Proč indikovat transplantaci ledviny a u koho je kontraindikovaná

Štefan V í t k o

Institut Klinické & Experimentální Medicíny, Praha

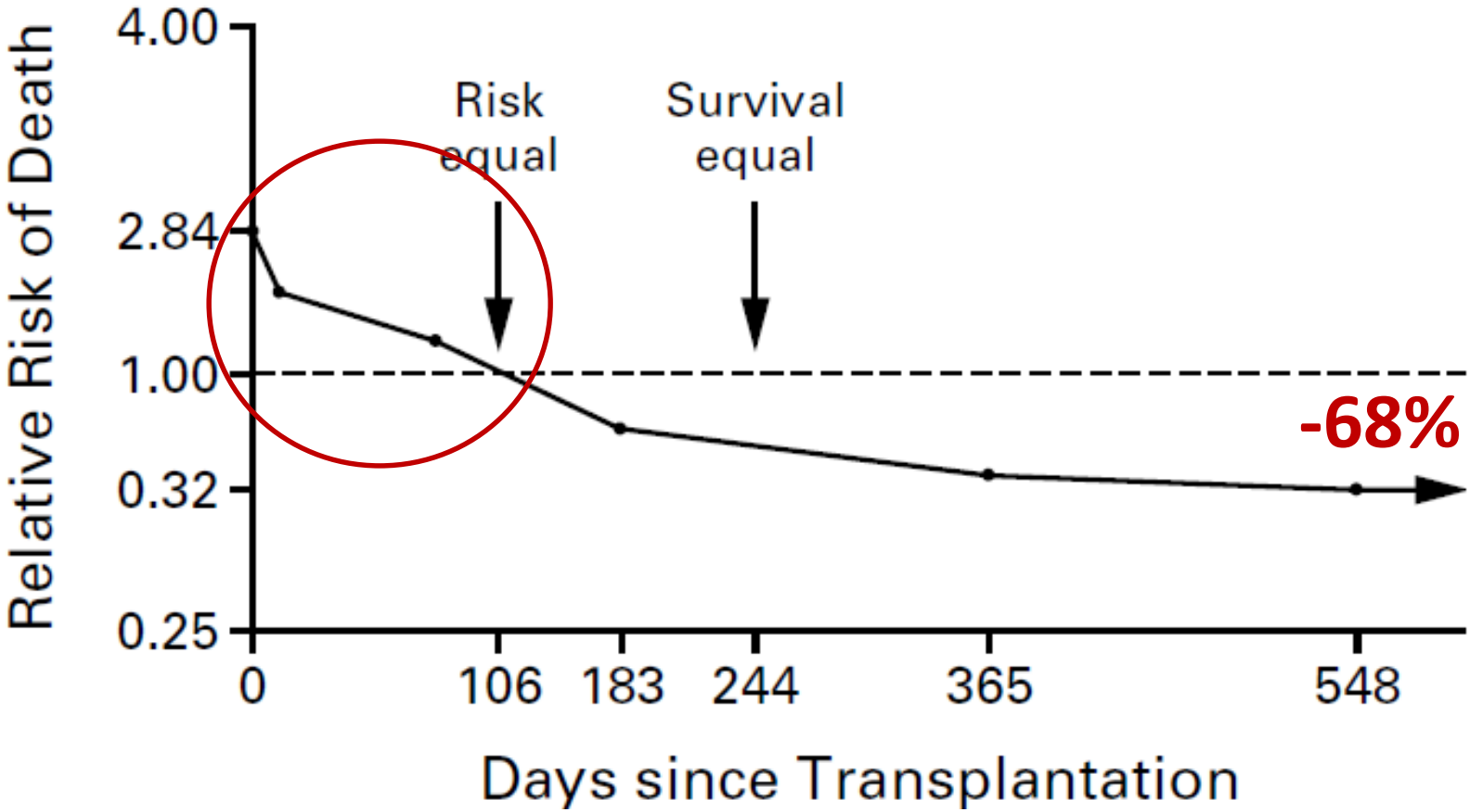
✉ stvi@ikem.cz

✆ 26135 2128

osnova

- **proč indikovat nemocného se selháním ledvin k transplantaci ledviny?**
  - přežívání nemocných tx ledviny *vs* dialýza
  - kardiovaskulární morbidity po tx ledviny *vs* dialýza
  - kvalita života po tx ledviny *vs* dialýza
  - náklady na léčbu ESRD
- **kontraindikace transplantace ledviny (absolutní/relativní)**
  - věk chronologický / biologický
  - tělesná hmotnost
  - rekurující onemocnění ledvin
  - infekce akutní / chronické HIV
  - předtransplantační malignity
  - psychiatrie, závislosti, nespolupráce

celková mortalita po tx ledviny a při dialýze



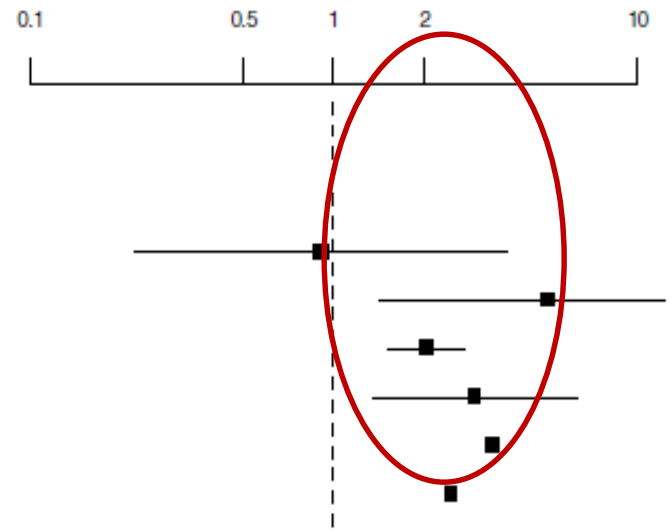
Wolfe RA et al.: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med 1999; 341: 1725–1730*

IKEM

celková **mortalita*** v prvních *30 dnech* po transplantaci

transplantace ledviny vs dialýza

Study ID	Adj HR (95% CI)
< 30 days	
Transplant vs Dialysis	
Oniscu 2005*	0.91 (0.22, 3.70)
Oniscu 2004*	5.03 (1.43, 17.73)
McDonald 2002* †	2.00 (1.50, 2.70)
Rabbat 2000*	2.91 (1.34, 6.32)
Ojo 1994*	3.30 P < 0.03
Port 1993*	2.43 P ≤ 0.01

