vzhledem k tomu, že obě skupiny pacientů užívaly cyklosporin i steroidy a selekční kritéria byla shodná, lze vyvodit závěr, že terapie založená na aplikaci

Imuranu ztratila v moderní imunosupresivní terapii své tradiční místo. V mnoha centrech se MMF v současné době užívá v rámci léčby první nebo druhé volby místo azathioprinu. Aplikace azathioprinu je v současné době indikována pouze u pacientů, kteří nesnesou MMF.

V retrospektivní studii z USA zahrnující 66 000 pacientů bylo srovnáváno přežití graftu po 4 letech u skupiny pacientů užívajících azathioprin vs. MMF. Bylo zjištěno, že ve srovnání s azathioprinem MMF snižuje míru chronické rejekce graftu o 27 %, tento účinek nijak nesouvisel se snížením akutní buněčné rejekce u pacientů s MMF [12]. Míra přežití pacientů byla v obou skupinách stejná [12].

V nedávné době publikované údaje nasvědčují tomu, že aplikace MMF v kombinaci s cyklosporinem (s nebo bez prednisolonu) umožňuje snížit dávku makrolidu, nebo jej úplně vysadit [16]. Multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná studie zahrnující 187 pacientů s transplantovanou ledvinou, kteří byli léčeni pomocí terapie trojkombinací (cyklosporin, 2 g/den MMF a steroidy) srovnávala clearanci kreatininu, míru rejekce a hladinu cholesterolu v séru 6 měsíců po vysazení cyklosporinu v experimentální skupině. Po ukončení aplikace cyklosporinu došlo u osmi pacientů k mírné a u jednoho pacienta k vážné rejekci (ve všech případech bylo možné rejekci zvrátit) ve srovnání s dvěma případy rejekce v kontrolní skupině ($p = 0,03$). Po vyloučení případů rejekce byla u pacientů, kteří vysadili cyklosporin, zaznamenána vyšší průměrná clearance kreatininu ($+7,5$ ml/min, $p = 0,02$). V „intention-to-treat“ populaci bylo vysazení cyklosporinu spojeno s nižší hladinou celkového cholesterolu v séru a lipoproteinu nízké density ($p = 0,015$). Musíme doufat, že terapie umožňující snížení aplikace makrolidu povedou ke snížení výskytu chronické nefropatie graftu.

6.2.4 Sirolimus

FDA schválila sirolimus pro klinickou aplikaci v roce 1999, v Evropě byl tento preparát schválen jako doplněk k cyklosporinové terapii v roce 2002. Bylo prokázáno, že tento non-nefrotoxický, reak-

tivní anti-proliferativní preparát má stejný účinek jako cyklosporin a má synergický efekt. Aplikace sirolimu je spojena s výskytem reverzibilní trombocytopenie a hypercholesterolemie, jejichž výskyt závisí na velikosti dávky [17]. První velká, multicentrická, randomizovaná a kontrolovaná studie srovnávající účinnost sirolimu (Rapamune) a azathioprinu u pacientů po transplantaci ledviny, kteří byli léčeni pomocí cyklosporinu, prokázala následující výsledky [18]: Ačkoliv léčba vedla ke snížení frekvence a závažnosti rejekce, u pacientů užívajících azathioprin byla po jednom roce zaznamenána lepší renální funkce. Tento účinek nijak nesouvisel s hladinou cyklosporinu v krvi. Menší randomizovaná kontrolovaná studie testující účinnost sirolimu vs. cyklosporinu v rámci primární suprese (pacienti ve všech skupinách užívali azathioprin a steroidy) prokázala v obou skupinách srovnatelnou míru rejekce, ve skupině pacientů užívajících sirolimus však byla po jednom roce zaznamenána lepší renální funkce [19]. Podobná studie [20] srovnávala účinnost sirolimu a cyklosporinu u pacientů užívajících také MMF. Míra rejekce byla v obou skupinách srovnatelná, ve skupině pacientů užívajících sirolimus byla zaznamenána signifikantně nižší hladina kreatininu v séru.

Velká mezinárodní randomizovaná kontrolovaná studie [17] testovala účinnost a bezpečnost vysazení cyklosporinu po 3 měsících udržovacího režimu cyklosporin + sirolimus ve srovnání se stejným režimem bez vysazení cyklosporinu. Ačkoliv po vysazení cyklosporinu se signifikantně zvýšila frekvence rejekce (9,8 % vs. 4,2 %, $p = 0,035$), bylo v této skupině pozorováno zlepšení renální funkce a krevního tlaku, v kontrolní skupině byla zaznamenána vyšší incidence virové infekce. Malá randomizovaná kontrolní studie provedená v jediném centru [21] prokázala, že primární imunosuprese založená na aplikaci kombinace basilixmabu, MMF a sirolimu dosahuje podobných výsledků jako terapie založená na aplikaci cyklosporinu. Ve všech těchto kontrolovaných studiích byla v obou skupinách (cyklosporin i sirolimus) zaznamenána jeden rok po transplantaci srovnatelná

míra přežití graftu, mortality a infekce. U pacientů užívajících sirolimus nemáme doposud k dispozici dlouhodobé výsledky sledování. Ačkoliv jeho účinnost v rámci prevence časně rejekce je působivá, není zatím zřejmé, zda dlouhodobá aplikace sirolimu povede ke snížení CAR.

6.3 Literatura

1. Canadian Multi-Centre Trial Group. A randomised clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309(14):809-815. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6350878&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. European Multi-Centre Trial Group. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multi-centre trial. *Lancet* 1983;2(8357):986-989. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6138592&dopt=Abstract&itool=iconabstr
3. Pescovitz MD, Barone G, Choc MG Jr, Hricik DE, Hwang DS, Jin JH, Klein JB, Marsh CL, Min DI, Pollak R, Pruett TL, Stinson JB, Thompson JS, Vasquez E, Waid T, Wombolt DG, Wong RL. Safety and tolerability of cyclosporine micro-emulsion versus cyclosporine: two-year data in primary renal allograft recipients: a report of the Neoral Study Group. *Transplantation* 1997;63(5):778-780. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9075853&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Pollard SG, Lear PA, Ready AR, Moore RH, Johnson RW. Comparison of micro-emulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. The UK Neoral Renal Study Group. *Transplantation*;1999;68(9):1325-1331. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10573071&dopt=Abstract&itool=iconabstr
5. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63(7):977-983. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9112351&dopt=Abstract&itool=iconabstr
6. Mayer AD, Dmitrevski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, Eigler FW, Heemann U, Pichlmayr R, Behrend M, Vanrenterghem Y, Donck J, van Hooff J, Christiaans M, Morales JM, Andres A, Johnson RW, Short C, Buchholz B, Rehmer N, Land W, Schleibner S, Forsythe JL, Talbot D, Pohanka E, et al. Multicenter randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. *Transplantation* 1997;64(3):436-443. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9275110&dopt=Abstract&itool=iconabstr
7. Morris-Stiff G, Ostrowski K, Balaji V, Moore R, Darby C, Lord R, Jurewicz WA. Prospective randomised study comparing tacrolimus (Prograf) and cyclosporine (Neoral) as primary immunosuppression in cadaveric renal transplant at a single institution: interim report of the first 80 cases. *Transplant Int* 1998;11(Suppl 1):S334-S336. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9665010&dopt=Abstract&itool=iconabstr

8. The European Mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. Placebo controlled study of Mycophenolate Mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids to the prevention of acute rejection. *Lancet* 1995;345(8961):1321-1325.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7752752&dopt=Abstract&itool=iconabstr

9. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60(3):225-232.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7645033&dopt=Abstract&itool=iconabstr

10. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61:1029-1037.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8623181&dopt=Abstract&itool=iconabstr

11. The European Mycophenolate Mofetil Co-operative Study Group. Mycophenolate mofetil in renal transplantation: three-year results from the placebo-controlled trial. *Transplantation* 1999;68(3):391-396.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10459543&dopt=Abstract&itool=iconabstr

12. Ojo OA, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, Woolfe RA, Agodoa LY, Kaplan B. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000;69(11):2405-2409.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10868649&dopt=Abstract&itool=iconabstr

13. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(3):161-165.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9428817&dopt=Abstract&itool=iconabstr

14. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999;67(2):276-284.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10075594&dopt=Abstract&itool=iconabstr

15. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at 5 years. *Transplantation* 2002;73(5):775-782

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11907427&dopt=Abstract&itool=iconabstr

16. Abramowicz D, Manas D, Lao M, Vanrenterghem Y, Del Castillo D, Wijngaard P, Fung S; Cyclosporine Withdrawal Study Group. Cyclosporine withdrawal from a MMF-containing immunosuppressive regimen in stable kidney transplant recipients: a randomised controlled study. *Transplantation* 2002;74(12):1725-1734.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12499889&dopt=Abstract&itool=iconabstr

17. Johnson RW, Kreis H, Oberbauer Brattstrom C, Claesson K, Eris J. Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renal function and lower blood pressure. *Transplantation* 2001;72(5):777-786.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11571437&dopt=Abstract&itool=iconabstr

18. Kahan B. Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000; 356(9225):194-202.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10963197&dopt=Abstract&itool=iconabstr

19. Groth CG, Backman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, Lang P, Touraine JL, Claesson K, Campistol JM, Durand D, Wramner L, Brattstrom C, Charpentier B. Sirolimus (rapamycin)-based therapy in human renal transplantation: similar efficacy and different toxicity compared with cyclosporine. Sirolimus European Renal Transplant Study Group. *Transplantation* 1999;67(7):1036-1042.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10221490&dopt=Abstract&itool=iconabstr

20. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squiflet JP, Abramowicz D, Campistol JM, Morales JM, Grinyo JM, Mourad G, Berthoux FC, Brattstrom C, Lebranchu Y, Vialtel P. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69(7):1252-1260.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10798738&dopt=Abstract&itool=iconabstr

21. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, Savas K, Cook DJ, Novick AC. Kidney Transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomised trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002; 74(8):1070-1076.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12438948&dopt=Abstract&itool=iconabstr

7. KOMPLIKACE

7.1 Imunologické komplikace

Doporučení

1. Dárce a příjemce nesmí být v žádném případě ABO nekompatibilní.
2. U každého pacienta na čekací listině by měl být proveden profil PRA (panel reaktivních protilátek).

Ve státech, kde existuje program pro sdílení ledvin, by měl být PRA profil součástí detailů uvedených v charakteristice pacienta, což by usnadnilo rychlý přístup v případě, že by byl k dispozici potenciální dárce.

7.1.1 Úvod

Imunologická rejekce představuje nejčastější příčinu časně a pozdní dysfunkce transplantátu. V rychlosti a závažnosti příhod rejekce a odpovědi na léčbu existují velké rozdíly. Mezi hlavní faktory ovlivňující tyto proměnné patří senzitivizace na HLA měřená na základě PRA a anamnéza rejekce, stupeň neshody HLA systému (zejména u senzitivních pacientů) [1], nerespektování imunosupresivní terapie a některé virové infekce, např. CMV. Hlavní druhy imunologických reakcí zahrnují:

- hyperakutní rejekce (HAR): je vyvolána preexistujícími anti-HLA nebo anti-AB (krevní skupina) protilátkami. Tento typ

Tab. 8. Patologická klasifikace lézí vznikajících v alogenním transplantátu ledviny [3].

Kategorie imunologické rejekce

A. Hyperakutní rejekce (HAR)

B. Akutní rejekce alograftu

1. Prostřednictvím T-buněk (akutní buněčná rejekce, ACR):
 - a. tubulo-intersticiální (Banffův typ I)
 - b. endarteritida (Banffův typ II)
 - c. glomerulární (akutní glomerulopatie alograftu)
2. Prostřednictvím protilátek (akutní humorální rejekce)
 - a. kapilární (peritubulární +/- glomerulární)
 - b. arteriální (fibrinoidní nekróza, Banffův typ III)

C. Chronická rejekce alograftu (CAR humorální nebo neznámá patogeneze)

1. tubulo-intersticiální
2. vaskulární (chronická arteriopatie alograftu)
3. glomerulární (chronická glomerulopatie alograftu)

ACR = akutní buněčná rejekce; CAR = chronická rejekce alograftu

reakce se však v současné době vzhledem k respektování shody ABO mezi dárce a příjemcem a rutinnímu provádění křížové zkoušky mezi buňkami dárce a sérum příjemce vyskytuje pouze vzácně.

- akutní buněčná reakce (ACR): tento typ reakce se vyskytuje daleko častěji, přibližně ve 40–70 % případů. K ACR může dojít nejdříve 5 dní po operaci nebo v pozdějším intervalu, nejčastěji se však vyskytuje v průběhu prvních tří měsíců, přestože se může vyskytovat i později.
- chronická reakce (CAR): tato pomalá, progresivní destrukce graftu je způsobena fibrózou a arteriosklerózou, etiologie této poruchy nebyla doposud prokázána. Představuje patrně nejčastější příčinu selhání graftu, k němuž dojde 10 let po transplantaci. Chronická reakce postihuje až 25 % graftů [2].

Jak uvádíme dále, za zlatý standard v rámci diagnostiky ACR a CAR je považována biopsie transplantátu. Prognóza i léčba se stanovuje na základě jednotlivých kritérií, označovaných jako Banffova kritéria (tab. 8).

7.1.2 Hyperakutní reakce (HAR)

Tento typ reakce představuje nejdramatičtější a nejdestruktivnější imunologický útok na transplantát. Je vyvolán cirkulující komplement-fixační protilátkou IgG, která specificky reaguje proti nekompatibilnímu antigenu dárce, který napadá a likviduje vaskulární endotel.

K HAR dochází u většiny ABO nekompatibilních graftů následkem přítomnosti preexistujících IgM izoprotilátek proti antigenům krevních skupin. U transplantátů s odpovídající ABO skupinou je HAR zprostředkována antidárcovskými HLA IgG protilátkami.

7.1.2.1 Diagnostika

Hyperakutní reakce představuje vzácně se vyskytující komplikaci, k níž obvykle dochází během operace. Během několika minut nebo hodin vaskularizace se ledvina pokryje skvrnami, ztmavne a ochabne. Histologické vyšetření prokáže celkový infarkt transplantátu [4]. V průběhu jednoho týdne po transplantaci může dojít k opožděné HAR, která se projevuje anurií, horečkou a otokem transplantátu.

7.1.2.2 Léčba

Léčba hyperakutní reakce spočívá v provedení nefrektomie.

7.1.2.3 Prevence

Nejlepší prevencí vzniku HAR je vyvarování se transplantace ABO nekompatibilního transplantátu. U všech pacientů čekajících na transplantaci ledviny je nutné provést screening séra na přítomnost anti-HLA protilátek, které se vyskytují zejména po těhotenství, rejekci transplantátu a transfuzi krve. Po rejekci transplantátu v případě, že je graft odstraněn a imunosupresivní terapie ukončena, dochází ke zvýšení senzitivizace [5].

V národním programu pro transplantaci ledvin umožňuje identifikace specifity anti-HLA protilátek u vysoce senzitivních pacientů spolu s křížovou zkouškou detekovat u dárce přijatelné a nepřijatelné antigeny. Tuto informaci je nutné zdůraznit v rámci pacientovy charakteristiky v transplantáčnické databázi, čímž lze zabránit zbytečnému převozu ledvin k transplantaci příjemcům s vysokou senzitivitou protilátek.

7.2 Akutní reakce alograftu

Akutní reakce alograftu může být způsobena T-buňkami (akutní buněčná reakce, ACR) nebo protilátkami (akutní humorální reakce) – viz tab. 9.

Doporučení

1. Lékaři provádějící transplantaci si musí být neustále vědomi rizika akutní reakce, zejména v průběhu prvních šesti měsíců po transplantaci ledviny.
2. Během hospitalizace je nutné každý den odebrat vzorek krve a moči na vyšetření renálních funkcí a hematologické vyšetření, pacient by měl být pravidelně vyšetřován.
3. U každého pacienta, který trpí horečkou, citlivostí transplantátu a nižším výdejem moči, je nutné počítat s rizikem (vysoký index rizika) reakce.
4. Lékař by měl mít běžně k dispozici biopsii pod ultrazvukovou kontrolou. Patologické oddělení by mělo disponovat zkušenými patology, kteří jsou schopni stanovit přesnou diagnózu reakce nebo jiného typu dysfunkce transplantátu.
5. Personál a vybavení transplantáčnické jednotky by měly umožňovat okamžitou hospitalizaci pacienta s akutní rejekcí s cílem poskytnutí okamžité diagnostiky a léčby pacienta.
6. U pacientů s ACR je nutné pomocí CDC křížové zkoušky co nejdříve testovat potenciální přítomnost anti-HLA IgG protilátek reaktivních s graftem.
7. Všechna transplantáčnická centra provádějící transplantaci ledviny by měla mít k dispozici elektivní sérologický profil všech potenciálních a aktuálních příjemců na čekací listině, který umožní stanovit procento a specifitu PRA a jejich izotypů IgG nebo IgM.

