Žijící versus zemřelý dárce, jaká jsou rizika pro dárce?

Karel Krejčí

1. Edukační sympozium ČTS „Cesta do čekací listiny k transplantaci“
7. – 8. října 2019, Plzeň

III. Interní klinika - nefrologické, revmatologická a endokrinologická

FN a LF UP v Olomouci

Co zvažujeme při indikaci žijícího dárce k odběru ledviny

- nadále narůstá rozdíl mezi nabídkou a poptávkou orgánů (ledvin)
- žijící dárce „ušetří“ ledvinu z programu zemřelých dárců
- příjemci aloštěpů od žijících dárců a jejich štěpy mají delší přežití
- často výhoda preemptivní transplantace
- komplikace v souvislosti s chirurgickým výkonem
- nefrektomie může vystavit dárce riziku hypertenze, preeklampsie, dny a ESRD
- medicínské komplikace vznikají i léta po odběru
- rizika spojená s odhalením některých skutečností (popření otcovství, zdravotní stav s dopadem na pojištění, infekce podléhající hlášení)

Bezprostřední rizika v souvislosti s perioperačním obdobím

OPTN definovala minimální požadavky na informaci o rizicích v informovaném souhlasu pro dárce ledvin

- **krvácení**
- **Ileus**
- **pneumothorax**
- **komplikace ran včetně hernie**
- **pneumonie**
- **infekce močových cest**
- **hluboká žilní trombóza s plicní embolií nebo bez ní**
- **smrt**

http://optn.transplant.hrsa.gov/ContentDocuments/OPTN_Policies.pdf, 2013

Bezprostřední rizika v souvislosti s perioperačním obdobím

Perioperační komplikace se vyskytly **u 16,8% dárců** (shrnutí údajů z US-NR od 14 964 dárců 2008 - 2012):

- **gastrointestinální** (4,4%), **krvácení** (3%), **respirační** (2,5%) a **poranění** související s operačním zákrokem/anestezií (2,4%), **významné komplikace** však postihly pouze 2,5% dárců (multiorg. selhání, mech. ventilace; hospitalizační **mortalita** 0,007%)
- riziko závažných komplikací zvyšovala přítomnost obezity, anamnéza poruchy krevního oběhu v minulosti, psychiatrického onemocnění a robotická nefrektomie, zatímco vyšší roční počet výkonů znamenal nižší riziko

[*Lentine KL, et al., Am J Transplant 2016*]

- úmrtí v souvislosti s chirurgickým zákrokem při darování ledviny je velmi nízké, na 80 000 žijících dárců ledvin hodnocena **90-ti denní mortalita** po odběru, úmrtí **3,1/ na 10 000 dárců**

[Segev DL, et al. JAMA 2010]

- prevence perioperační TE nemoci u žen
  - některá centra doporučují vysadit hormonální antikoncepci 4-6 týdnů před nefrektomií
  - nitroděložní tělíska obsahující estrogeny - odstranit 6 týdnů před nefrektomií

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Úmrtí a kardiovaskulární onemocnění dárce

- norská studie s delším sledováním 1901 dárců < 70 let (medián 15 let, maximální délka sledování 25 let) srovnávala kardiovaskulární a celkovou mortalitu s kontrolní skupinou 32 621 zdravých jedinců (potenc. vhodných dárců)
- křivky mortality byly podobné pro dárce a non-donory během prvních 5-10 let
- po 25 letech od dárcovství byla kumulativní kardiovaskulární mortalita mezi dárci signifikantně vyšší přibližně 18% oproti 13% u zdravých non-donorů
- celková mortalita v průběhu sledování byla sice nízká, nicméně se u obou skupin signifikantně lišila: 224 úmrtí u 1901 dárců (12%) a 2425 úmrtí u 32 621 kontrol (7,4%)

[Mjøen G, et al. Kidney Int 2014]

- Systematický přehled a meta-analýza 52 studií : 118 426 dárců, 117 656 kontrol , max. délka sledování 24 let - celkové přežití dárců stejné jako u srovnatelné populace zdravých non-donorů, vyšší hodnoty DTK, vyšší výskyt preeklampsie a ESRD (RR 8,8), absolutní riziko ESRD dárce je ale nízké (0,5/1000 pacientských roků)

