

TRANSPLANTACE LEDVIN OD ŽIJÍCÍCH DÁRCŮ

MUDr. Jaroslav Pacovský, MUDr. Pavel Navrátil, CSc., MUDr. Khaled Baker, Malgorzata Grofová
Regionální transplantační centrum při Urologické klinice FN a LF Hradec Králové

Transplantace ledviny od žijícího dárce je bezpečná metoda léčby chronického selhání ledvin. Z pohledu příjemce je úspěšná a vykazuje lepší krátkodobé a hlavně dlouhodobé výsledky ve srovnání s transplantací ledviny od zemřelého dárce. Z pohledu dárce není operace zatížena vysokým rizikem a nepřináší zvýšené riziko ani při dlouhodobém sledování. Nefrektomie je prováděna moderními chirurgickými metodami, mezi které patří i laparoskopie. Kvalita života dárce je snížena jen krátkodobě po operaci.

Klíčová slova: transplantace ledviny, žijící dárce, přežívání štěpu.

LIVING-DONOR RENAL TRANSPLANTATION

The living-donor renal transplantation is the safe therapeutical method for a chronic renal failure. From a recipients point of view is more successful in compare to a cadaveric kidney transplantation. It has better short term and especially long term results. From a donor point of view this operation isn't associated with a high risk, even during long term follow up of a donor. The nephrectomy is performed using modern surgical methods, including the laparoscopic approach. The quality of the donor life is decreased in a short period after the operation only.

Key words: kidney transplantation, living donor, graft surviving.

Úvod

Transplantace ledviny se stala standardní léčebnou metodou pro pacienty v konečném stadiu ledvinových onemocnění. Tato terapie v současnosti dosahuje, díky moderním chirurgickým postupům a progresivnímu vývoji imunosupresivních režimů, velice dobrých výsledků. První transplantace ledviny byla provedena v roce 1953 francouzským chirurgem Hamburgerem. Úspěšnost metody, v té době hodnocená přežitím pacientů, se pohybovala kolem 2%. Pacienti se navíc velmi rychle vraceli do dialyzačního programu. První transplantace ledviny ve Střední Evropě byla provedena v roce 1961 v Hradci Králové (obrázek 1). Ani tato operace nebyla korunována úspěchem. První úspěšná transplantace v Československu byla provedena až v roce 1966 v Praze (obrázek 2).

V současné době se transplantací medicína potýká s nárůstem počtu nemocných v čekací listině a stagnujícím počtem vhodných kadaverózních dárců. Východiskem z této situace bylo zmírnění výběrových kritérií pro dárce a vytvoření kategorie tzv. „marginálních dárců“. Narůstající možnosti současné medicíny vytvořily z transplantace standardní a relativně bezpečnou metodu. To vedlo k rozšíření skupiny dárců i o oblast zdravých živých jedinců, kteří jsou ochotni dobrovolně poskytnout jednu ledvinu k transplantaci.

V České republice bylo v roce 2003 provedeno 400 transplantací ledvin. Většina z nich byla provedena od kadaverózních dárců. Pouze ve 48 případech byla použita ledvina od žijícího dárce (12%). Ve srovnání se světovými měřítky je tento počet velmi nízký. Ve Skandinávii je po-

díl transplantací od žijících dárců dlouhodobě nad 40%. V USA v roce 2002 počet transplantací od žijících dárců poprvé přesáhl 50%.

Příbuzenské transplantace

Transplantace orgánu od žijícího dárce naráží na etický problém. Na jedné straně je naším cílem uzdravení jedince, který je postižen ledvinovým selháním, na straně druhé máme před sebou zdravého člověka, kterého nesmíme poškodit. V celém procesu transplantace musíme mít na paměti, že dárce je zdravý člověk, který zcela dobrovolně podstupuje operaci, při které mu bude odstraněna jedna plně funkční ledvina, která bude následně transplantována. Jinými slovy, provádíme operaci, ke které u daného jedince neexistuje žádná zdravotní indikace. Od toho se také odvíjí hierarchie našich priorit. Na prvním místě stojí zachování života dárce, na druhém místě je zachování jeho zdraví a až na třetím místě našeho zájmu stojí odebraný orgán.