Tab. 9. Akutní buněčná reakce (ACR) vyvolaná T-buňkami.

Tubulo-intersticiální reakce

- Mezi typické histologické nálezy patří infiltrace T-buňkami, mikrofégy a do menší míry neutrofilie.
- Přítomnost plazmocytů je spojena s horší prognózou [6].

Enderteritida typ II

- Histologické poranění kapilár transplantátu a malých intrarenálních cév se vyskytuje u 35–60 % pacientů s ACR [7].
- Tento histologický náleze je třeba odlišit od fibroidní nekrózy, která je typická spíše pro cyklosporinovou toxicitu.

Glomerulární léze

- Tyto léze se vyskytují u 7 % biopsií a představují neobvyklou formu reakce.
- Výskyt těchto lézí je v některých případech spojen s virovou infekcí (tj. HCV, CMV) [8].

8. Laboratoř by měla poskytovat 24hodinovou službu provádění křížové zkoušky u dárců/příjemců, poskytující operátrovi informaci týkající se výsledku CDC křížové zkoušky před transplantací kadaverózního orgánu (během 5 hodin).

7.2.1 Akutní rejekce vyvolaná prostřednictvím T-lymfocytů

7.2.1.1 Diagnostika

V průběhu několika měsíců po transplantaci (nejčastěji 7 dní až 3 měsíce) mohou pacienti pociťovat bolest v transplantátu. Během vyšetření je pacient v horečnatém stavu, graft může být zvětšený a citlivý.

U pacientů klesá objem moči, dále dochází ke snižování exkrece a clearance kreatininu. Pokles hladiny exkrece sodíku je doprovázen zvýšením hladiny kreatininu v séru. Dopplerovské ultrazvukové vyšetření ledviny může prokázat zvýšený rezistenční index, který souvisí se snížením diastolického průtoku („tight kidney“). Specifitu a senzitivitu tohoto testu jako neinvazivního indikátoru rejekce je nutné teprve posoudit.

Za zlatý standard při diagnostice ACR je považována biopsie transplantátu, nejlépe pod ultrazvukovou kontrolou pomocí automatického bioptického systému (např. tru-cut, bioptická pistole).

7.2.1.2 Léčba

Parenterální methylprednisolon (500 mg–1 g) se podává intravenózně ve formě tří pulzů denně.

Přítomnost anurie nebo prudké zvýšení kreatininu v séru indikuje rejekci refrakterní na aplikaci steroidů, která vyžaduje další tři dny aplikace pulzní methylprednisolonové terapie nebo aplikaci anti-T-buněčných biologických agens, jako je například ALG (anti-lymfocyt globulin) nebo OKT3 (anti-CD3 monoklonální protilátka). V případě aplikace biologických agens je třeba ukončit aplikaci dalších imunologických supresivních preparátů; pomocí každodenního monitorování T-buněk minimalizujeme dávku biologického agens.

7.2.2 Rejekce vyvolaná prostřednictvím protilátek (akutní humorální rejekce)

Tento typ rejekce lze rozdělit do dvou kategorií: kapilární nebo arteriální rejekce.

- kapilární (peritubulární +/- glomerulární): při pooperační humorální rejekci dochází ke vzniku protilátek proti antigenu endotelu dárce. Ve 20–25 % případů mohou být tyto protilátky detekovány v séru během rejekce [9]. Humorální rejekce bývá nedostatečně diagnostikována [10]. Při biopsii je detekován otok a krvácení s fokální nekrózou. Není překvapující, že prognóza je v tomto případě horší než u pacientů, u nichž se vyskytuje pouze ACR. Ve všech případech je při histologickém vyšetření přítomna C4d frakce komplementu.
- arteriální: v těchto případech je poranění rozsáhlejší a postihuje větší arterie, což může vyvolat fibrinoidní nekrózu

7.2.2.1 Diagnostika a léčba

Humorální rejekce obvykle provází ACR a prezentuje se stejnými klinickými znaky. Stejně jako u ACR je rejekce diagnostikována pomocí biopsie transplantátu. Léčba nebyla doposud stanovena.

7.2.3 Křížová zkouška

Díky zjištění, že preformované anti-HLA cytotoxické protilátky vyvolávají rejekci [11,12], a díky zavedení křížové zkoušky [13] se HAR stala extrémně neobvyklou komplikací.

Test CDC (na komplementu závislá toxicita) se v současné době provádí ve všech transplantačních centrech, sérum příjemce je uloženo do inkubátoru spolu s periferními lymfocyty, slezinnými lymfocyty nebo lymfocyty z lymfatických uzlin dárce po dobu jedné hodiny. Za poškození vyvolané většinou anti-HLA protilátek je zodpovědná IgG. V případě, že tyto protilátky nejsou vyloučeny pozitivní křížovou zkouškou, dojde u příjemců s IgG protilátkami specifickými pro inkompatibilní antigen dárce k HAR.

Křížová zkouška může umožnit také detekci IgM, kterou lze potvrdit pomocí fluorescenční křížové zkoušky, které jsou obvykle non-HLA a nezpůsobují žádné poškození [14]. Dichlordifenyltrichloretan

test umožňuje rutinní rozlišení IgG od IgM, a přispívá tedy k jednoznačnosti výsledku křížové zkoušky [15].

Jsou činěny pokusy zdokonalit senzitivitu a spolehlivost křížové zkoušky.

Bylo prokázáno, že rozšířený dvouhodinový CDC test nepřináší žádný benefit [16]. Technika anti-human globulin augmentace a užívání imunomagnetických částic jsou v některých centrech oblíbeny, tyto postupy však vyžadují validaci.

Fluorescenční test na protilátky je senzitivnější než CDC vzhledem k tomu, že selhání graftu je vyšší při FAT pozitivním testu [17–20].

Míra falešně pozitivních a falešně negativních výsledků křížové zkoušky je však > 15 %, křížová zkouška za pomoci fluorescence je stále ve fázi hodnocení [19].

7.3 Chronická rejekce alograftu (CAR, humorální či neznámá patogeneze)

Doporučení

1. Po transplantaci je nutné pravidelně monitorovat sekreci proteinů, hladinu kreatininu v séru a clearanci kreatininu.
2. V případě, že dojde v průběhu času ke změně těchto parametrů, je vhodné zvážit hospitalizaci pacienta a provedení renální biopsie.
3. V případě, že je potvrzena diagnóza CAR, je nutné zahájit vhodnou medikamentózní léčbu (např. kontrolu hypertenze a acidózy, s aplikací ACE inhibitorů).

7.3.1 Úvod

U 25 % pacientů dojde následkem chronické nefropatie ke ztrátě transplantátu, u podstatného (ačkoliv nedefinovaného) procenta těchto pacientů dojde k chronické rejekci alograftu (CAR) [2].

Chronická rejekce se vyvíjí řadu měsíců až let. První známkou CAR je proteinurie a hypertenze se současným, nebo opožděným zvýšením hladiny kreatininu v séru. Hlavní diferenciální diagnózou je chronická nefropatie alograftu, která je častá u pacientů užívajících inhibitory kalcineurinu, a chronická nefropatie u marginálních dárců. Při histologickém vyšetření je identifikována fibróza, fibro-

plazie intimy nebo větších arterií s dilatací kapilár a zesílení rozštěpených bazálních membrán. Kortikální atrofie je v pokročilém stadiu, u pacienta může být přítomna kalcifikace [21].