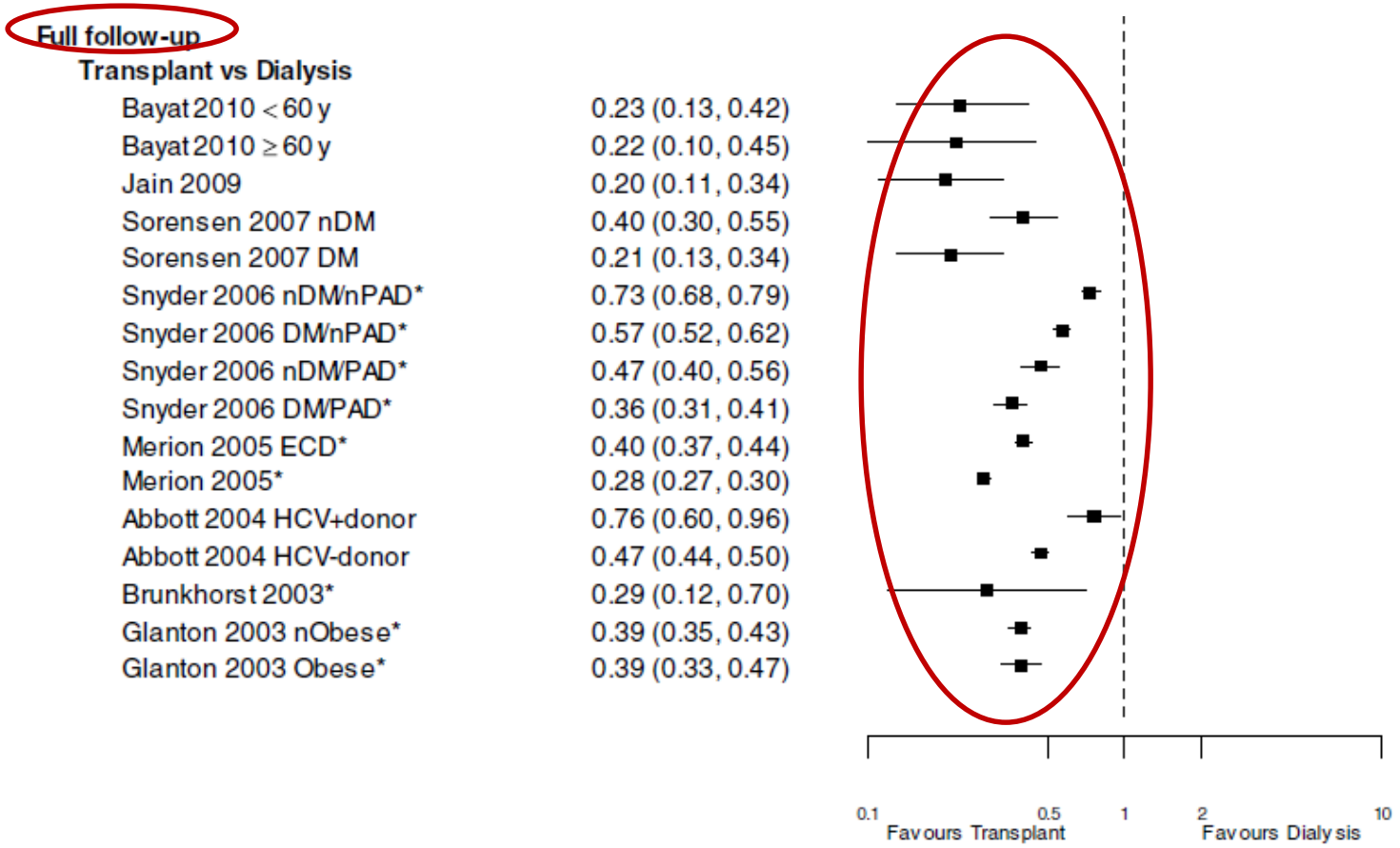


Tonelli Met al.: Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant 2011: 11: 2093-2109*

IKEM

celková **mortalita*** v závislosti *na komorbiditách*

transplantace ledviny vs dialýza

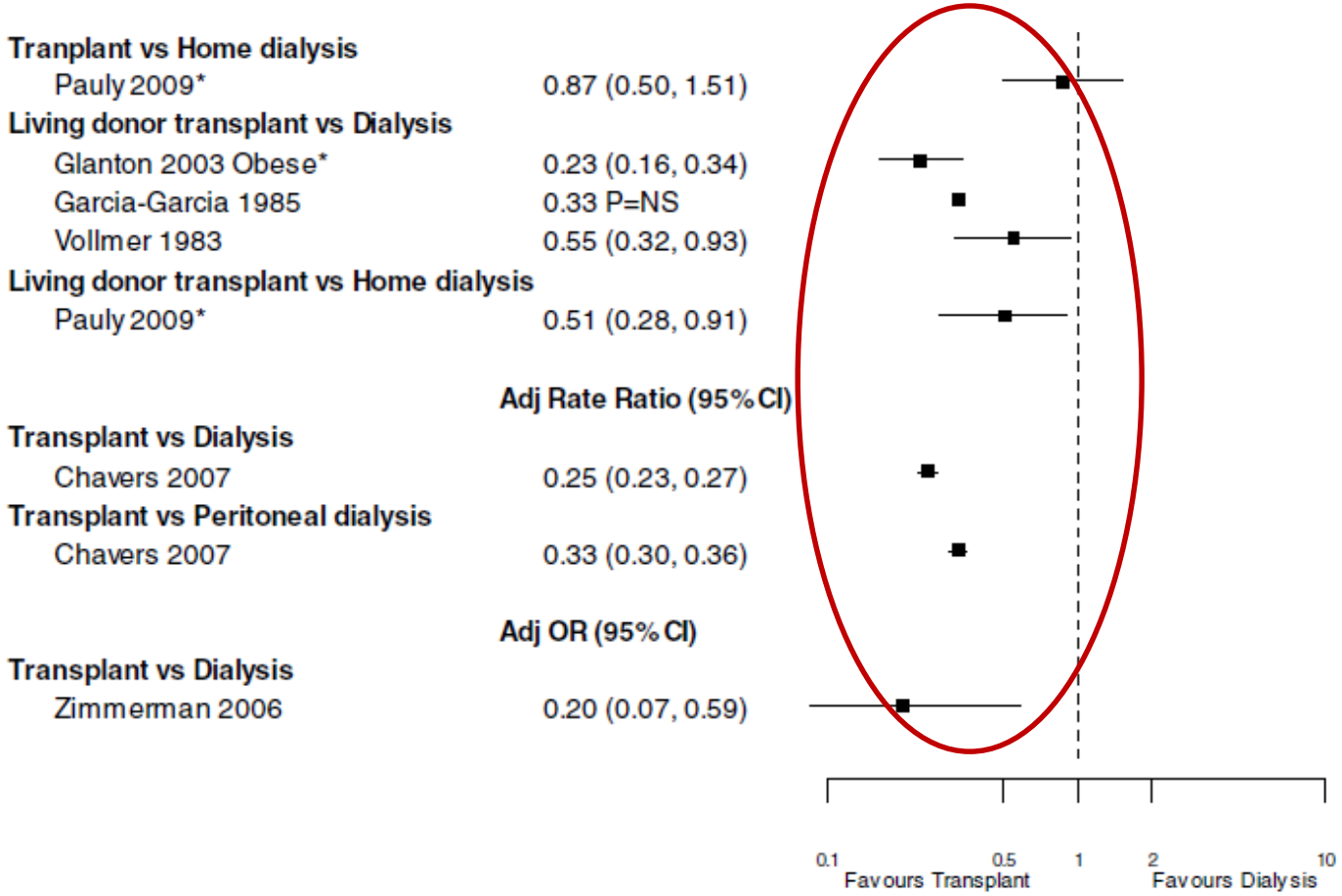


Tonelli Met al.: Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant 2011: 11: 2093-2109*

