

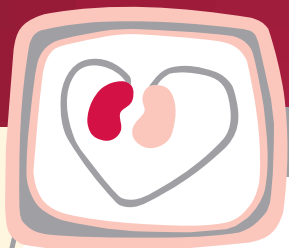
Program transplantací ledvin od žijících dárců

*Láska prochází ledvinou*

# **Vyšetření žijícího dárce ledviny**

## **Zpráva z Amsterodamského fóra**

LÉKAŘSKÁ DOPORUČENÍ



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

Vážení kolegové,

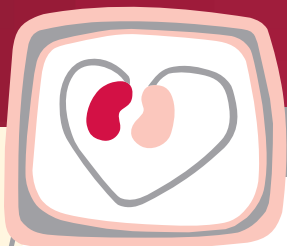
transplantace ledvin od žijících dárců představují nejlepší možnost jak dosáhnout výborných dlouhodobých výsledků transplantací ledvin. V porovnání s transplantacemi od dárců zemřelých mají nemocní po transplantaci ledviny od žijících dárců významně vyšší šanci, že jejich štěp bude funkční po dlouhou dobu. Toto dlouho známé pozorování je zvláště aktuální nyní, kdy se více než kdy jindy transplantují ledviny od zemřelých dárců, kteří jsou tzv. marginální. Tento trend je běžný v celém vyspělém světě. Pokud bychom trvali na kritériích, která byla běžná ještě počátkem devadesátých let, zastavil by se program transplantací od zemřelých dárců téměř úplně. Řešením jsou i transplantace od žijících dárců. Jednou z obrovských výhod těchto transplantací je možnost načasovat výkon do doby, kdy ještě nebyla zahájena dialyzační léčba. Právě doba strávená na dialýze představuje jeden z faktorů, které ovlivní dlouhodobou funkci transplantovaných ledvin.

V roce 2001 byla Transplantačním centrem IKEM, Nadací Karla Pavlíka a Českou transplantací společností iniciována kampaň na podporu transplantací ledvin od žijících dárců „Láska prochází ledvinou“. Byla velmi úspěšná a počty těchto transplantací se v celé České republice znásobily. Nyní stojíme opět před otázkou, jak zvýšit počty transplantací, které pro naše nemocné představují optimální řešení jejich situace. Jednou z otázek, které si při vyšetření možného žijícího dárce ledviny pokládáte, je jeho způsobilost pro darování ledviny vzhledem k jeho anamnéze a výsledkům vyšetření. Do ruky dostáváte výsledky setkání významných transplantologů na téma vyšetřování žijících dárců ledvin, které proběhlo v Amsterdamu v roce 2004. Tento text Vám může pomoci při vyšetření potenciálních dárců, ale jsme samozřejmě připraveni Vám radou kdykoli pomoci.

Věřím, že tento materiál shledáte užitečným.

**Ondřej Viklický**

*Přednosta Kliniky nefrologie TC IKEM*



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

Transplantologové a transplantační chirurgové zabývající se transplantací ledvin se 1.–4. dubna 2004 sešli v nizozemském Amsterdamu na „Mezinárodním fóru na téma péče o žijící dárce ledviny.“ Zúčastnilo se jej více než 100 expertů a vedoucích pracovníků reprezentujících více než 40 zemí z celého světa, včetně účastníků z následujících kontinentů: Afriky, Asie, Austrálie, Evropy, Severní Ameriky a Jižní Ameriky (*Transplantation* 2005; 79: S53–S66).

Cílem tohoto fóra bylo vyvinout mezinárodní standardy v péči o žijící dárce ledviny, které by byly doporučujícím stanoviskem Transplantační společnosti. Doporučující stanovisko vydala Rada transplantační společnosti (1).

### **Poslání Amsterodamského fóra**

Abdallah Daar vystoupil s prohlášením o poslání Amsterodamského fóra, které zdůrazňuje obavu účastníků Fóra o prosperitu žijících dárců. Specifické cíle Fóra zahrnovaly tvorbu mezinárodních standardů pro péči o žijící dárce, vývoj doporučujícího stanoviska transplantační komunity v zodpovědnosti za žijící dárce ledviny a vytvoření aliance se Světovou zdravotnickou organizací (WHO) pro implementaci těchto standardů. Záměrem vedení Fóra bylo, aby se účastníci konference stali pozdějšími posly těchto standardů v jednotlivých geografických oblastech celého světa.