7.3.2 Diagnostika a léčba

CAR je diagnostikována prostřednictvím renální biopsie. Existují důkazy, které potvrzují [22], že u pacientů, u nichž je CAR diagnostikována v časném stadiu, může aplikace ACE inhibitoru (např. lisinoprilu) v kombinaci s orální aplikací bikarbonátu zamezujícího vzniku acidózy zpomalit rychlost dekompenzace ledviny. Tato léčba má však pouze vyčkávací charakter – pacient musí v konečném stadiu podstoupit další transplantaci, pokud jeho zdravotní stav umožňuje zařazení na čekací listinu, nebo dialyzační léčbu. Je pravděpodobné, že CAR se vyskytuje častěji u pacientů, u nichž došlo k časněmu výskytu ACR [23]. Tento fakt potvrzuje význam prevence akutní buněčné rejekce.

7.4 Literatura

- Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom. Transplant Support Service Authority (UKTSSA). *Lancet* 1999;354(9185):1147-1152. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10513707&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994;46(1):266-279. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7933845&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Mauyiedi S, Baid S, Pascual M, et al. Chronic allograft glomerulopathy related to hepatitis C virus infection. *Mod Pathol* 2000;13:176.
- Gaber LW, Gaber AO, Vera SR, Braxton F, Hathaway D. Successful reversal of hyperacute renal allograft rejection with the anti-CD3 monoclonal OKT3. *Transplantation* 1992;54(5):930-932. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1440862&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Welsh KI, Bunce M. HLA typing, matching and cross matching in renal transplantation. In: Morris PJ. (ed.) *Kidney transplantation-principals and practice*. 5th edn. Philadelphia: WB Saunders, 2000, pp. 135-157.
- Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1999;68(6):791-797. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10515379&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Bates WD, Davies DR, Welsh K, Gray DW, Fuggle SV, Morris PJ. An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2364-2369. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10528659&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Cosio FG, Roche Z, Agarwal A, Falkenhain ME, Sedmak DD, Ferguson RM. Prevalence of Hepatitis C in patients with idiopathic glomerulonephritis in native and transplant kidneys. *Am J Kidney Dis* 1996;28(5):752-758. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9158216&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Lobo PI, Spencer CE, Stevenson WC, Pruett TL. Evidence demonstrating poor kidney graft survival when acute rejections are associated with IgG donor-specific lymphocytotoxin. *Transplantation* 1995;59(3):357-360. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7871565&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, Williams WW, Tolckoff-Rubin N, Cosimi AB, Colvin RB. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection: diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(10):2208-2214. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10505698&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Kissmeyer-Nielsen F, Olsen S, Petersen VP, Fjeldborg O. Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humeral antibodies against donor cells. *Lancet* 1966;2(7465):662-665. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4162350&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Starzl TE, Marchioro TL, Holmes JH, Hermann G, Brittain RS, Stonington OH, Talmage DW, Waddell WR. Renal homografts in patients with major donor-recipient blood group incompatibilities. *Surgery* 1964;55:195. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14121762&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Terasaki PI, Marchioro TL, Starzl TE. Sero-typing of human lymphocyte antigens: preliminary trials on long-term kidney homograft survivors histocompatibility testing. Russell PS, et al. (eds.) *Washington DC: National Academy of Scientists*, 1965, p. 83.
- Chapman JR, Taylor CJ, Ting A, Morris PJ. Immunoglobulin class and specificity of antibodies causing positive T cell cross matches. Relationship to renal transplant outcome. *Transplantation* 1986; 42(6): 608-613. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3538548&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Pirofsky B, Rosner ER. DTT test: a new method to differentiate IgM and IgE erythrocyte antibodies. *VOX Sang* 1974;27(5):480-488. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4609181&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Jeannet M, Benzonana G, Arni I. Donor-specific B and T lymphocyte antibodies and kidney graft survival. *Transplantation* 1981;31(3):160-163. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7015609&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Garovoy MR, Rheinschmidt MA, Bigos M, et al. Flow cytometry analysis: a high technology cross match technique facilitating transplantation. *Transplant Proc* 1983;15:1939.
- Iwaki Y, Cook DJ, Terasaki PI, Lau M, Terashita GY, Danovitch G, Fine R, Ettenger R, Mendez R, Kavalich A, et al. Flow cytometry crossmatching in human cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987;19(1 Pt 1):764-766. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3274866&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Mahoney RJ, Ault KA, Given SR, Adams RJ, Breggia AC, Paris PA, Palomaki GE, Hitchcox SA, White BW, Himmelfarb J, et al. The flow cytometric cross-match and early renal transplant loss. *Transplantation* 1990;49(3):527-535. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2138366&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Talbot D, Givans AL, Shenton BK, Stratton A, Proud G, Taylor RM. The relevance of a more sensitive cross match assay to renal transplantation. *Transplantation* 1989;47(3):552-555. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2646784&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Porter KA, Owen K, Mowbray JF. Obliterative vascular changes in four human kidney homo transplants. *Br Med J* 1963;2(5358):639. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14046168&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Rustom R, Paraoan MT, Sells RA, Jackson MJ, Hammad A, Bakran A, Brown M, Ahmad RA, Williams PS, Bell GM, Sharma A, Bone JM. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression to end-stage renal failure in chronic vascular rejection. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1175-1176. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11267244&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Dunn DL, Gruessner RW, Sutherland DE, Schmidt W, Najarian JS. A third kidney transplant: cost-effective treatment for end-stage renal disease? *Clin Transplant* 1996; 10(6 Pt 1):516-520. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8996772&dopt=Abstract&itool=iconabstr

7.5 Maligní onemocnění

Incidence neoplazie u pacientů s transplantovanou ledvinou je vyšší než incidence v normální populaci a představuje významnou příčinu morbidit a mortality [1] (úroveň důkazu: B). Přítomnost neoplazie u příjemce transplantátu může být způsobena následujícími faktory:

- Dříve se vyskytující malignita u příjemce: prokázaná či latentní.
- Přenos neoplazie z dárce na příjemce.
- Vznik nového tumoru u příjemce.

7.5.1 Dřívější maligní onemocnění příjemce

Tato situace může být zapříčiněna následujícím:

- relapsem dříve se vyskytující neoplazie
- latentní asymptomatickou neoplazií

7.5.1.1 Recidiva neoplazie

U příjemců s aktivní neoplazií je transplantace ledviny z důvodu rizika vzniku metastáz a diseminace kontraindikována.

Anamnéza karcinomu nemusí vždy nutně vylučovat možnost transplantace. Při absenci aktivního onemocnění však může být obtížné posoudit vhodnou dobu pro transplantaci.

Riziko recidivy závisí na druhu tumoru a délce intervalu mezi léčbou karcinomu a transplantací ledviny. V případě, že je tento interval < 2 roky, je riziko relapsu 53 %. Pokud od léčby uplynulo více než 5 let, riziko se snižuje na 13 %. Při intervalu 2–5 let je riziko recidivy 34 %.

U většiny tumorů by se čekací doba měla pohybovat kolem dvou let, existují však určité výjimky [2,4,5,7,11,12] (úroveň důkazu: C).

Méně než dva roky:

- karcinom kůže z bazálních buněk
- absolutně excidovaný karcinom ze skvamózních buněk
- náhodně detekovaný karcinom z renálních buněk (RCC)
- in-situ karcinom děložního čípku
- karcinom močového měchýře nízkého grade nebo in-situ karcinom močového měchýře
- malá samostatná a fokální neoplasma

Více než dva roky:

- symptomatický nebo velký RCC
- invadující karcinom močového měchýře
- karcinom prostaty
- karcinom prsu
- maligní melanom
- kolorektální karcinom
- invadující karcinom děložního čípku

K recidivě tumoru v průběhu dvou let dochází u Wilmsova tumoru, symptomatického RCC, karcinomu močového měchýře a karcinomu kůže (kromě melanomu). Ačkoliv by pětiletá čekací doba umožnila eliminovat většinu případů recidivy, tento postup není moc praktický, zejména u starších pacientů [8]. Dvouletá čekací doba by umožnila eliminovat 91 % případů recidivy Wilmsova tumoru, 64 % případů recidivy karcinomu močového měchýře a 61 % případů recidivy symptomatického RCC. Během této doby by však došlo k omezení pouze 13 % případů kolorektálního karcinomu, 19 % případů recidivy kar-

cinomu prsu a 40 % případů recidivy karcinomu prostaty [3,7,12,15].

Rizika recidivy preexistujících maligních po transplantaci ledviny jsou uvedena v tab. 10.