IKEM

celková **mortalita*** v závislosti na *modalitách* léčby

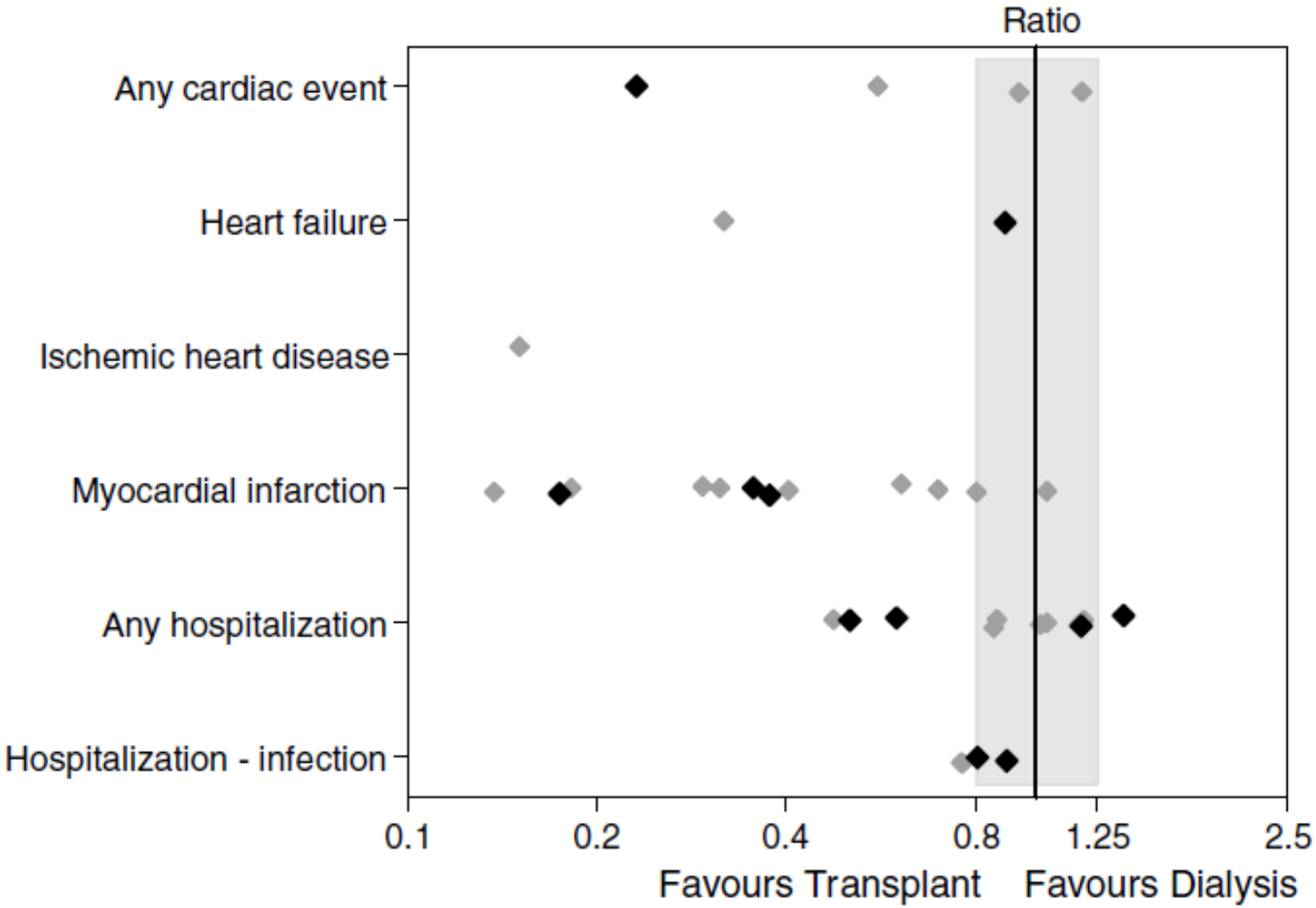
transplantace ledviny vs dialýza



Tonelli Met al.: Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant 2011: 11: 2093-2109*

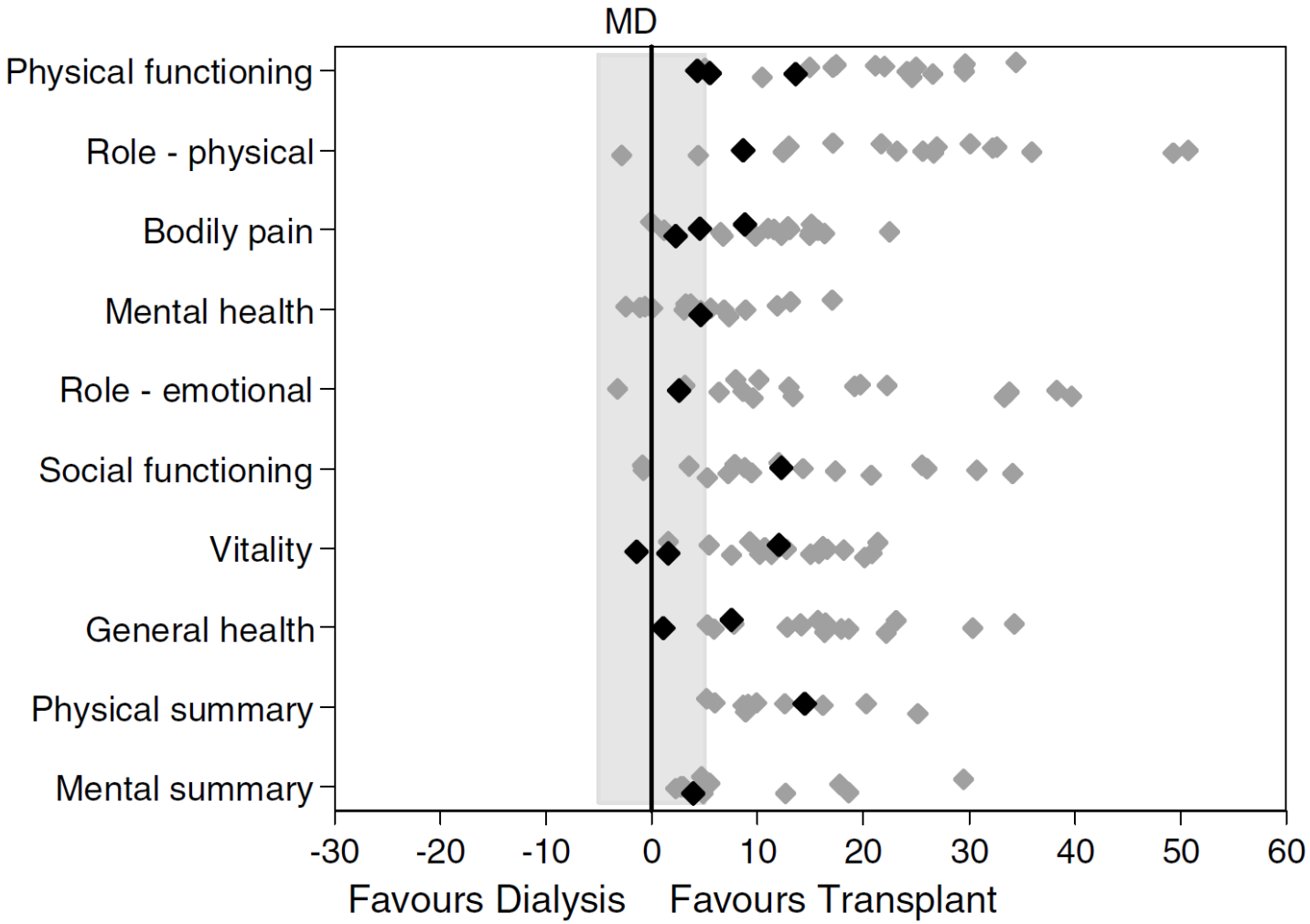
IKEM

kardiální příhody při dialýze **a po** transplantaci



Tonelli Met al.: Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant 2011: 11: 2093-2109*

kvalita života při dialýze a po transplantaci ledviny



Tonelli Met al.: Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Transplant 2011: 11: 2093-2109*

IKEM

náklady na léčbu CHRS

1000 €/měsíc, Rakousko

Outcome parameter	Value	95% CI
Therapy costs (€1000/month)		
HD	3.630	3.462–3.801
HP	3.330	3.189–3.474
HM	3.380	3.225–3.539
PD	2.160	0.903–3.957
PP	1.530	0.392–3.429
PM	1.710	0.595–3.403
TL	4.240	3.755–4.754
TD	4.250	3.761–4.769
TP	1.430	1.161–1.726
TM	1.070	0.702–1.515

HD - hemodialýza (prvních 12 měsíců), HP – hemodialýza (13. – 24. měsíc), HM – hemodialýza po 25. měsíci
PD - peritoneální dialýza (prvních 12 měsíců), PP – peritoneální dialýza (13.- 24. měsíc), PM - peritoneální dialýza po 25. měsíci
TL – transplantace ledviny žijícího dárce (prvních 12 měsíců); TD – transplantace ledviny zemřelého dárce (prvních 12 měsíců); TP – transplantace ledviny (13. – 24. měsíc); TM – transplantace ledviny po 25. měsíci

Haller M *et al.* Cost-effectiveness analysis of renal replacement therapy in Austria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: *2988-2995*