[O'Keeffe LM, et al., Ann Intern Med 2018]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Hypertenze

- studie na 3700 dárcích (95% bělošská populace) s průměrnou dobou sledování 16,6 let prokázala výskyt hypertenze ve 4, 10 a 51 % po 5, 10 resp. 40 letech
- Pravděpodobnost rozvoje hypertenze byla vyšší u dárců při:
  - ≥ 49,6 let
  - rodinné anamnéze výskytu hypertenze
  - BMI ≥ 25 kg/m2
  - SBP ≥ 130 mmHg a DBP ≥ 85 mmHg
  - dyslipidémii
- dárci, u kterých došlo k rozvoji hypertenze, měli v porovnání s nehypertenzními dárci vyšší výskyt diabetu (HR 1,7), proteinurie (HR 1,5), CVD (HR 1,4)
- nelišili se ale v celkové mortalitě (HR 1,03) ani ESRD (HR 0,96)
- limitací byla většinově bělošská populace, nebyl srovnávací soubor

[Sanchez OA, et al., Am J Transplant 2018]

- 3222 žijících dárců, data z US Tx registru, průměrná doba sledování 7,8 let
- úroveň eGFR po darování korelovala s rozvojem hypertenze (eGFR < 30 ml/min = 2,5 x vyšší pravděpodobnost antihypertenzní medikace v porovnání s eGFR > 75 ml/min)

[Lentine KL, et al., Transplantation Direct 2019]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Dopady dárcovství na mateřství a plod

- zdá se, že darování ledviny zvyšuje riziko gestační hypertenze a preeklampsie při porovnání se srovnatelnou populací gravidních žen (11% vs. 5%)
- obecně je doporučováno potenciálním dárkyním darovat ledvinu až v době, kdy již neplánují další graviditu
- důkazy o rizicích v těhotenství u dárkyň jsou založeny většinou na observačních studiích

[Garg AX, et al., N Engl J Med 2015]

- v souladu s doporučeními KDIGO pro klinickou praxi je nutno informovat potenciální dárkyně o zvýšeném riziku preklampsie nebo gestační hypertenze v průběhu těhotenství

[Lentine KL, et al., Transplantation 2017]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Metabolická onemocnění a DNA

- prospektivní, kontrolovaná kohortová studie ALTOLD (206 dárců, sledování 6 M po darování ledviny, 198 zdravých kontrol) zjistila u dárců o 23% vyšší koncentraci PTH, nižší hladinu P, Hb, vyšší hladinu KM a HCY a nižší HDL-CH *[Kasiske BL, et al., Am J Kidney Dis 2013]*
- 3 leté sledování skupiny ALTOLD (182 původních dárců a 173 původních kontrol) zjistilo trvalé zvýšení PTH, KM, HCY, K a snížení Hb u dárců *[Kasiske BL, et al., Am J Kidney Dis 2015]*
- jiná studie neprokázala žádné zvýšení rizika netraumatických zlomenin horních a dolních končetin a žádný rozdíl v poměru dospělých, kteří užívali bisfosfonáty mezi dárci ledvin a zdravými kontrolami *[Garg AX, et al., Am J Kidney Dis 2012]*
- kanadská studie na 1988 živých dárcích (medián sledování 8,8 let, maximum 20,8 let) sledovala výskyt DNY v porovnání s non-donory s obdobným zdravotním stavem
- u dárců byla častěji diagnostikována DNA při srovnání se zdravými non-donory, absolutní rozdíl rizika byl však mírný a po 20 letech byla kumulativní incidence dny o 2% vyšší u dárců (6,8% oproti 4,9%)

[Lam NN, et al., Am J Kidney Dis 2015]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Malignity

- zdá se, že celkové riziko vzniku malignity mezi dárci není zvýšené
- v jedné studii, která hodnotila data zdravotní pojišťovny v návaznosti na její propojení s OPTN registrem, byl výskyt nekožních nádorů u dárců v období po odběru nižší, než u věkově a pohlavím srovnatelných non-donorů
- toto pozorování bylo pravděpodobně ovlivněno skríningem před darováním ledviny
- studie ale také ukázala zvýšenou incidenci karcinomu prostaty u dárců v období po darování v porovnání s non-donory, což nebylo jinde potvrzeno