Imunosuprese může stimulovat růst latentních metastáz a vyvolat tak recidivu tumorů léčených více než 5 let před transplantací. Ačkoliv řada center vyžaduje, aby mezi vyléčením karcinomu a transplantací ledviny uběhly alespoň dva roky, délka čekacího intervalu by měla být upravena na základě konkrétního typu tumoru. Kratší čekací doba může být dostatečná, u některých typů tumoru přináší delší čekací doba (> 1 rok) minimální benefit. U karcinomů s horší prognózou se doporučuje vyčkat po dobu 5 let [4,11].

Pacienti, kteří jsou na čekací listině po delší časový úsek, by měli každý rok podstoupit pečlivé vyšetření umožňující vyloučení případné recidivy maligního onemocnění, která by mohla zabránit transplantaci nebo ji oddálit.

7.5.1.2 Latentní asymptomatická neoplazie

Pacienti s renálním onemocněním v terminálním stadiu, kteří jsou na čekacím listu pro transplantaci ledviny, stárnou, a jsou tedy vystaveni vyššímu potenciálnímu riziku aktivace latentní neoplazie po transplantaci ledviny. U kandidátů na transplantaci ledviny, zejména u pacientů starších 50 let, je vhodné provést screening ověřující přítomnost preexistujícího karcinomu. Vyšetření musí zahrnovat:

- vyčerpávající anamnézu a fyzikální vyšetření, včetně dermatologického vyšetření
- gynekologické vyšetření: vaginální cytologické vyšetření a kolposkopii, bez ohledu na věk
- mamografii u žen starších 40 let nebo u žen s anamnézou karcinomu prsu
- vyšetření prostaty: hladina PSA (prostatického specifického antigenu) a DRE (digitální rektální vyšetření) u mužů starších 50 let
- test okultního krvácení do stolice
- RTG hrudníku
- abdominální vyšetření umožňující vyloučit RCC

Tab. 10. Riziko recidivy preexistujícího maligního onemocnění po transplantaci ledviny.

Nízké riziko (0–10 %)

- náhodně detekovaný RCC
- lymfomy
- testikulární karcinom, karcinom dělohy, čípku, štítné žlázy

Střední riziko (10–25 %)

- karcinom endometria
- Wilmsův tumor
- karcinom kolon, prsu a prostaty

Vysoké riziko (> 25 %)

- karcinom močového měchýře
- sarkomy
- karcinom kůže
- symptomatický RCC
- myelom

Pravděpodobnost vzniku ACKD (získaného onemocnění ledvin) se zvyšuje v závislosti na délce trvání dialyzační léčby:

- 10–20 % (1–3 roky)
- 40–60 % (3 roky)
- 90 % (5–10 let)

Prevalence RCC u pacientů s ACKD je 3–4 %. Tato míra je 4–100krát vyšší než hodnota uváděná pro normální populaci (0,04 %). Nezbytnost provádět ultrazvukové vyšetření ledviny v rámci hodnocení kandidátů na transplantaci je rozporuplná. The American Society of Transplant Physicians tento postup z důvodu časté regrese ACKD po transplantaci nedoporučuje.

7.5.2 Přenos neoplazie z dárce na příjemce
Penn zaznamenal více než 250 případů přenosu karcinomu z dárce na příjemce transplantátu. Nejčastěji byl zaznamenán přenos RCC, za ním následovaly karcinom plic, maligní melanom, choriokarcinom a karcinom prsu. Melanom a choriokarcinom představují nejagresivnější maligní onemocnění přenesená z dárce na příjemce (75 % a 90 %).

V nedávné době provedená studie United Network for Organ Sharing (UNOS) Transplant Tumor Registry (USA) hodnotila 650 pacientů, kterým byla transplantována ledvina od 157 dárců s anamnézou aktivního maligního karcinomu [6,11,12,13].

Za potenciální dárce nelze považovat jedince s aktivním karcinomem nebo anamnézou neoplazie. Osoby s karcinomem kůže nízkého grade (ne melanomového typu) a vybranými tumory centrálního nervového systému, které nepodstoupily operační manipulaci s těmito tumory, lze považovat za potenciální dárce, zejména pokud uplynula dostatečná doba od výskytu karcinomu. Dále byly zaznamenány případy přenosu meduloblastomu, gliomu multiforme a maligních gliálních neoplasmat. Riziko vzniku extrakraniální metastázy je 0,5 % u pacientů s astrocytomy a glioblastomy a 4,5 % u meduloblastomů. Riziko přenosu se zvyšuje při intrakraniální operaci, zejména při ventrikulo-atriálních nebo ventrikulo-peritoneálních zkratech. Metastázy tumoru do mozku mohou být v některých případech považovány za primární tumor mozku či krvácení do mozku – detekce metastáz je nezbytná, protože představuje kontraindikaci pro dárcovství orgánu.

Ve vybraných případech byly pacientům transplantovány orgány od dárců s RCC. Podmínkou pro transplantaci však byl tumor malé velikosti ohraničený na kapsulu, bez známek diseminace. V případě transplantace orgánu od dárce s větším nebo invazivním tumorem dojde u příjemce k rozsáhlé diseminaci. V některých případech byly po provedení tumorektomie transplantovány ledviny s malými tumory. V případě transplantace ledviny s nevizualizovaným tumorem je nezbytné provedení nefrektomie graftu a ukončení imunosuprese.

U ostatních typů tumoru je riziko přenosu po 5–10 letech (kdy je tumor klinicky neaktivní) nízké. Pen však uvádí případ přenosu karcinomu prsu a kolon po 5 a 8 letech (bez klinické aktivity tumoru).

7.5.3 Vznik nového tumoru po transplantaci

Prevalence karcinomu po transplantaci ledviny se pohybuje v rozmezí 3–26 % a je 4–5krát vyšší než prevalence v normální populaci. Cincinnati Registry v USA [4,6] zaznamenala do listopadu roku 1998 celkem 9508 karcinomů u 8868 příjemců transplantátu v následujícím složení:

- karcinom kůže, 40 %
- lymfoproliferativní onemocnění, 11 %
- karcinom plic, 5 %
- karcinom ledviny, 5 %
- Kaposiho sarkom, 4 %
- karcinom čípku, 4 %
- karcinom vulvy a perinea, 3 %

Je důležité poznamenat, že u normální populace nedošlo ke zvýšení prevalence neoplazie (karcinom plic, prsu, prostaty a kolon). Vyšší prevalence karcinomu u pacientů s transplantátem souvisí s následujícími faktory:

- expozice UV paprskům: karcinom kůže [16]
- zneužívání analgetik: uroteliální karcinom
- renální onemocnění způsobené dialyzační léčbou: renální karcinom
- imunosupresiva, jako je například cyklosporin A a anti-CD3 monoklonální protilátky (OKT3): narušená imunitní obrana
- virové infekce: EBV, lymfoproliferativní onemocnění, virus herpes 8, Kaposiho sarkom, lidský papilomavirus, karcinom čípku a anogenitální karcinom, HBV nebo HCV, hepatokarcinom
- chronická antigenní imunostimulace

U pacientů s aktivním karcinomem je transplantace z důvodu vyššího rizika vzniku metastáz a diseminace tumoru následkem imunosupresivní terapie kontraindikována.

7.5.4 Každoroční screening příjemce orgánu

Každoročně prováděný screening umožňuje detekci karcinomu u pacientů na čekací listině zahrnuje níže uvedené vyšetření.

7.5.4.1 Dermatologické vyšetření

Pacienti s transplantovanou ledvinou mají vyšší riziko karcinomu kůže. Tento typ karcinomu představuje 40–60 % všech tumorů vznikajících po transplantaci ledviny. Prevalence karcinomu kůže se v průběhu času zvyšuje, stejně je tomu u incidence – 16 % 10 let po transplantaci a 52 % 20 let po transplantaci – a úzce souvisí s vystavením slunečnímu a UV zá-

ření, s přítomností antigenu HLA-B27 a stupněm imunosuprese. Pacienti s transplantovanou ledvinou by měli každý rok podstoupit dermatologické vyšetření a užívat ochranné opalovací prostředky.

