

## **Společné stanovisko Společnosti pro orgánové transplantace ČLS JEP (SOT ČLS JEP) a České transplantální společnosti (ČTS) k testování dárcovské volné DNA u pacientů po transplantaci orgánů.**

Krátkodobý a dlouhodobý úspěch transplantací orgánů závisí na bezpečné a účinné prevenci rejekce alogenního štěpu. Sledování aloimunitní odpovědi se dosud provádí v případě transplantací ledvin pomocí sledování renální funkce (hodnot sérového kreatininu), monitorací hladin inhibitorů kalcineurinu a prováděním biopsií, které jsou indikovány kvůli zhoršení funkce štěpu anebo podle protokolu. Bylo prokázáno, že monitorování hladin sérového kreatininu má nízkou sensitivitu, a navíc se jeho zvýšení objevuje v případě rejekce pozdě. Monitorování hladin imunosupresiv není vhodné pro vyloučení rejekce. V případě transplantací srdce a plic takový neinvazivní test dosud není k dispozici a diagnostika rejekce se opírá o provádění biopsií. Endomyokardiální biopsie a transbronchiální biopsie jsou tudíž zásadní pro diagnostiku rejekce, ovšem tyto biopsie mají další limity, jakými jsou invazivita výkonu, špatná shoda interpretace histologického nálezu v biopsii mezi patologi. V posledních letech se objevily nové molekulární nástroje pro monitorování rejekce po transplantacích orgánů (4,5).

Stanovení cirkulující dárcovské volné DNA (dd-cfDNA) v krvi je inovativní neinvazivní metodou, jejichž využití k diagnostice rejekce bylo testováno v desítkách studií. Stanovení dd-cfDNA se již stalo praxí v transplantačních centrech v USA a její stanovení nabízí několik centrálních laboratoří využívající podobné ovšem nikoliv identické metody. V Evropě se tyto metody v transplantačních centrech nyní zavádí.

V případě transplantací ledvin bylo ve studii s 2882 nemocnými ze 14 transplantačních center v Evropě a v USA ověřeno, že hladiny dd-cfDNA silně korelovaly s rejekcí štěpu, včetně humorální rejekce, T-buňkami zprostředkované rejekce a smíšené rejekce. Zvýšení dd-cfDNA vykazovalo vysokou prediktivní hodnotu pro detekci subklinické rejekce u stabilních pacientů (1). V případě prospektivní monitorace bylo zjištěno, že zvýšení hladin dd-cfDNA předchází o mnoho týdnů zvýšení hodnot sérového kreatininu a histologickému průkazu rejekce (2). Podobně bylo zjištěno, že prospektivní monitorování zvýšení frakcí dd-cfDNA v krvi pacientů předchází detekci dárcovsky specifických anti-HLA protilátek a rejekčnímu poškození (3).

Za nejzásadnější pozorování ve všech dosud provedených studiích v různých centrálních laboratořích je uváděná vysoká negativní prediktivní hodnota (95-99%) pro vyloučení rejekce. To je důležité především v případech opakovaných, tzv. follow-up biopsií a protokolárních biopsií, kdy vyloučení přítomnosti rejekce pomocí neinvazivního testu nahradí provedení biopsie, která je spojena s hospitalizací pacientů, riziky invazivního výkonu a také s vyššími ekonomickými náklady.

Tato pozorování jsou také důvodem, proč odborné společnosti v USA i v Evropě doporučují testování dd-cfDNA u nemocných po transplantacích ledvin, srdce a plic (4-6). Doporučení jsou založena na výsledcích rozsáhlých studií, ve kterých byly stanovovány frakce dd-cfDNA v centrálních laboratořích:

V případě transplantací ledvin (4,6):

- *Monitorování frakcí dd-cfDNA může být použito k vyloučení subklinické protilátkami zprostředkované rejekce u stabilních pacientů s anti HLA protilátkami*
- *V případě zhoršení funkce štěpu je možno vyšetřit frakci dd-cfDNA k vyloučení přítomné rejekce, především protilátkami zprostředkované rejekce*

V případě transplantací srdce (5,6):

- *od 4. týdne po transplantaci může být měření dd-cfDNA použito mimo standardní péči pro vyloučení klinické a subklinické rejekce a to díky vysoké negativní prediktivní hodnotě testu*

V případě transplantací plic (5,6):

- *od 6. týdne po transplantaci může být měření dd-cfDNA použito mimo standardní péči k vyloučení klinické a subklinické rejekce a to díky vysoké negativní prediktivní hodnotě testu*

## Stanovisko

Důkazy, které poskytly provedené studie, podporují klinické využití stanovení frakcí dd-cfDNA u nemocných po transplantacích ledviny, srdce a plic. Vysoká negativní prediktivní hodnota testu umožňuje klinikům v případě negativních výsledků odstoupit od provedení biopsie a považovat nález za nerejekční. V blízké budoucnosti tak stanovení frakcí dd-cfDNA nahradí provádění protokolárních a follow-up biopsií, především u nemocných v riziku protilátkami zprostředkované rejekce a dále v případech, kdy provedení jinak indikované biopsie není možné z medicínských důvodů.