(Lentine KL, et al., Transplantation 2012)

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Psychosociální důsledky

- systematické shrnutí 34 prospektivních studií (1990 až 2014)
- hodnotily index HRQoL (health-related quality-of-life) v období po darování ledviny
- po počátečním mírném snížení časně po nefrektomii se index vrátil k výchozím hodnotám nebo byl mírně snížen po dobu 3 až 12 měsíců, zejména v důsledku únavy
- u některých dárců se projevily psychosociální potíže ,např. deprese, úzkost, stres, starosti o zdraví, které mohly ovlivnit jejich funkci a schopnost vrátit se do práce

[Wirken L, et al., Am J Transplant 2015]

- respondenti zařazení do studie RELIVE (2455 dárců ze 3 US TC, sledování Ø 17 let), 9% dárců uvedlo jednu nebo více z následujících potíží: špatné celkové dárcovské zkušenosti, finanční újma, lítost nebo nepříjemné pocity spojené s rozhodnutím darovat
- jako jediný identifikovaný rizikový faktor v souvislosti s hlášením těchto psychosociálních problémů bylo selhání funkce darované ledviny

[Jacobs CL, et al., Clin J Am Soc Nephrol 2015]

- Z 193 dárců se u 21% objevily v průběhu prvních 24 měsíců po darování obavy z poškození či ztráty fce ledvinného štěpu, obavy ustoupily u 1/3 z nich

[Rodrigue JR, et al., Am J Transplant, 2018]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

ESRD

- pro lepší posouzení a selekci potenciálních dárců vypracovala skupina KDIGO guidelines „Evaluation and Care of Living Kidney Donors“

  [Lentine KL, et al., Transplantation 2017]

- a ve spolupráci s CKD-Prognosis Consortium provedli meta-analýzu incidence ESRD u nízkorizikového segmentu US populace ve snaze vytvořit komplexní model predikce rizika ESRD u potenciálních dárců

- u 40leté osoby se zdravotními charakteristikami podobnými charakteristikám věkově odpovídajícího dárce se 15leté předpokládané riziko ESRD při absenci dárcovství lišilo podle rasy a pohlaví: 0,24% u černochů, 0,15% u černošek, 0,06 % u bělochů a 0,04 % u bělošek

  [Grams ME, et al., N Engl J Med 2016]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

ESRD Risk Tool for Kidney Donor Candidates

Projected Incidence of End-Stage Renal Disease:

0.04% Pre-Donation 15-Year*	**0.30%** Pre-Donation Lifetime*
? Post-Donation 15-Year**	? Post-Donation Lifetime**

blue: < 1%, green: 1-2%, yellow: 2-3%, orange: 3-5%, red: >5%

The pre-donation risks represent projections if a person does not donate a kidney. Details about estimating post-donation risk are provided below.

reset print summary

Patient Characteristics:

Age (18-80yrs)	40
Gender	Female
Race (White or Black)	White
eGFR (mL/min/1.73m²)	90
Systolic Blood Pressure (mmHg)	120
Hypertension Medication	No Medication
BMI (kg/m²)	25
Non-Insulin Dependent Diabetes	No Diabetes
Urine Albumin to Creatinine (mg/g) click on units to change between mg/g and mg/mmol	4

http://transplantmodels.com/esrdrisk/
Grams ME, et al., NEJM 2015

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

ESRD

- odhadované riziko ESRD dárce bylo vyšší (dle očekávání) v přítomnosti nižšího eGFR, vyšší albuminurie, hypertenze, kouření či anamnézy kouření, diabetu a obezity
- výskyt ESRD po 15 letech mezi dárci ledvin v USA byl 3,5 až 5,3krát vyšší než předpoklad rozvoje ESRD u zdravých osob non-donorů (v závislosti na pohlaví a rase)
- předpoklad výskytu ESRD kdykoliv v průběhu následného života byl nejvyšší u mladých dospělých, zejména u mladých Afroameričanů
- je požadavek (KDIGO) informovat potenciální dárce o možnosti, že riziko ESRD po darování je vyšší než u zdravých srovnatelných non-donorů