7.5.4.2 Vyšetření lymfatických uzlin

Zavedení cyklosporinu, anti-lymfocytárního globulinu (ALG) a OKT3 souvisí se zvýšením incidence lymfoproliferativního onemocnění (1–2,5 %) [14]. Tato onemocnění se obvykle manifestují během prvního roku po transplantaci. Ve většině případů se jedná o non-Hodgkinovy lymfomy a lymfomy z B-buněk. Léčba vyžaduje omezení nebo zastavení imunosupresivní terapie, míra remise se pohybuje kolem 50–68 %. V některých případech může být účinná aplikace antivirotik (acyklovir, ganciklovir).

7.5.4.3 Gynekologické vyšetření

Incidence karcinomu čípku je u pacientek s transplantátem 3–16krát vyšší než u pacientek v normální populaci, v 70 % případů odpovídá in-situ intraepiteliální neoplazii čípku (CIN). U pacientek po transplantaci je nutné jednou za rok provést kolposkopii a cytologické vyšetření. Etiologie karcinomu čípku pravděpodobně souvisí s infekcí čípku vyvolanou pohlavně přenosnými onkogenními kmeny lidského papilomaviru (HPV). Zvýšení rizika vzniku karcinomu čípku u pacientek s transplantátem je zapříčiněno reaktivací latentního HPV nebo deficitem pacientky užívající imunosupresiva. Prevalence HPV čípku je u pacientek s transplantátem téměř 45 %, ačkoliv toto procento v současné době klesá. Stejný trend je pozorován u prevalence CIN [9]. U těchto pacientek je vhodné pravidelné provádění mamografie a gynekologického ultrazvukového vyšetření.

7.5.4.4 Vyšetření prostatické žlázy

Prevalence adenokarcinomu prostaty se u pacientů po transplantaci ledviny pohybuje v rozmezí 0,3–1,8 %. Toto procento se zvyšuje v závislosti na věku příjemce a v případě, že se u pacientů provádí screening PSA, může dosáhnout až 5,8 %. U všech příjemců starších 50 let je nezbytné každoroční provedení screeningu PSA

a DRE. Transplantace ledviny nemá navíc žádný vliv na hladinu PSA, většina karcinomů prostaty detekovaných u pacientů s transplantátem je tedy diagnostikována v lokalizovaném stadiu (84 %) [7,10].

7.5.4.5 Vyšetření na okultní krvácení ve stolici

Spojitosť mezi transplantací ledviny a vznikem karcinomu kolon je mnohem rozporuplnější, ačkoliv bylo zaznamenáno zvýšení rizikového faktoru o 2,6. Do roku 1998 bylo popsáno 386 případů karcinomu kolon u 10 667 příjemců transplantátu. Je však obtížné posoudit, zda při absenci dalších faktorů indikujících vyšší riziko vzniku karcinomu kolon lze považovat kolonoskopii za nejvhodnější metodu screeningu. Běžně užívaný screeningový test na bázi měření sérových markerů (CEA, CA 125, CA 15-3, CA 19-9) není u pacientů s transplantátem vzhledem ke své nízké senzitivitě a specifitě užitečný [15].

7.5.4.6 Cytologické vyšetření moči

Incidence uroteliálních tumorů je u pacientů s transplantátem třikrát vyšší než u normální populace. Obvykle se jedná o neoplazie z přechodných buněk, ačkoliv incidence adenokarcinomu močového měchýře a nefrogenního adenomu se také postupně zvyšuje. Provedení cytologického vyšetření moči je povinné u pacientů s makroskopickou nebo mikroskopickou hematurií, analgetickou nefropatií nebo anamnézou karcinomu urotelu [2].

7.5.4.7 Ultrazvukové vyšetření ledviny

Karcinom z renálních buněk se obvykle vyskytuje v pacientově vlastní ledvině, může však být lokalizován také v graftu. Prevalence tohoto onemocnění se pohybuje v rozmezí 0,5–3,9 %, což je 10–100násobně více než v normální populaci.

Mezi rizikové faktory patří:

- ACKD
- anamnéza RCC
- Von Hippel Lindauovo onemocnění
- (případně) polycystická ledvina

Jednou za rok je vhodné provedení ultrazvukového vyšetření pacientovy vlastní ledviny.

7.5.4.8 RTG vyšetření hrudníku

U pacientů s transplantátem doporučujeme provádět jednou za rok RTG vyšetření hrudníku.

7.5.5 Závěr

Riziko vzniku karcinomu je u pacientů s transplantátem několikanásobně vyšší než u obecné populace. Karcinom představuje u pacientů po transplantaci významnou příčinu morbidit a mortality.

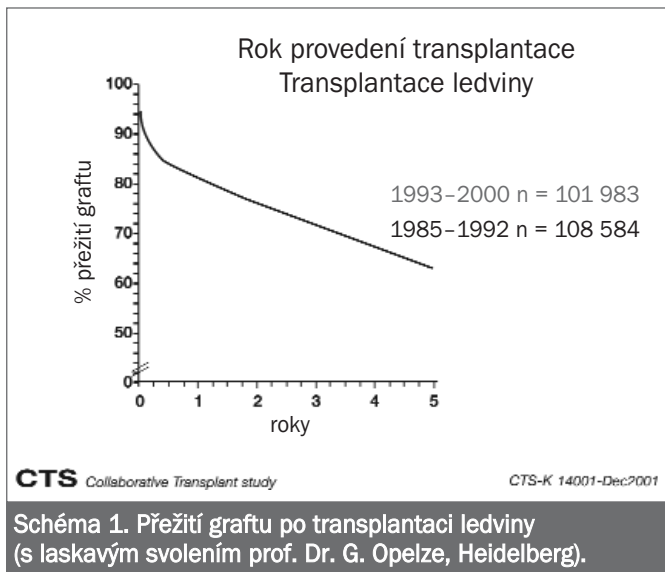
7.6 Literatura

1. Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Lo A, Rosengard B, Rilo H, Alloway R, Beebe T, First MR, Woodle ES. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery* 2001;130(6):660-666; discussion, 666-668. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11602897&dopt=Abstract
2. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM. Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology* 1997;50(4):525-528. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9338726&dopt=Abstract
3. Danpanich E, Kasiske BL. Risk factors for cancer in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68(12):1859-1864. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10628765&dopt=Abstract
4. EPBG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT). European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Supl 7):1-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11286185&dopt=Abstract
5. Gulanikar AC, Daily PP, Kilambi NK, Hamrick-Turner JE, Butkus DE. Prospective pretransplant ultrasound screening in 206 patients for acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Transplantation* 1998;66(12):1669-1672. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9884257&dopt=Abstract
6. Kauffman H, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumour Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000;70(12):1747-1751. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11152107&dopt=Abstract
7. Konety BR, Tewari A, Howard RJ, Barry JM, Hodge EE, Taylor R, Jordan ML. Prostate cancer in the post-transplant population. *Urologic Society for Transplantation and Vascular Surgery. Urology* 1998;52(3):428-432. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9730455&dopt=Abstract
8. Sola R, Rodriguez S, Guirado L, Lopez-Navidad A, Caballero F, Diaz M, Baro E, Paredes D. Renal transplant for recipients over 60 years old. *Transplantation* 2000;69(11):2460-2461. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10868662&dopt=Abstract
9. Morrison EA, Dole P, Sun XW, Stern L, Wright TC Jr. Low prevalence of human papillomavirus infection of the cervix in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(8):1603-1606. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8856219&dopt=Abstract
10. Oberbauer R, Banyai S, Schmidt A, Kornek G, Scheithauer W, Mayer G. Serum tumour markers after renal transplantation. *Transplantation* 1996;62(10):1506-1509. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8958280&dopt=Abstract
11. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993;55(4):742-747. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8475546&dopt=Abstract
12. Penn I. Primary kidney tumours before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59(4):480-485. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7878750&dopt=Abstract
13. Penn I. De novo malignancies in pediatric organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998;2(1):56-63. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10084762&dopt=Abstract
14. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Livingston BE, Keogh AM. Lymphoma incidence, cyclosporine, and the evolution and major impact of malignancy following organ transplantation. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):825-827. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9123543&dopt=Abstract
15. Trivedi MH, Agrawal S, Muscato MS, Metzler MH, Marshall JB. High grade, synchronous colon cancer after renal transplantation: were immunosuppressive drugs to blame? *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3359-3361. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10566744&dopt=Abstract
16. Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997;29(1-2):828-830. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9123544&dopt=Abstract

8. PŘEŽITÍ PACIENTA A GRAFTU

Doporučení týkající se přežití pacienta a graftu (úroveň důkazu: B)

1. Míra přežití graftu po neselektivní transplantaci ledviny by měla být následující: minimálně 80 % po jednom roce, 60 % po 5 letech a 45 % po 10 letech [2,4,10,14,18] (schéma 1)
2. Míra přežití pacienta po neselektivní transplantaci ledviny by měla být následující: minimálně 90 % po jednom roce, 80 % po 5 letech a 60 % po 10 letech [2,4,10,14,18]



Celkový výsledek transplantace ledviny závisí na řadě kritérií, která uvádíme v další části dokumentu.