IKEM

Personalizing the Kidney Transplant Decision

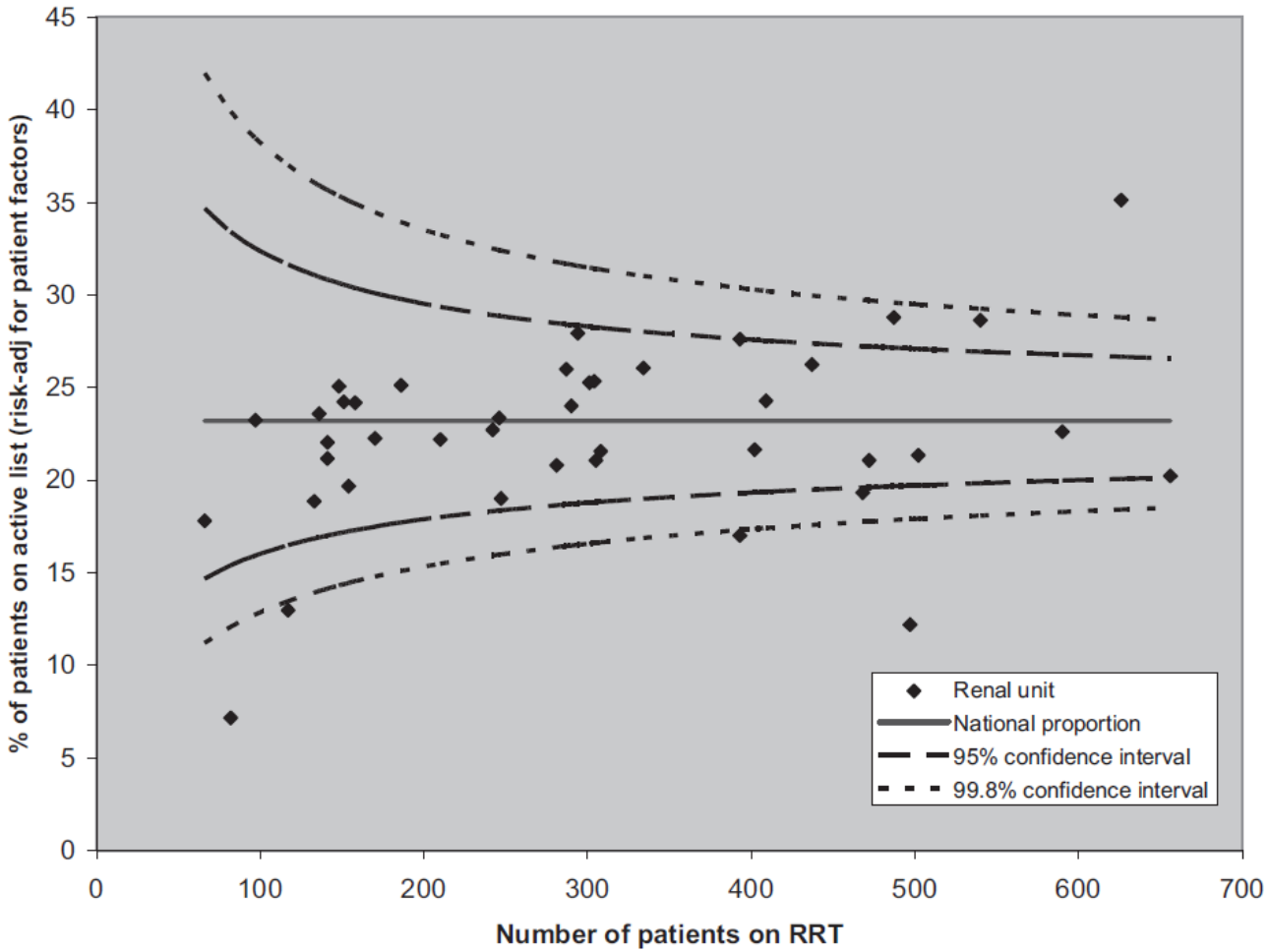
Who Doesn't Benefit From a Kidney Transplant?

Deirdre Sawinski[1] and David P. Foley[2]

- transplantace ledviny je **na populační úrovni** spojená s delším přežitím a lepší kvalitou života (je ekonomicky výhodnějším způsobem léčby)
- **na individuální úrovni**, u konkrétního pacienta, to však platit nemusí, někteří nemocní z transplantace neprofitují

podíl dialyzovaných zařazených do čekací listiny

jednotlivá dialyzační střediska V. Británie



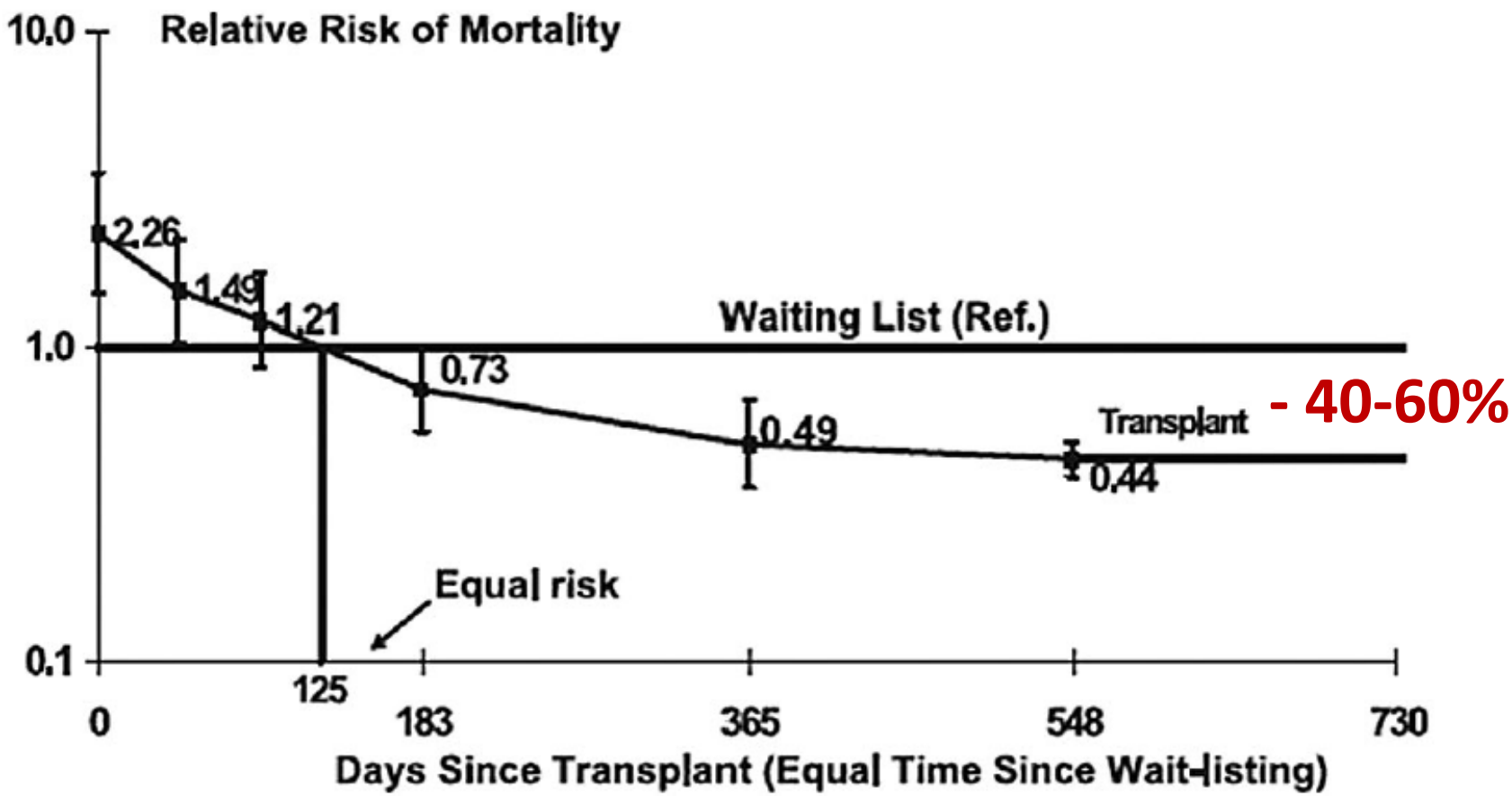
Dudley Ch. et al. Factors That Influence Access to the National Renal Transplant Waiting List. *Transplantation 2009; 88: 96–102*