[Lentine KL, et al., Transplantation 2017]

- při porovnání se srovnatelnou skupinou zdravých kontrol, dárcovství zvyšuje riziko ESRD (RR 8,83), i když absolutní riziko je nízké (0,5/ 1000 pacientských roků)
- další výzkum nutný pro kvantifikaci rizika ESRD v průběhu života dárce na podkladě vstupních charakteristik, pro validaci výsledků a možnost rozšíření modelů na ne-americké populace a jiné rasové skupiny

https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data; [O'Keeffe LM, et al., Ann Intern Med 2018]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Models

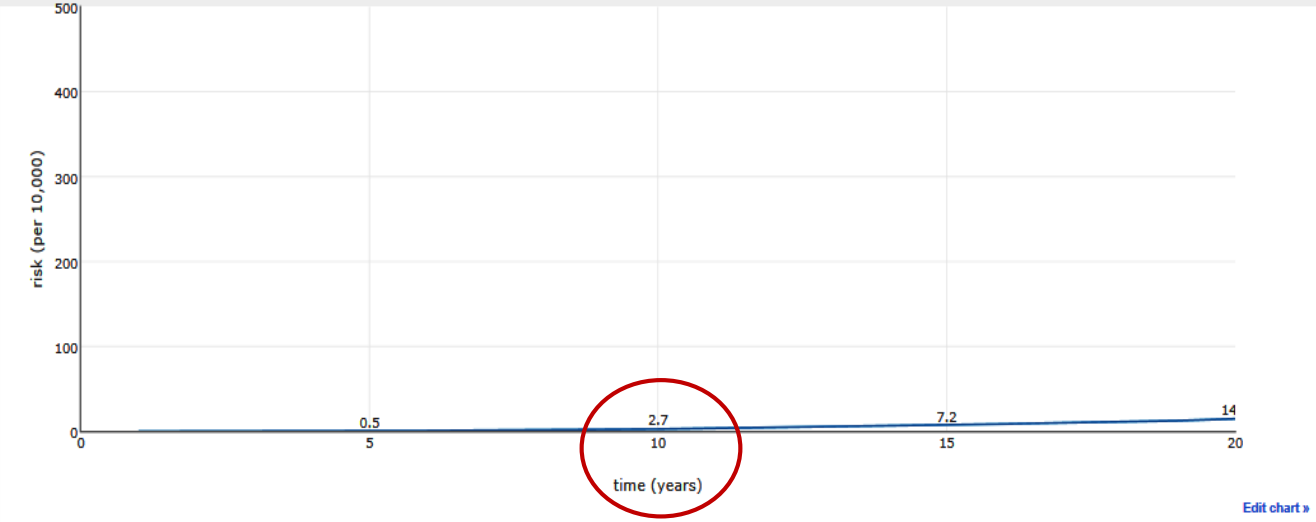
Kidney Donor Risk of ESRD

Predicted risk of ESRD in living kidney donors. Select your donor characteristics below. This prediction model is intended for adults who have already donated a kidney in the United States. It provides an estimated risk of developing ESRD.

Patient Characteristics:

Sex	Female
Race (African American or non-African American)	Non-African American
Age (18-80yrs)	40
BMI (kg/m²)	25
Donor is 1st degree biological relative to recipient	No

Risk of Developing ESRD for Adults Who Previously Donated a Kidney (per 10,000)



These numbers represent the number of living kidney donors (per 10,000) who will develop ESRD in 5, 10, 15 and 20 years since their donation.

http://transplantmodels.com/donesrd/
Massie, AB, et al., JASN 2017

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Posouzení rizika u starších dárců – mortalita a ESRD

- výsledky jsou obecně přijatelné u pečlivě vybraných starších žijících dárců
- ve studii 3368 starších dárců (≥ 55 let) v USA (1996 až 2006) se celková mortalita v průběhu sledování (medián 8 let) významně nelišila od mortality u zdravých, demograficky srovnatelných non-donorů
- rovněž nebyl zjištěn žádný rozdíl v celkové úmrtnosti na kardiovaskulární onemocnění (ischemická choroba srdeční, městnavé srdeční selhání, mrtvice, onemocnění periferních cév)