Dlouhodobé výsledky v délce přežívání štěpu jsou při transplantaci od žijícího dárce

mnohem příznivější, než u transplantace od dárce kadaverózního. Statisticky je průměrné 5leté přežívání štěpu u transplantace od kadaverózního dárce a od dárce žijícího 78,93%, resp. 90,21%, 10leté přežívání štěpu je 55,07%, resp. 74,84% (graf 1).

O dalším osudu transplantované ledviny rozhoduje řada faktorů, které musíme respektovat při výběru vhodného dárce. Z imunologického hlediska hrají největší úlohu shody v HLA systému. Konkrétně jde o HLA znaky skupin A, B a Dr. Naší snahou je vybrat pár (dárce-příjemce), mezi kterými bude maximální počet shodných znaků. Pokud tedy hledáme vhodný pár mezi pokrevně příbuznými, máme

Obrázek 2. Čtyřladvacetiletý Karel Pavlík, první úspěšně transplantovaný v Československu ledvinou od matky. Operace provedena v Praze dne 21. 3. 1966



Obrázek 1. Alžběta – první transplantovaná pacientka v Československu v roce 1961 v Hradci Králové



šanci, že minimálně 50% HLA znaků bude shodných. Dalším imunologickým parametrem je hladina cytotoxických protilátek PRA (panel reactive antibody). Podle hladiny PRA rozdělujeme pacienty do tří skupin: nesenzibilizovaní (PRA 0–19%), středně senzibilizovaní (PRA 20–79%) a hypersenzibilizovaní (PRA 80–100%). Čím vyšší je hladina PRA, tím snáze dochází k nastartování kaskády humorně indukované rejekční reakce. Je proto nezbytné znát jejich hladinu před transplantací.

Hovoříme-li o žijících dárcích, pak máme na mysli dvě hlavní skupiny. Jednu tvoří dárči příbuzní a druhou dárči emočně spříznění. Dárči příbuzní jsou lidé, kteří jsou v příbuzenském, tedy i geneticky blízkém vztahu k příjemci. Jejich vztah je buď horizontální (sourozenci) nebo vertikální (rodiče-děti). Dárči emočně spříznění (nepříbuzní) jsou ve vztahu k příjemci vázání přátelstvím či manželským svazkem. U této skupiny je nutno velice bedlivě zvážit pohnutky, které vedou dárce k dárceství. Vždy je nutno vyloučit snahu o získání jakékoliv výhody z transplantace ze strany dárce. Na druhé straně je nutno eliminovat i možnost nátlaku ze strany příjemce. V těchto případech je nezbytné, aby pohnutky k dárceství posoudila etická komise příslušného zdravotnické

Obrázek 3. 3D angio-CT vyšetření renálních cév dárce



zařízení, které bude transplantaci provádět, tak jak to vyžaduje transplantční zákon č. 285/2002. Ačkoliv u emočně spřízněných transplantací není imunologický aspekt tak ideální, jako v případě transplantace příbuzenské, jsou výsledky dlouhodobého přežívání štěpů srovnatelné (4).

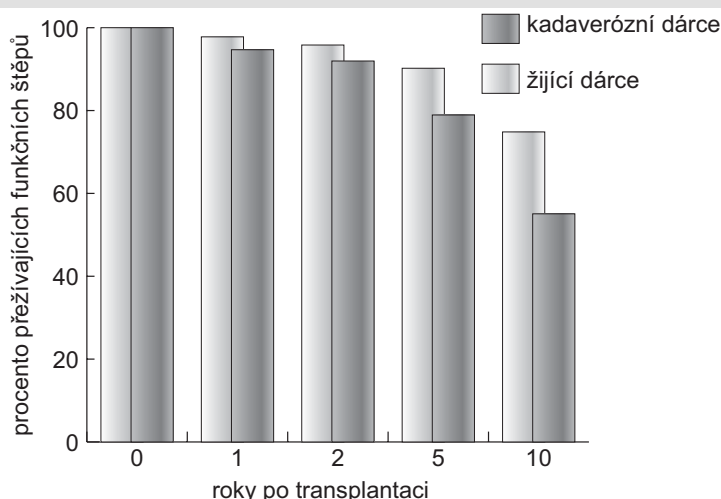
Narozdíl od transplantace orgánu od zemřelého dárce je transplantace ze živého dárce plánovaný výkon. To je obrovská výhoda. Máme dostatek času k výběru nejoptimálnějšího příjemce, máme velký prostor k řádnému vyšetření všech rizikových faktorů, které by mohly negativně ovlivnit průběh transplantace a další vývoj.