kontraindikace tx ledviny obecně

- důvodný předpoklad, že **přežití** bude po transplantaci kratší, nebo jeho **kvalita života bude horší,** než při léčbě dialýzou
- předpoklad **nedostatečné spolupráce** (nonadherence), která zvyšuje riziko ztráty štěpu (=plýtvání nedostatkovými zdroji)
- **individuální posouzení nemocného !**
- absolutní kontraindikace často důsledkem kombinace několika relativních kontraindikací

přežívání nemocných **≥70 let po tx ledviny a při dialýze**

biologický věk a přidružená onemocnění

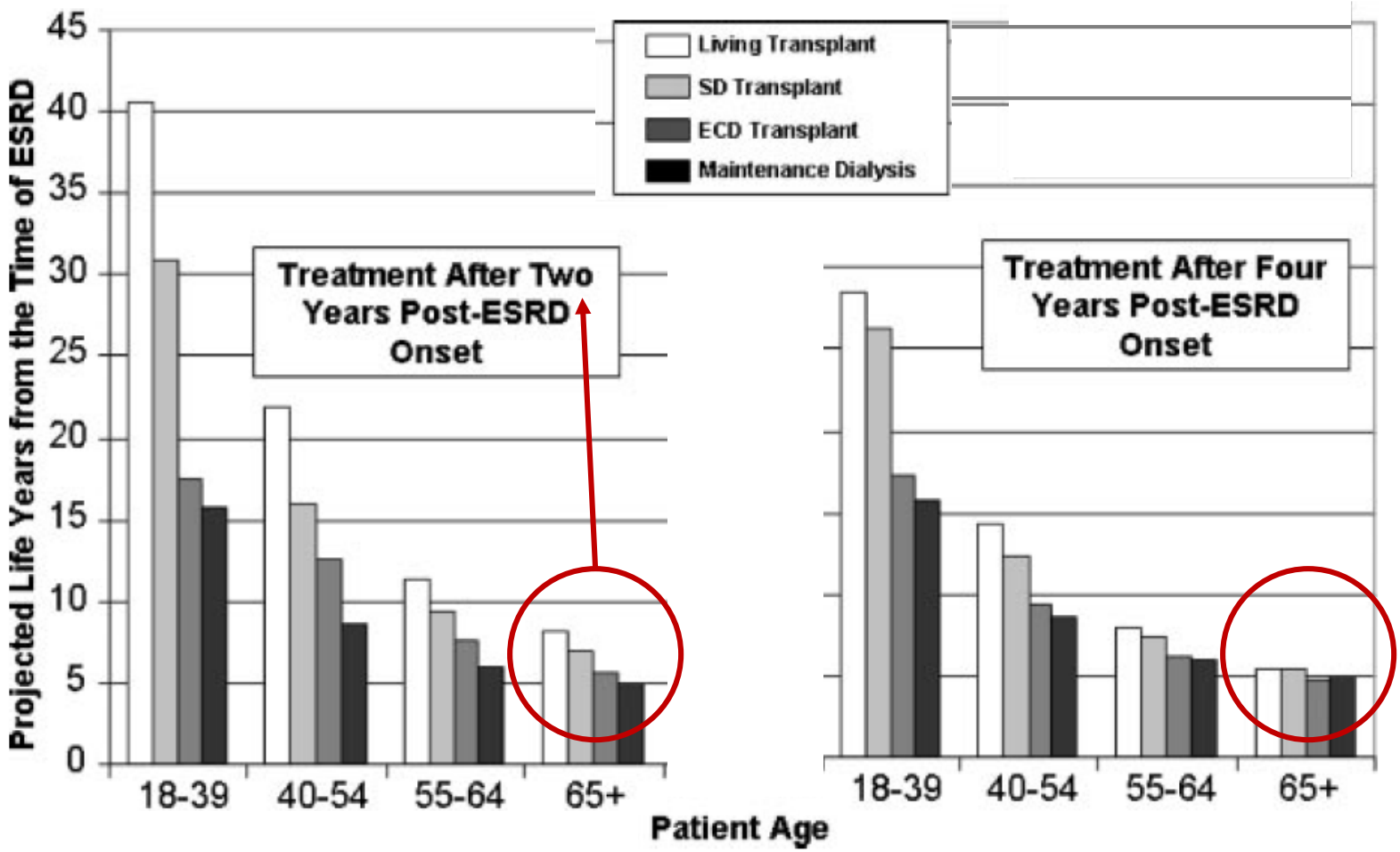


Rao PS et al.: Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: Results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation 2007:* 83 1069–1074

IKEM

odhad přežívání po zahájení „léčby“ CHRS

podle modality léčby a věku



Schold et al.: Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis?

IKEM

kalendářní / biologický **věk kandidáta**

- předpokládaný věk dožití v rozvinutých zemích x=76.5 let

Age group (years)	Relative risk of death 18 months posttransplant	Time at which likelihood of survival equals reference group (days posttransplant)	Projected years of life without transplant	Projected years of life with transplant
60–74 (overall)	0.39	369	6	10
60–74 (nondiab)	0.37	442	7	12
60–74 (diabetic)	0.46	247	5	8
All ages (nondiab)	0.25	n/a	n/a	n/a
All ages (all causes)	0.36	325	n/a	n/a
65-year-old (no wait time)	n/a	n/a	6.6	8.2
70-year-old (overall)	0.44	Almost 2 years	n/a	n/a
75-year-old (no wait time)	n/a	n/a	4.3	5.9

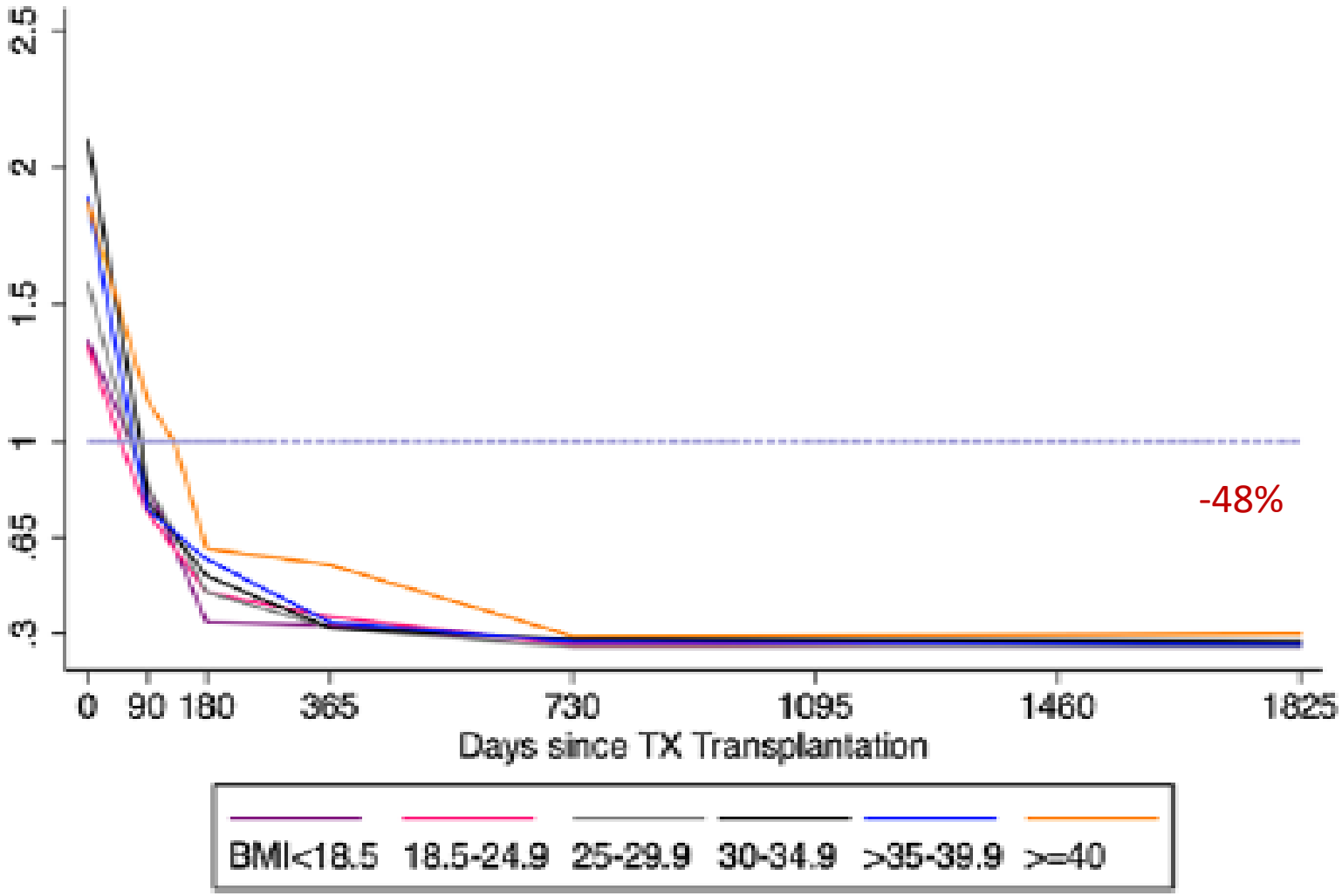
n/a, not available.