[Reese PP, et al., Am J Transplant 2014]

- v registrové USA studii byl zjištěn kumulativní výskyt ESRD po 15 letech od dárcovství (hodnoceno na 10 000 dárcích):
  - u 29 dárců ve věku 18 až 39 let
  - u 17 dárců ve věku od 40 do 49 let
  - u 55 dárců ve věku od 50 do 59 let
  - u 70 dárců ve věku nad 60 let

[Muzaale AD, et al., JAMA 2014]

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Am J Transplant. 2018 March ; 18(3): 625–631. doi:10.1111/ajt.14525.

GFR ≤25 Years Postdonation in Donors with (vs without) a 1st Degree Relative with ESRD

Arthur J. Matas, MD[1], David M. Vock, PhD[2], and Hassan N. Ibrahim, MD[3]

- 2002 žijících dárců (nefrektomie mezi 1990 – 2014, prospektivní sledování)
- zjištěn stálý vzestup průměrné eGFR u mladších dárců v následných několika letech
- u starších dárců ≥ 55 let se eGFR stabilizovala a to až do dosažení věku dárce 70 let, poté postupně klesala
- dárci, kteří měli v rodině prvostupňového příbuzného s ESRD, měli menší prvotní vzestup eGFR a mírně rychlejší pokles eGFR po dosažení 70 let
- tyto rozdíly ale nevedly k rozdílné incidenci ESRD v těchto skupinách
- normální věkově závislý pokles eGFR nebyl zodpovědný za ↑ riziko ESRD dárců
- dárci s rozvojem ESRD, měli relativně stabilní eGFR do té doby, než se objevila jiná událost (hypertenze, diabetes)
- práce podporuje názor, že zvýšené riziko ESRD po darování ledviny je vždy spojeno s rozvojem nového onemocnění, které dále redukuje funkční rezervu solitární ledviny

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Grupper *et al. BMC Nephrology* (2019) 20:30
https://doi.org/10.1186/s12882-019-1214-4

BMC Nephrology

Long term metabolic and renal outcomes of kidney donors compared to controls with excellent kidney function

Ayelet Grupper[1,2*], Yoel Angel[3], Aharon Baruch[1,2], Idit F. Schwartz[2], Doron Schwartz[2], Richard Nakache[1],

- 211 žijících dárců (běloši, 2000 – 2016, data z Tel Aviv NR, průměrné sledování 6 let)
- 1. kontrol. skupina spárovaná dle podobné délky sledování, eGFR, pohlaví, BMI aj.
- 2. kontrol. skupina 2534 zdravých jedinců (< 70 let, eGFR > 80 ml/min/1,73 m2 a UACR < 30mg/g)
- během prvních 3 let u dárců ani kontrol nezjištěna ESRD
- dárci měli během prvních 3 let zvyšující se eGFR (vliv kompenzatorní hypertrofie, vzestupu BMI), teprve poté začala eGFR klesat
- kontrolní skupiny měly během studijního sledování kontinuální mírný pokles eGFR
- následný trend poklesu eGFR (po 3 letech od darování) byl ve všech sledovaných skupinách podobný (ale krátké sledování)
- u dárců zjištěn středně výrazný vzestup albuminurie v porovnání se zdravými kontrolami a vzestup UACR (do 300 mg/g) v porovnání s oběma kontrolními skupinami
- bez diference v hodnotách krevního tlaku, rozvoji hypertenze, incidence prediabetu či diabetu

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

JAMA Network | Open

JAMA Network Open. 2019;2(4):e191851. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1851 April 12, 2019 1/14

Original Investigation | Health Informatics

Assessment of Postdonation Outcomes in US Living Kidney Donors Using Publicly Available Data Sets

Jieming Chen, PhD; Sanchita Bhattacharya, MS; Marina Sirota, PhD; Sunisa Laiudompitak, MS; Henry Schaefer, PhD; Elizabeth Thomson, MBA; Jeff Wiser, MS;