Vzhledem k omezené dostupnosti stanovení frakcí dd-cfDNA v ČR, která jsou dosud prováděna v centrálních laboratořích v zahraničí, doporučují výbory SOT ČLS JEP a ČTS implementovat metodu v podmínkách ČR a rovněž podporují úsilí o vytvoření kódu metody pro transplantační indikace a její následnou úhradu zdravotními pojišťovnami.

Výbory SOT ČLS JEP a ČTS tímto stanoviskem podporují stanoviska Evropské společnosti pro orgánové transplantace (4,5) a připojují se k nim.

Za výbor SOT ČLS JEP

Prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA, Dr.h.c.  
2. místopředseda SOT ČLS JEP

Za výbor ČTS

Prof. MUDr. Tomáš Reischig, Ph.D.  
Předseda ČTS

Stanovisko vydáno dne 15.7.2024

## Literatura

1. Aubert O, Ursule-Dufait C, Brousse R, Gueguen J, Racapé M, Raynaud M, Van Loon E, Pagliuzzi A, Huang E, Jordan SC, Chavin KD, Gupta G, Kumar D, Alhamad T, Anand S, Sanchez-Garcia J, Abdalla BA, Hogan J, Garro R, Dadhania DM, Jain P, Mandelbrot DA, Naesens M, Dandamudi R, Dharnidharka VR, Anglicheau D, Lefaucheur C, Loupy A. Cell-free DNA for the detection of kidney allograft rejection. *Nat Med.* 2024 Jun 2. doi: 10.1038/s41591-024-03087-3.
2. Bromberg JS, Bunnapradist S, Samaniego-Picota M, Anand S, Stites E, Gauthier P, Demko Z, Prewett A, Armer-Cabral M, Marshall K, Kaur N, Bloom MS, Tabriziani H, Bhorade S, Cooper M; ProActive Investigators; authors thank the ProActive principal investigators for enrolling patients and collecting samples and clinical data. The ProActive principal investigators are. Elevation of Donor-derived Cell-free DNA Before Biopsy-proven Rejection in Kidney Transplant. *Transplantation.* 2024 Apr 8. doi: 10.1097/TP.0000000000005007.
3. Bu L, Gupta G, Pai A, Anand S, Stites E, Moinuddin I, Bowers V, Jain P, Axelrod DA, Weir MR, Wolf-Doty TK, Zeng J, Tian W, Qu K, Woodward R, Dholakia S, De Golovine A, Bromberg JS, Murad H, Alhamad T. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of Kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int.* 2022 Apr;101(4):793-803. doi: 10.1016/j.kint.2021.11.034.
4. Park S, Sellares J, Tinel C, Anglicheau D, Bestard O, Friedewald JJ. European Society of Organ Transplantation Consensus Statement on Testing for Non-Invasive Diagnosis of Kidney Allograft Rejection. *Transpl Int.* 2024 Jan 4;36:12115. doi: 10.3389/ti.2023.12115.
5. Nikolova Andriana, Agbor-Enoh Sean, Bos Saskia, Crespo-Leiro Marisa, Ensminger Stephan, Jimenez-Blanco Marta, Minervini Annamaria, Perch Michael, Segovia Javier, Vos Robin, Khush Kiran, Potena Luciano. European Society for Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement on the Use of Non-invasive Biomarkers for Cardiothoracic Transplant Rejection Surveillance. *Transplant Int* 2024, 37, DOI10.3389/ti.2024.12445 2.
6. [https://www.astso.org/docs/default-source/position-statements/astso-statement-on-donor-derived-cell-free-dna-\(dd-cfdna\).pdf?sfvrsn=3e6a4ed3\\_3](https://www.astso.org/docs/default-source/position-statements/astso-statement-on-donor-derived-cell-free-dna-(dd-cfdna).pdf?sfvrsn=3e6a4ed3_3)