Jassal et al.: Kidny transplantation. *Semin Dial 2014*

obezita kandidáta transplantace ledviny

- vysoká prevalence obezity / metabolického sy v běžné populaci
- obezita u dialyzovaných asociovaná s nižší mortalitou (paradox)
- **transplantace je u obézních výhodnějším způsobem léčby než dialýza**
- po tx **obezita (≥30kg/m²)** = vyšší mortalita (+52%), častěji opožděná fce štěpu (+52%), více akutních rejekcí (+17%), více infekcí operačních ran/dehiscencí (+213%) a prodlouženou hospitalizaci (+2.3 dne)
- morbidní obezita **(≥35kg/m²)** – redukce těl.hmotnosti, bariatrické operace
- jednoznačná hranice kontraindikace dle BMI není stanovená
- **≥40kg/m²** - relativní kontraindikace transplantace ledviny

přežívání obézních při dialýze a po tx



Gill et al.: The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J Transplant 2013; 13: 2083–2090*

rekurující glomerulonefritidy a následné ztráty štěpu

	Clinical recurrence rate (% of transplanted patients)	Graft loss after 5-10 years (% of transplanted patients)
IgA nephropathy	10-25% (>50 histologically)	2-16%
FSGS	20-40%	10-20%
MPGN type I	20-50%	10-30%
MPGN type II (DDD)	>80% (histologically)	10-25%
Membranous GN	5-30%	5-20%
ANCA vasculitis	20%	Unknown
SLE	5-30%	<10%

- **cave!**
  - **primární FSGS –** není kontraindikací k tx ledviny
  - **ANCA vaskulitídy –** jednoroční odstup od klinické remise**,** nízké před tx titry protilátek!
  - **membranózní nefropatie -** před tx negativita PLA2R protilátek!
  - **anti-GBM -** před tx nedetekovatelné anti-GBM protilátky!
  - **lupoidní nefritida** - před tx negativní sérologie při minimální imunosupresi

Cosio F et al.: Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int 2017; 91: 304-304*

IKEM

infekční onemocnění kandidáta transplantace

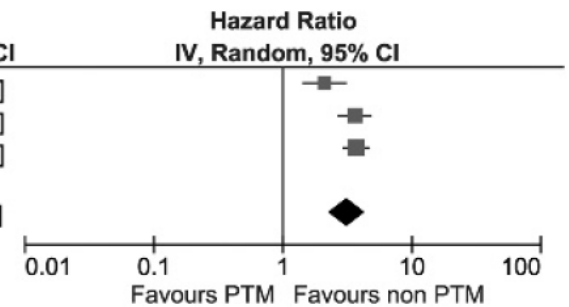
- **aktivní (=současně probíhající) *bakteriální, virová, fungální infekce* – oddálení tx do úplného vyléčení (=relativní kontraindikace)**
  - IMC, peritonitida, katétry, měkké tkáně, infikované kožní defekty
- **specifické infekce**
  - **aktivní tuberkulóza** - kontraindikace; komb. režim ≥6 měsíců, cave resistence!
  - **latentní tbc** (20-55x vyšší riziko reaktivace); screening quantiferonem, profylaxe!
- **virové infekce**
  - **Hepatitída C - není kontraindikací tx,** ale fibróza/ca jater? léčba DAA před/po transpl.
  - **Hepatitída B - není kontraindikací tx,** ale cirhóza/ca jater?, simultánní tx jater a ledviny?
  - **HIV+ není absolutní kontraindik. tx ledviny;** ale: CD4+ ≥200/ul cca 3 měsíce; HIV RNA negat., absence oportických infekcí, dobrá adherence k HAART
  - **CMV+ není kontraindikací tx ledviny - dárce+/příjemce - profylaxe/prevent.léčba**
  - **BK –** screening se nedoporučuje

maligní onemocnění kandidáta transplantace

- metastazující malignity v anamnéze - kontraindikace tx
- „aktivní“ malignity - oddálení tx do potenciálního vyléčení
- anamnéza maligního onemocnění
  - “ochranná“ doba po vyléčení: diagnóza? a stadium?
    - bez „čekání“
      - nemelanomové kožní tumory
      - malý ca ledviny <3cm
      - ca prostaty Gleason ≤6
      - ca in situ (hrdla dělohy, další)
      - folikulární/papilární ca thyreoidey 2 cm
      - povrchový ca močového měchýře
  - přehodnocení doby oddálení tx na individuální intervaly

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	PTM Total	Non-PTM Total	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Farrugia 2014	0.7419	0.1925	74	19029	28.1%	2.10 [1.44, 3.06]
Brattstrom 2014	1.2809	0.1468	416	10032	33.9%	3.60 [2.70, 4.80]
Kiberd 2009	1.3083	0.1156	1641	162437	38.1%	3.70 [2.95, 4.64]
Total (95% CI)			**2131**	**191498**	**100.0%**	**3.13 [2.29, 4.27]**

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 6.84, df = 2 (P = 0.03); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 7.16 (P < 0.00001)



Acuna SA et al.: Outcomes of Solid Organ Transplant Recipients With Preexisting Malignancies in Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation 2017;101: 471–481*

IKEM

kardiovaskulární onem. kandidáta tx

- **kardiální choroby** - vysoké riziko úmrtí!
  - anamnéza/ekg/fyzik. - arytmie? AP? SS? chlopenní vady (symptomat.)?
  - doba na dialýze ≥2 roky ECHO – PH?
  - AIM, PCI metal – oddálení tx 1 měsíc
  - PCI lékový stent – oddálení tx 6 měsíců / duální antiagregace
  - CAD (HYHA III/IV, EFLK <30%, chlopenní vady) indikace po posouzení kardiologem!
  - PH 46mmHg/ 60mmHg
  - systémová amyloidóza – postižení srdce
- **choroby periferních cév**
  - nehojící se **infikované** rány končetin kontraindikace do doby vyléčení
  - ICHDK, atheroskleróza perif. cév – indikace po posouzení cévním chirurgem,