- retrospektivní kohortová studie z dat UNOS/OPTN zahrnující demografické charakteristiky a data před dárcovstvím a po darování ledviny
- 9558 žijících dárců ledvin v USA (data z let 1987 – 2016)
- 1406 dárců (14,7%) mělo komplikace, 4 nejčastější:
  - hypertenze 806 (8,4%), diabetes 190 (2%), proteinurie 171 (1,8%), poop. ileus 147 (1,5%)
- relativně málo komplikací se vyskytlo v průběhu prvních 2 let po darování 269 (19,1%)
- z 1746 událostí, které se objevily po 2 a více letech, bylo 1575 (90,2%) nechirurgických a objevily se v rozpětí 2 – 30 let po odběru
- v letech 2007 – 2015 se každoročně vyskytla ESRD u 0,5 – 0,8% původních dárců
- studie zdůrazňuje potřebu národních registrů dárců
- ročně v USA cca 6000 zdravých dárců podstoupí nefrektomii, celosvětově 30 000

Dlouhodobá rizika dárcovství ledviny

Risks of Living Kidney Donation

Current State of Knowledge on Outcomes Important to Donors

Krista L. Lentine, Ngan N. Lam and Dorry L. Segev

CJASN April 2019, 14 (4) 597-608; DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.11220918

- retrospektivní analýza 18 studií (2007 – 2018)
- nevýznamné perioperační komplikace se vyskytly u 10-20%
- významné komplikace < 3%, a riziko perioperační smrti je < 0,03%
- pro většinu dárců je 15-leté riziko ESRD solitární ledviny < 1%, ale pro určité populace jako jsou např. mladí dárci, může být riziko větší
- nové prostředky umožňující predikovat riziko, kombinují demografické vlivy a zdravotní faktory a zdokonalují stratifikaci rizika dárcovství
- potenciální dárci ledvin by měli být podrobně informováni o perioperačních a dlouhodobých rizicích předtím, než se rozhodnou ledvinu darovat.

Souhrn a doporučení – I

- komplikace související s dárcovstvím ledviny zahrnují perioperační rizika a rizika, která mohou vzniknout mnoho let po darování
- perioperační mortalita po nefrektomii žijícího dárce je 1/3000 zákroků v průběhu 90 dní po odběru
- mezi významná perioperační rizika patří rovněž krvácení, pneumotorax, pneumonie, infekce močových cest, komplikace rány a hluboká žilní trombóza s nebo bez plicní embolie, výskyt < 3%
- u žen ve fertilním věku se obecně doporučuje odložit darování ledviny až do období, kdy již neplánují další těhotenství, neboť se zdá, že dárcovství zvyšuje riziko gestační hypertenze a preeklampsie v porovnání s podobnou populací zdravých žen (11% vs. 5%)
- vzhledem k obecně dobrým výsledkům gravidit u dárkyň by ale ženy, které ještě plánují těhotenství, neměly být primárně z dárcovského programu vyloučeny a je třeba postupovat individuálně a respektovat jejich rozhodnutí

Souhrn a doporučení – II

- uchazeči o dárcovství by měli být informováni, že dárci obecně vykazují dobrou následnou kvalitu života a zřídka svého dárcovství litují. U některých se však mohou objevit psychosociální potíže, zejména deprese, úzkost, negativní změna ve vztazích k příbuzným, nebo pomalejší zotavení, než se očekávalo
- dárcovství může vést k malému zvýšení rizika hypertenze a metabolických onemocnění, jako je DNA (kumulativní diference 2%)
- riziko rozvoje ESRD u dárců je nízké, ale zdá se, že je vyšší než u zdravých non-donorů (3,5 až 5,3krát vyšší, absolutní riziko je ale nízké (0,5/ 1000 pacientských roků)
- odhad předpokládaného rizika ESRD při absenci dárcovství a porovnání s demografickými a zdravotními charakteristikami potenciálního dárce může zlepšit konzistenci a transparentnost při hodnocení a výběru dárců (predikční modely)
- potenciální dárci by měli být se všemi možnými riziky podrobně seznámeni

Děkuji za pozornost