8.1 Kadaverózní a žijící dárce

8.1.1 Přežití graftu

Transplantace ledviny ze žijícího dárce je spojena s lepší mírou přežití graftu než transplantace kadaverózního orgánu. Míra přežití graftu po jednom roce je minimálně 95 % u sourozenců s identickou HLA a 90 % v případě, že je dárce rodinný příslušník příjemce s 1 identickým haplotypem. Při transplantaci kadaverózního orgánu je míra přežití graftu po jednom roce 80 %.

Míra přežití graftu po třech letech je minimálně 90 % u sourozenců s identickou HLA, 80–85 % v případě, že je dárce rodinný příslušník příjemce s 1 identickým haplotypem, 85 % v případě, že je dárce manžel/manželka, a minimálně 80 % v případě, že je dárce žijící jedinec, kterého s příjemcem nepojí žádný příbuzenský vztah. Při transplantaci kadaverózního orgánu je míra přežití graftu po třech letech 70 %.

Při transplantaci ledviny ze žijícího dárce, kterého s příjemcem nepojí žádný příbuzenský vztah, závisí míra přežití graftu na shodě HLA systému pouze nevýznamně, < 10% rozdíl mezi 0–6 neshodami (schéma 1) [14,15]. V případě, že je dárce manžel nebo manželka příjem-

ce, jsou výsledky transplantace prakticky srovnatelné – 87% míra přežití po třech letech, v případě, že žena-příjemce nebyla před transplantací gravidní. V opačném případě je míra přežití přibližně o 10 % nižší [17].

Míra přežití graftu po pěti letech je přibližně 84 % u sourozenců, 77 % u neselektovaných žijících dárců a 63–66 % u kadaverózních dárců (schéma 1) [4]. Míra přežití graftu po deseti letech je při transplantaci ledviny ze žijících dárců s identickou HLA 78 % u pacientů s polycystickým onemocněním ledviny a 60 % u pacientů s diabetem [18].

8.1.2 Přežití pacienta

Míra přežití pacienta je v případě transplantace ledviny ze žijícího dárce 95 % po jednom roce a 90 % po pěti letech. V případě transplantace kadaverózního orgánu je výsledek horší – 90% míra přežití pacienta po jednom roce a 80% míra po pěti letech [2,4,10,14,15].

8.2 Věk příjemce a dárce

8.2.1 Věk dárce

Věk dárce se významně podílí na výsledku transplantace ledviny. Spolu se zvyšujícím se věkem dárce (s výjimkou transplantace u dětí) dochází ke zhoršení původní funkce, dlouhodobé funkce a míry přežití. Míra přežití graftu po 5 letech je při transplantaci od kadaverózního dárce ve věku

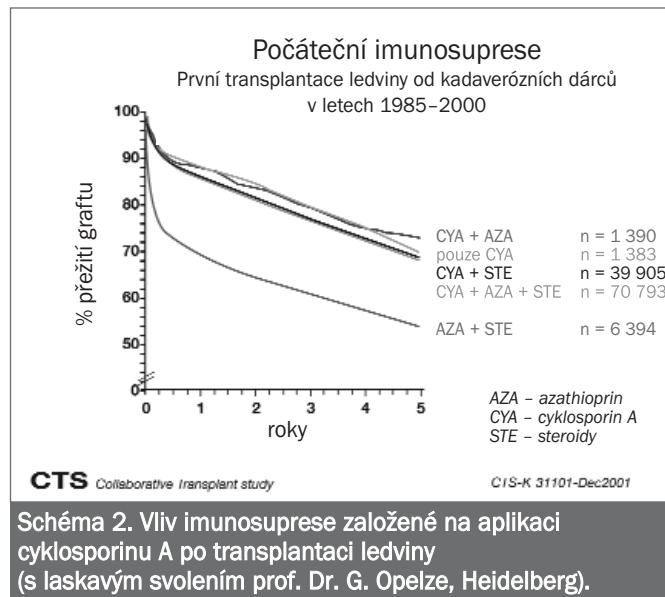
18–30 let o 25 % vyšší než při transplantaci od kadaverózního dárce > 70 let (schéma 1) [3,4,13].

Při transplantaci orgánu od dárců starších 65 let je opoždění funkce o 20 % vyšší než při transplantaci orgánů od dárců mladších 20 let [4]. Věk dárce je obzvláště významný zejména při transplantaci, kdy je mezi dárce a příjemcem šest neshod. V USA je míra přežití graftu po pěti letech při transplantaci orgánu od dárce ve věku 20–30 let 81 % vs. 39 % u dárců starších 60 let [4,17,18].

Transplantace kadaverózních orgánů v případě, kdy je příjemci staršímu 20 let transplantována ledvina od dárce mladšího 10 let, nebo v případě, kdy je příjemci staršímu 18 let transplantována ledvina od dárce mladšího 6 let, je spojena s výrazně horší mírou přežití graftu než transplantace ledviny od dárce staršího 10 let. Při transplantaci ledviny od kadaverózních dárců ve věku 11–40 let však není v míře přežití graftu zaznamenán žádný rozdíl. Při transplantaci orgánů od žijících dárců je výsledek transplantace ledviny od dárců > 65 let pouze nevýznamně horší než při transplantaci ledviny od dárců < 65 let (schéma 1) [12,14,18].

8.2.2 Věk příjemce

Také věk příjemce má významný dopad na výsledek transplantace [13]. Míra přežití graftu po 5 letech je u příjemců ve věku 18–50 let 65 %. Tento výsledek je lepší



než u 50 % příjemců transplantátu starších 70 let (schéma 1). Ve francouzském transplantčním systému je míra přežití graftu u příjemců starších 50 let, jimž byla transplantována ledvina od dárců o ≥ 10 let starších, pouze 61 %.

Míra přežití graftu po třech letech u příjemců ve věku 17–45 let je naopak 75 %, bez ohledu na věk dárce [3].

Transplantace ledviny od starších dárců starším příjemcům je však proveditelná a je spojena s vysokou mírou úspěšnosti. Doposud však nebylo jednoznačně prokázáno, jaký význam má v této populaci „starších dárců i příjemců“ testování shody v HLA systému [19].

8.3 Shoda v HLA systému

Jak studie Collaborative Transplant Study (schéma 1), HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA), tak United Network for Organ Sharing (UNOS) jasně prokázaly vliv shody v HLA systému na výsledek transplantace – přibližně o 10 % lepší míra přežití graftu při 0 vs. 6 neshod – a to při transplantaci orgánů od kadaverózních i žijících dárců [13,14,15].

Dokonce i v době „moderních“ imunopresivních preparátů, jako jsou tacrolimus (FK 506), MMF (CellCept), sirolimus, rapamycin nebo protilátky receptoru interleukin-2 (IL-2), má testování na shodu v systému HLA svůj význam [7]. Zvláště významná je shoda HLA-DR; u pacientů s 0 vs. 2 neshodami HLA-DR byl zaznamenán téměř 10% rozdíl v míře přežití graftu [14,15].

8.4 Imunosuprese

Údaje CTS jasně prokazují benefit imunosuprese na bázi cyklosporinu A. Míra přežití graftu při aplikaci cyklosporinu A je přibližně o 15 % vyšší než při imunosupresivní terapii bez aplikace cyklosporinu (schéma 2). Význam aplikace tohoto preparátu je výrazný zejména při transplantaci druhé ledviny – v případě transplantace orgánu od příbuzného dárce s jedním identickým haplotypem se míra přežití po pěti letech zvyšuje přibližně o 20 % [14]. Jak již bylo uvedeno, aplikace

„moderních“ imunopresivních preparátů v různých kombinacích dosud nevede k významnému zlepšení výsledků.