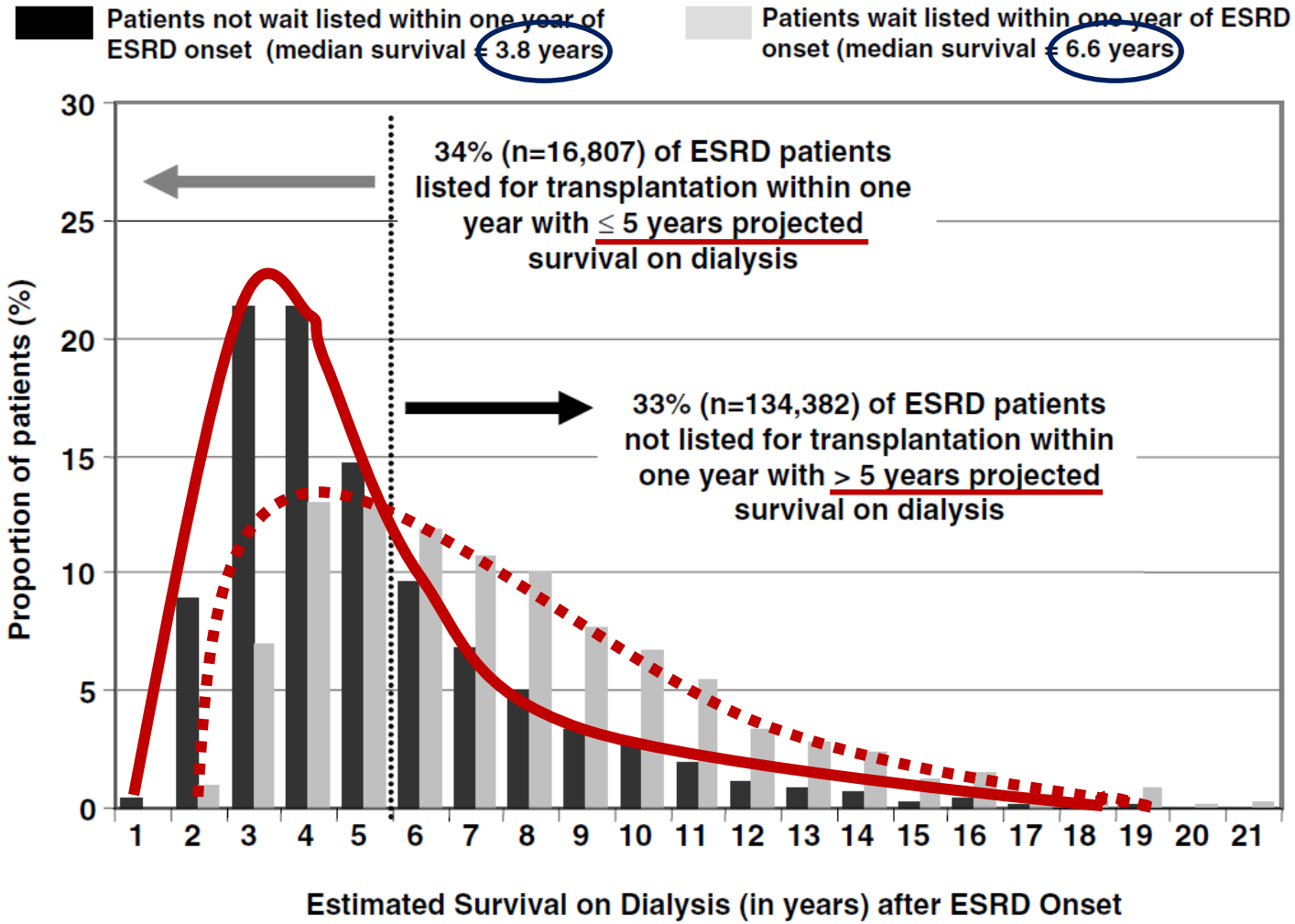
plicní onemocnění kandidáta tx

- Plicní onemocnění - málo publikovaných zpráv!
  - rtg hrudníku u všech!
  - exkuřáci / aktivní kuřáci cigaret - CT hrudníku
  - pokročilá obstrukční (asthma) / restriktivní plicní choroba (fibróza) (domácí O_2 th.) – kontraindikace tx
  - tx plicní hypertenze, cor pulmonale
- vždy konzultace pneumologa

psychiatrické poruchy, závislosti, nespolupráce

- **nespolupráce při dialýze** není jasným dokladem nespolupráce po transplantaci
- **aktivní bifázická porucha, psychózy** představují kontraindikaci tx
  - rozhodující je ovlivnění rozhodování a sociální (rodinná) podpora
- **kognitivní, mentální postižení** není absolutní kontraindikací, individuálně
- **aktivní substanční („drogová“) i nesubstanční závislost** – kontraindikace tx
  - léčba, minimální doba abstinence 6 měsíců
  - dopor. **psychosociální vyšetření**, ale malá evidence o účinnosti tohoto přístupu
- **cévní mozkové příhody / TIA** – relat. kontraindikace - 3 měsíce odklad
- **progresívní neurodegenerativní onemocnění**

odhad přežívání (ne)zařazených do čekací listiny



Schold JD et al.: The Overlapping Risk Profile Between Dialysis Patients Listed and Not Listed for Renal Transplantation. *Am J Transplant 2008; 8: 58–68*

IKEM

kontraindikace tx ledviny: závěr

- **současně probíhající infekce** bakteriální / virová / mykotická / parazitární
  - **tuberkulóza**
  - **HIV+**
- **současně probíhající psychiatrické onem. / „drogová“ závislost**, které ovlivňují rozhodování a představují vysoké riziko nespolupráce
- **probíhající nespolupráce vedoucí k poruchám zdraví, přes edukaci a doporučení**
- **probíhající** malignity, vyjma nemocných s „lowgrade“ ca
- **mnohotný myelom** s postižením ledvin, vyjma potenciálně léčitelných stavů, nebo v trvalé remisi
- závažné irreverzibilní **obstrukční / restriktivní plicní choroby**
- **systémová amyloidóza s postižením srdce**
- **nehojící se infikované defekty končetin** do doby zhojení
- **progredující neurodegeneratívní choroby**

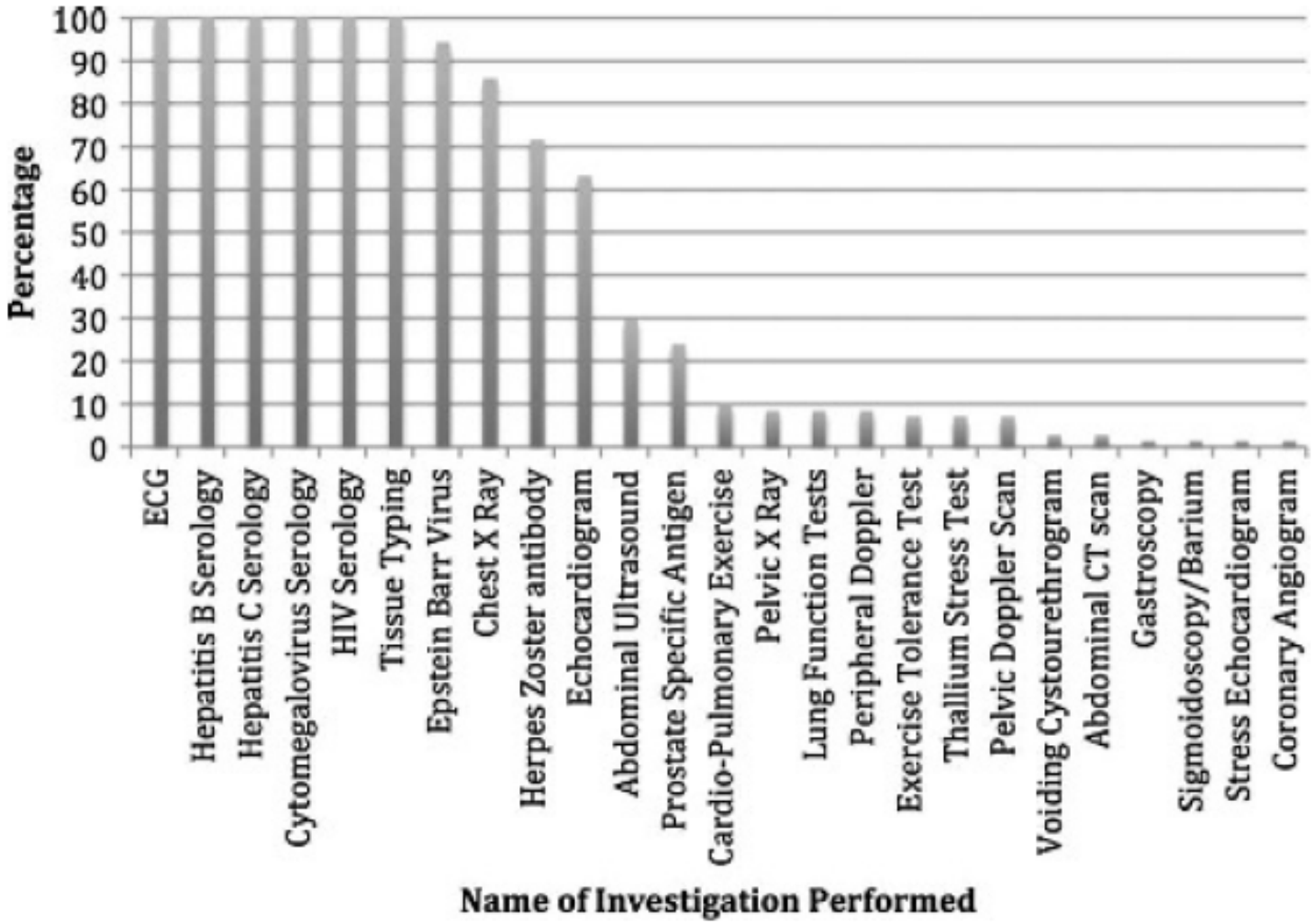
maligní onemocnění kandidáta transplantace