Obrázek 4. Zchlazená a perfundovaná ledvina odebraná od dárce

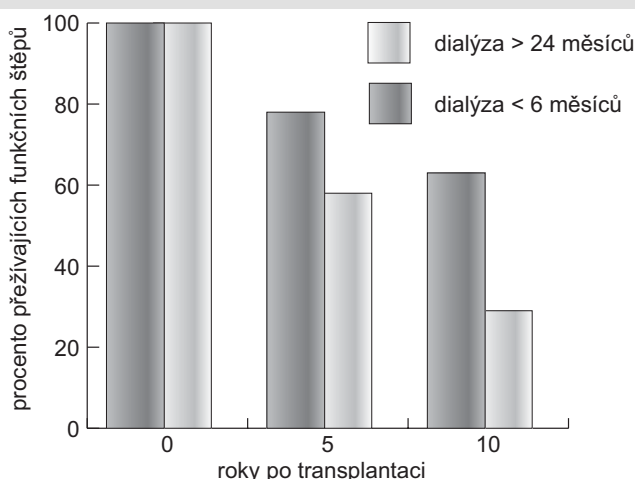


Máme jedinečnou šanci zahájit imunosupresivní terapii 2–3 dny před vlastním výkonem. Ledvina je pak transplantována do organismu, ve kterém jsou již relativně stabilizované hladiny imunosupresiv. To vše přispívá k vyšší bezpečnosti výkonu pro dárce a příznivému dalšímu vývoji na straně příjemce. Právě možnost naplánování operačního výkonu nám nabízí mimořádnou možnost provedení tzv. preemptivní transplantace. Tento typ transplantace se provádí u nemocného, který již neodvratně spěje do pravidelné hemodialyzační léčby, ale zatím dialyzován nebyl. Opakovaně bylo statisticky prokázáno, že výsledky operace provedené v této době přinášejí mnohem lepší výsledky, měřené přežitím funkčních štěpů (7, 8) (graf 2).

Graf 1. Závislost přežívání štěpu na typu dárce (zpracováno podle USRDS reference year 1987–1996)



Graf 2. Přežívání kadaverózních štěpů v závislosti na délce dialýzy příjemce před transplantací (zpracováno dle Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis)



Příprava k transplantaci

Všechny kroky spojené s vyšetřováním a prováděním transplantace ze žijících dárců v České republice jsou legislativně podloženy novým zákonem č. 285 ze dne 30. května 2002 o darování, odběrech a transplantacích tkání a orgánů a o změně některých zákonů (transplantační zákon). Konkrétně je této oblasti věnována hlava II, díl 1.

Legislativní podmínkou provedení transplantace od žijícího dárce je zapsání příjemce do čekací listiny (WL). Vyšetření, která je nutno provést u příjemce, se neliší od ostatních pacientů ve WL. To znamená, že je nutné vyšetřit virologický stav (CMV, HBsAg, VHC, HIV I a II, EBV). Nutností je vyšetřit hladinu PRA, která se aktualizuje každé 3 měsíce a samozřejmě je typizace HLA antigenů v třídách A, B a Dr, které jsou pro transplantační medicínu nejdůležitější. Povinností nefrologa, který dispenzarizuje čekateli, je pravidelně posuzovat zdravotní způsobilost k transplantaci. V případě zhoršení zdravotního stavu, které vede ke

kontraindikaci transplantace, je nutné čekateli dočasně z WL vyřadit.