8.4.1 Počet transplantací

Míra přežití graftu po 5 letech se mezi první–druhou, druhou–třetí a třetí–čtvrtou transplantací snižuje přibližně o 5 %. Míra přežití graftu po 5 letech při první transplantaci z kadaverózního dárce je 65 % vs. 58 % při druhé, 52 % při třetí a 45 % při čtvrté a další transplantaci. U žijících dárců je zhoršení funkce graftu mezi první a druhou transplantací méně výrazné (přibližně 2 %), mezi první a druhou transplantací ledviny s jedním identickým haplotypem není signifikantní rozdíl (schéma 2) [4].

8.4.2 Doba trvání studené ischemie

Dobry výsledek transplantace ledviny od žijícího (nepříbuzného) dárce je podmíněn krátkým trváním studené ischemie. Překvapivě bylo zjištěno, že nejkratší doba trvání studené ischemie (0–6 hod.) nebyla spojena s nejlepším výsledkem v CTS – ve skutečnosti byla míra přežití graftu významně horší než při transplantaci orgánu po 7–12 nebo 13–24 hodinách studené ischemie. Tento výsledek byl zapříčiněn významně vyšším počtem neshod u pacientů s 0–6hodinovou dobou trvání studené ischemie, což jasně ukazuje na význam HLA testování, přestože je tento postup spojen s delším trváním doby studené ischemie. V případě adekvátní shody v HLA systému však platí, že čím kratší je doba trvání studené ischemie, tím lepší je míra přežití graftu [6].

8.4.3 Abnormalita dolních urogenitálních cest

Příjemci s abnormálním močovým měchýřem, kterým byla transplantována ledvina po nahrazení uretrální chlopně, mají až 60% riziko vzniku močové infekce a míru přežití graftu o 5–15 % nižší než pacienti s normálním močovým měchýřem [1,5,8,11]. Míra přežití pacienta i graftu po transplantaci ledviny u pacientů s derivací moči (např. cystoplastika, conduit nebo pouch) je srovnatelná s mírou přežití u pacientů s normálním močovým měchýřem.

Je však třeba mít na paměti, že tento závěr byl vyvozen na základě pouze menšího počtu důkazů týkajících se transplantace ledviny pacientům s derivací moči (ve srovnání s transplantací pacientům s normálním močovým měchýřem) [5,9,11,16].

8.5 Literatura

- Adams J, Gudemann C, Mohring K, Mehls O, Wiesel M. Renal transplantation in children with malformations of the urinary tract. *Transplantation Proc* 2002;34(2):726-727.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12009680&dopt=Abstract
- British Transplantation Society. Towards standards for organ and tissue transplantation in the United Kingdom. 1998:25. Published by the British Transplantation Society, London, United Kingdom, 1988, p. 25.
- Busson M, Benoit G. Is matching for sex and age beneficial to kidney graft survival? *Societe Francaise de Transplantation and Association France . Clin Transplant* 1997;11(1):15-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9067688&dopt=Abstract
- Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 1998:1-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10503082&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Crowe A, Cairns HS, Wood S, Rudge CJ, Woodhouse CR, Neild GH. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1998;12(8):2065-2069.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9719166&dopt=Abstract&itool=iconff
- CTS Collaborative Transplant Study. *Newsletter* 2002; 1 (March).
<http://cts.med.uni-heidelberg.de/public/newsletters.shtml#2002>
- CTS Collaborative Transplant Study. *Newsletter* 2001; 3 (September).
<http://cts.med.uni-heidelberg.de/public/newsletters.shtml#2002>
- CTS Collaborative Transplant Study. First cadaver kidney transplants 1985-2000. *CTS-K-75501*, Oct 2002.
- Ebert A, Boswald M, Schott G, Rosch W.H. Transplantation in children with congenital anomalies of the lower urinary tract. *Akt Urol* 2001;32:266-272.
- EBPG (European Expert Group on Renal Transplantation); European Renal Association (ERA-EDTA); European Society for Organ Transplantation (ESOT) European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transpl* 2000;15(Suppl 7):1-85.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11286185&dopt=Abstract&itool=iconff
- Hatch DA, Koyle MA, Baskin LS, Zaontz MR, Burns MW, Tarry WF, Barry JM, Belitsky P, Taylor RJ. Kidney transplantation in children with urinary diversion or bladder augmentation. *J Urol* 2001; 165(6 Pt 2): 2265-2268.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11371960&dopt=Abstract&itool=iconabstr
- Ivanovski N, Popov Z, Kolevski P, Cakalarioski K, Spasovski G, Stankov O, Stojceva-Taneva O, Paneva-

Masin J. (Kidney transplantation using living donors over age 65.) Ann Urol (Paris) 2000;34(5):302-305. (French.)

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11144716&dopt=Abstract&itool=iconabstr 62

13. Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, Belger MA, Briggs JD. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. HLA Task Force of the Kidney Advisory Group of the United Kingdom Transplant Support Service Authority (UKTSSA) Lancet 1999;354(9185):1147-52.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10513707&dopt=Abstract&itool=iconabstr

14. Opelz G. Collaborative Transplant Study - 10-year report. Transplant Proc 1992;24(6):2342-2355.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1465795&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

15. Opelz G. Impact of HLA compatibility on survival of kidney transplants from unrelated live donors. Transplantation 1997;64(10):1473-1475.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9392314&dopt=Abstract&itool=iconabstr

16. Riedmiller H, Gerharz EW, Kohl U, Weingartner K. Continent urinary diversion in preparation for renal transplantation: a staged approach. Transplantation 2000;70(12):1713-1717.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11152102&dopt=Abstract&itool=iconabstr

17. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. New Engl J Med 1995; 333(6):333-336.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7609748&dopt=Abstract&itool=iconabstr

18. Terasaki PI. The HLA-matching effect in different cohorts of kidney transplant recipients. Clin Transpl 2000;497-514.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11512361&dopt=Abstract&itool=iconabstr

19. Voiculescu A, Schlieper G, Hetzel GR, Hollenbeck M, Ivens K, Willers R, Sandmann W, Grabensee B. Kidney transplantation in the elderly: age-matching as

compared to HLA-matching: a single center experience. Transplantation 2002;73(8):1356-1359.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11981438&dopt=Abstract&itool=iconabstr

9. ZKRATKY UŽITÉ V TEXTU

ACD kyselina citronová s dextrózou

ACE angiotensin konvertující enzym

ACKD získané cystické onemocnění ledvin

ACR akutní buněčná rejekce

ADPKD autosomálně-dominantní poly-cystické onemocnění ledvin

AHG anti-human globulin

ALG, ATG anti-lymfocytární globulin

CAR chronická rejekce alograftu

CDC test na cytotoxicitu závislou na komplementu

CMV cytomegalovirus

CT počítačová tomografie

CTS Collaborative Transplant Study

CyA cyklosporin A

DDT dithiothreitol (test)

DRE digitální rektální vyšetření

EBV Epstein-Barr virus

EC roztok EuroCollins

EDTA kyselina ethylendiamintetraoctová

EDHEP European Donor Hospital Education Program

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay

ESWL extrakorporální litotrypse rázovou vlnou

GFR míra glomerulární filtrace

HAR hyperakutní rejekce

HbA1C glykosylovaný hemoglobin

HbCAb protilátky hepatitidy B

HBSAg povrchový antigen hepatitidy B

HBV virus hepatitidy B

hCG lidský chorionický

gonadotropin

HCV virus hepatitidy C

HDV virus hepatitidy D

HIV virus lidského imunodeficitu

HLA antigeny humánních leukocytů, antigen histokompatibilit

HTK histidin-tryptofan-ketoglutará

IL-2 interleukin-2

IVIG intravenózní imunoglobulin

LLDN laparoskopická nefrektomie u žijícího dárce

LURD žijící nepřibuzný dárce

MMF mykofenolát mofetil

MR magnetická rezonance

MRT tomografie magnetickou rezonancí

NHBD dárce bez srdeční ozvy

OKT3 anti-CD3 monoklonální

protilátky

PBS PBS pufr

PRA protilátky proti panelu

PSA prostatický specifický antigen

RCC karcinom z renálních buněk

UW roztok UW – University of Wisconsin