potx mortalita na malignitu - 3.1x vyšší u nem. s předtx malignitou

karcinom	stadium	„ochranná“ doba
mammy	časný pokročilý	**2 roky** **5 let**
kolorektální	Duke A/B Duke B Duke C	**2 roky** **2-5 let** **5 let**
močového měchýře	invazivní	**2 roky**
ledviny	časný velký, invazívní	**2 roky** **5 let**
dělohy	lokalizovaný invazívní	**2 roky** **5 let**
hrdla dělohy	lokalizovaný invazívní	**2 roky** **2 roky**
plicní	lokalizovaný	**2-5 let**
testikulární	lokalizovaný invazívní	**2 roky** **2-5 let**
melanom	lokalizovaný invazívní/metastatický	**minimálně 5 let** **kontraindikace !**

Batabyal P et al.: Clinical practice guidelines on wait-list for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation 2012; 94: 703-713*

doporučení / variabilita indikací



Pruthi et al.: Variation in Practice Patterns for Listing Patients for Renal Transplantation in the United Kingdom: A National Survey. *Transplantation 2018; 102: 961–968*

IKEM

pravděpodobnost **kontraindikace** tx ledviny

nezařazení do čekací listiny 1 rok po zahájení dialýzy

Effect (reference group)	Level	Adjusted Odds Ratio
Age (18–39)	40–49	1.42
	50–59	1.87
	60–69 ✓	3.37
Race (Caucasian)	Asian	0.67
	African–American	1.66
	Other	1.46
Gender (male)	Female	1.11
Cause of ESRD (other than diabetes)	Diabetes ✓	0.76
Albumin level (>3 mg/dL)[1]	0–3 mg/dL	1.57
History of cardiac arrest (No) ✓	Yes	1.48
History of congestive heart failure (No) ✓	Yes	1.44
History of cerebrovascular disease (No) ✓	Yes	1.46
Employment status (medical leave)[1]	Employed	0.82
	Unemployed ✓	1.46
	Retired	1.33
Primary insurance (Medicare)[1]	Employer Group Health	0.57
	Medicaid	1.01
Ischemic heart disease or myocardial infarction (No) ✓	Yes	1.23
Inability to ambulate (No) ✓	Yes	3.27
History of pericarditis (No)	Yes	0.88
History of COPD (No)	Yes	1.62
History of peripheral vascular disease (No)	Yes ✓	1.34
Tobacco use (No)	Yes	1.41
Body mass index (20–24)[1]	13–19	1.19
	25–29	0.91
	30–34	0.91
	35+ ✓	1.32

Schold JD et al.: The Overlapping Risk Profile Between Dialysis Patients Listed and Not Listed for Renal Transplantation. *Am J Transplant 2008; 8: 58–68*

IKEM

maligní onemocnění kandidáta transplantace

Type	Stage	Guideline: AST	CARI	B&D	CST	EBPG	MMOH
Renal cell carcinoma	Small or disovered incidentally	○	○	○			○
	Symptomatic	⊡	●	⊡		⊡	
	Large or Invasive	●		⊡			▨
Bladder cancer	In-situor non-invasive papilloma	○	○	○	○	⊡	○
	Invasive	⊡	⊡	⊡	⊡		⊡
Breast Cancer	Stage 0-2 (including early stage)	⊡	▨	▨	⊡	●	▨
	Stage 3-4 (advanced/invasive)	●	●	▨	●	●	▨
Colorectal Cancer	Duke A or B1	⊡	⊡		▨	⊡	⊡
	Duke C		●			⊡	⊡
	Duke D		●			⊡	⊡
	Patients with a history of colorectal cancer	●			●		
Uterine Cancer	Cancer of the uterine body	⊡	⊡			⊡	⊡
	Cervical cancer in-situ	▨	○	○	⊡	⊡	○
	Invasive cervical cancer		●	▨		●	●
Prostate Cancer	Localised	○	○				
	Invasive	⊡	⊡	⊡		⊡	⊡
Melanoma	In-situ	⊡	⊡	●	⊡		●
	Invasive	●	●	●	●	⊡	●
Non-melanoma skin cancers	Basal Cell Carcinoma					⊡	
	Squamous Cell Carcinoma						⊡
Leukemia		⊡			⊡		
Lung Cancer		⊡			⊡		
Lymphoma		⊡	⊡	▨	⊡		⊡
Multiple Myeloma			●		●		
Testicular Cancer		⊡	⊡				⊡
Thyroid Cancer		⊡	⊡				⊡
Wilms Tumour		⊡	⊡	⊡			⊡

Symbol	Recommendation
○	0 years
⊡	Minimum 2 years
▨	2-5 years
●	Minimum 5 years
●	Contraindicated
	No recommendation (or insufficient evidence)

Batabyal P et al.: Clinical practice guidelines on wait-list for kidney transplantation: consistent and equitable? *Transplantation 2012; 94: 703-713*

IKEM

riziko úmrtí podle BMI po traansplantaci ledviny

1 rok po transplantaci, LD, SCD, ECD

transplantace ledviny vs dialyzovaní v čekací listině (RR 1) podle BMI

	SCD recipients	ECD recipients	LD recipient
BMI < 18.5	0.33 (0.26, 0.41)	0.30 (0.21, 0.42)	0.35 (0.24, 0.52)
BMI 18.5–24.9	0.34 (0.30, 0.39)	0.37 (0.32, 0.42)	0.20 (0.15, 0.26)
BMI 25.0–29.9	0.32 (0.28, 0.37)	0.43 (0.38, 0.50)	0.30 (0.22, 0.47)
BMI 30.0–34.9	0.32 (0.26, 0.39)	0.42 (0.35, 0.51)	0.23 (0.17, 0.32)
BMI 35.0–39.0	0.34 (0.26, 0.46)	0.39 (0.24, 0.52)	0.28 (0.14, 0.50)
BMI ≥ 40.0	0.52 (0.37, 0.72)	0.54 (0.33, 0.78)	0.34 (0.19, 0.59)

Separate multivariate nonproportional hazards analyses with transplantation treated as a time-dependent covariate to account for the fact that patients switched treatment from dialysis to transplantation at different times. Models adjusted for differences in patients characteristics including age, gender, cause of ESRD, history of comorbid conditions (ischemic heart disease, cerebrovascular disease, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cancer), year of wait-listing and propensity score for transplantation.

Gill JS et al.: The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am Journal Transplant 2013; 13: 2083–2090*

IKEM