První kontakt mezi nemocným se selháním ledvin, který je čekatelem na transplantaci, a potenciálním dárce je téměř vždy v režii nefrologa, který o něho pečuje. V této fázi je třeba oběma vysvětlit výhody i nevýhody i všechna rizika spojená s provedením takového typu transplantace. Jako první by mělo následovat vyšetření krevní skupiny. Základním předpokladem je kompatibilita v krevní skupině mezi dárce a příjemcem, která je shodná s kompatibilitou při krevní transfuzi (příjemce sk. A může získat ledvinu od dárce sk. 0 a A, příjemce sk. B může získat ledvinu od dárce sk. 0 a B, příjemce sk. 0 může získat ledvinu od dárce sk. 0, příjemce sk. AB může získat ledvinu od dárce sk. A, B, AB, 0). V současnosti již existují možnosti, jak tuto imunologickou bariéru překonat (1). Dalším nezbytným vyšetřením, kterým je CM (crossmatch, reakce séra příjemce proti lymfocytům dárce). Předpokladem úspěšné transplantace je negativita tohoto testu. I zde jsou známa

opatření, za kterých je provedení transplantace ledviny možné i při pozitivním CM (5).

Následuje komplexní interní vyšetření potenciálního dárce včetně zobrazovacích metod (rtg plic, UZ břicha a retroperitonea), kdy se posoudí jeho zdravotní stav. Je nutné vyloučit malignity, infekční nemoci a další přenosná onemocnění. Poté je nutné provedení podrobného nefrologického vyšetření, včetně izotopového posouzení funkcí ledvin. V této fázi přípravy obvykle provádíme virologický skrining dárce (CMV, HBsAg, VHC, HIV I a II, EBV), současně i BWR. Jestliže provedená vyšetření dárce nekontraindikují, následuje typizace HLA antigenů a odborné psychologické vyšetření, které je ze zákona povinné. Plánujeme-li transplantaci mezi nepřibuznými jedinci, pak tento výkon musí posoudit a schválit etická komise nemocnice, ve které bude transplantace provedena. Pro posouzení transplantability ledviny je nutné provedení renální angiografie, které nám zobrazí krevní zásobení ledviny. Na podkladě tohoto vyšetření definitivně rozhodujeme o ledvině, kterou lze bezpečně k transplantaci použít. Z anatomických důvodů preferujeme levou stranu, kde je obvykle delší renální žíla, což transplantaci usnadňuje. Standardní metodou vyšetření je digitální subtrakční angiografie. Nevýhodou této metody je poměrně malá možnost zobrazení žilního systému ledviny. Až ve 13,5% takto nelze vůbec zobrazit akcesorní žíly. Mnohem citlivějším vyšetřením je 3D CT angiografie, která nám umožňuje prostorové zobrazení systému cév (obrázek 3). Excelentní výsledky poskytuje 3D magnetická rezonance s použitím gadolinia. Tato metoda je vysoce citlivá a její použití snižuje riziko nezobrazení akcesorní žíly až na 1,9% (3). Pokud všechna vyšetření vyhovují, můžeme přistoupit k vlastní operaci. Před výkonem je ještě nutné standardní předoperační vyšetření. Bezprostředně před vlastní transplantací (do 24 hodin) je nutné zopakovat crossmatch mezi dárce a příjemcem. U příjemce nasazujeme imunosupresi 48 až 72 hodin před transplantací. Používáme standardní schéma, nejčastěji trojkombinaci kalcineurinového inhibitoru (cyklosporin, tacrolimus), antiproliferativní látky (mykofenolát mofetil) a steroidu. V indikovaných případech používáme indukční imunosupresivní léčbu monoklonální protilátkou proti receptorům pro IL-2 (daclizumab).

Transplantace

K maximálnímu zkrácení doby studené ischemie je vhodné provádět operaci dárce a příjemce paralelně na dvou operačních sálech. Začínáme nefrektomií u dárce, výkon provádíme v profylaktickém zajištění antibiotiky. Vzhledem ke snaze získat kvalitní transplantabilní ledvinu a současně minimalizovat traumatizaci dárce

volíme nejvhodnější operační taktiku. Z otevřených operací je preferována nefrektomie z předního extraperitoneálního přístupu, která by měla být metodou volby (9). V současné době se objevuje odklon od otevřené operativy na straně dárce a preferuje se rukou asistovaná retroperitoneoskopická nefrektomie (2, 10). Tato metoda splňuje kritéria pro bezpečnou a minimálně invazivní operační metodu, která současně umožňuje maximální zkrácení doby teplé ischemie. Nevýhodou je, že tímto přístupem lze provádět nefrektomii pouze vlevo. Pokud nelze provést nefrektomii vlevo, z důvodu nepříznivých anatomických poměrů na cévách, provádíme nefrektomii vpravo. Zde si prioritu zachovává otevřená operativa. Po přerušení močovodu a cév, ledvinu vyjímáme z těla dárce a ihned ji zchlazujeme na 4 °C a perfundujeme konzervačním roztokem (obrázek 4). Takto konzervovaný orgán transportujeme na operační sál, kde provádíme transplantaci dle standardního postupu. Renální cévy anastomozujeme za zevní ilické cévy, před obnovením oběhu podáváme bolus metylprednisolonu. Implantaci močovodu provádíme dle zvyklostí pracoviště. Nejuzšívanější metodou je ureterocystoanastomosa dle Lich-Gregoire. Použití ureterálního stentu není nutné, ale některá pracoviště ho používají standardně. Stent odstraňujeme 3. až 6. týden po transplantaci.

Další sledování

Součástí dalšího sledování příjemce transplantovaného orgánu je pravidelné klinické sledování funkce štěpu, které není odlišné od

dispenzarizace příjemce ledviny od kadaverózního dárce. Nutné jsou pravidelné kontroly hladiny imunosupresiv, abychom udrželi dostatečně vysokou účinnou hladinu a zároveň abychom předešli rozvoji nežádoucích účinků při příliš vysokých dávkách. Součástí sledování je též pravidelné ultrazvukové vyšetřování štěpu s dopplerovským vyšetřováním krevních průtoků.

Pravidelná doživotní dispenzarizace se týká i dárce. I ta je zakotvena v transplantačním zákonu č. 285/2002. Součástí kontrol jsou klinická a laboratorní vyšetřování se zaměřením na funkci solitární ledviny. Při dlouhodobém (25 roků) sledování dárců bylo zjištěno, že došlo k poklesu glomerulární filtrace o 28 %. Za stejnou dobu došlo ke vzestupu proteinurie nad 150 mg/den u 19 % dárců. To však u žádného z dárců nevedlo k renálnímu selhání (6).

Závěr

Transplantace ledviny od žijícího dárce je vysoce efektivní metoda léčby ledvinového selhání, která má ve srovnání s transplantací od zemřelého dárce mnohem lepší úspěšnost. Umožňuje načasování výkonu dokonce do doby, kdy příjemce doposud není dialyzován, ale již neodvratně do tohoto stadia spěje. Právě tyto preemptivní transplantace provedené od žijícího příbuzenského dárce mají suverénně nejlepší výsledky. Z pohledu dárce nefrektomie pro transplantaci představuje standardní riziko, které s sebou přináší každý operační výkon. S dalším rozvojem chirurgických metod se tato rizika stále snižují. Z dlouhodobé perspektivy není dárcovství ledviny zatíženo závažnějšími zdravotními důsledky.

Literatura

1. Alexandre GP, et al. Human AB0-incompatible Living donor renal homografts. *Neth J Med* 1985; 28: 231–234.
2. Dostalík J, et al. Manually-assisted laparoscopic nephrectomy in a living donor. *Rozhl Chir.* 2003; 82(4): 188–191.
3. Giessing M, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography versus conventional digital subtraction angiography: which modality is superior in evaluating living kidney donors? *Transplantation*. 2003; Sep 27, 76(6): 1000–1002.
4. Gjertson DW, Cecka JM. Living unrelated donor kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58(2): 491–499.
5. Gloor JM, et al. Overcoming a positive crossmatch in living-donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(8): 1017–1023.
6. Goldfarb DA, et al. Renal outcome 25 years after donor nephrectomy. *J Urol* 2001; 166(6): 2043–2047.
7. Ishani A, et al. The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(6): 1275–1282.
8. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 1377–1381.
9. Wadström J. Surgical advances in living donor nephrectomy. Living donor kidney transplantation 2003: Looking to the Future. *Satellitní symposium ESOT 2003, Benátky, Itálie, 21. 9. 2003, Sborník abstrakt: 18–20.*
10. Wadström J, et al. Hand-assisted retroperitoneoscopic living donor nephrectomy superior to laparoscopic nephrectomy. *Transplantation Proceedings.* 2003; 35: 782–783.