### **Aliance se Světovou zdravotnickou organizací**

Carl Groth a Luc Noël předložili podklady týkající se spolupráce Transplantační společnosti s WHO a role Amsterodamského fóra, jakožto pokračování konference WHO na téma orgánového dárce a transplantací, která se uskutečnila v říjnu 2003 v Madridu.

### **Preamble**

Tato zpráva z Amsterodamského fóra vznikla na základě mezinárodních zkušeností účastníků a doporučení podložených důkazy (evidence-based); nejedná se o závazné nařízení. Rozhodnutí přijmout (či nikoli) jedince jako žijícího dárce ledviny je ovlivněno lékařským úsudkem reflektujícím publikovaná data a lékařovy zkušenosti.

### **Co je známo o mimořádných událostech u žijících dárců ledviny**

Účastníci Fóra byli pověřeni upřesnit, co v dnešní době je a není známo o mimořádných událostech týkajících se žijících dárců ledvin (smrt, dialýza a potřeba transplantace ledviny), a vytvořit doporučení pro sběr dat, aby se zlepšila péče o potenciální a stávající žijící dárce.

Ahad Ghods a Nasser Simforoosh prezentovali iránské zkušenosti s výsledky od žijících dárců (2). Od roku 2003 bylo v Íránu provedeno 15 948 transplantací ledviny (transplantace od 12 504 nepříbuzných dárců, 3049 žijících příbuzných a 395 zemřelých dárců). U více než 15 000 žijících dárců ledviny v Íránu byla peroperační mortalita 3 na 15 000 (0,02 %).

Ingela Fehrman-Ekholm a Jonas Wadström představili výsledky ze švédského registru. Z více než 400 dárců ledviny žilo po více než dvacetiletém sledování 85 %, přičemž očekávané procento přeživších bylo 66 % (3,4). Přežití bylo o 29 % lepší ve skupině dárců než ve srovnávací skupině.

Arthur Matas předložil data z přehledu 171 transplantačních center zabývajících se transplantacemi ledvin ve Spojených státech k určení současné morbidity a mortality žijících dárců při otevřené nefrektomii, rukou asistované laparoskopické nefrektomii (LN) a manuálně neasistované laparoskopické nefrektomii (5). V období od 1. 1. 1999 do 1. 7. 2001 tato centra provedla 10 828 nefrektomií u žijících dárců: 52,3 % otevřených nefrektomií, 20,7 % rukou asistovaných LN a 27 % manuálně neasistovaných LN. Dva dárci (0,02 %) zemřeli na chirurgické komplikace a jeden je v perzistentním vegetativním stavu (všichni po LN). Reoperace byla nezbytná u 22 (0,4 %) případů otevřených nefrektomií, 23 případů (1 %) rukou asistovaných LN a 21 případů (0,9 %) manuálně neasistovaných LN ( $P = 0,001$ ). Komplikace, které nevyžadovaly reoperaci, byly hlášeny u 19 (0,3 %) případů otevřených nefrektomií, 22 případů (1 %) rukou asistovaných LN a 24 případů (0,8 %) rukou neasistovaných LN ( $P = 0,02$ ). Počet rehospitalizací byl vyšší u LN (1,6 %) ve srovnání s dárci s otevřenou nefrektomií (0,6 %;  $P < 0,001$ ), téměř výhradně v důsledku nárůstu gastrointestinálních komplikací u dárců s LN.

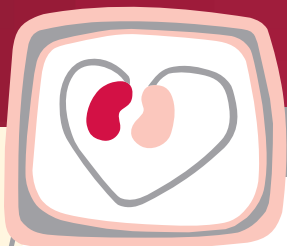
#### ***Dlouhodobé komplikace u dárců***

Ingela Fehrman-Ekholm a Jonas Wadström vystoupili s příspěvkem o úrovni glomerulární filtrace (GFR) a prevalenci hypertenze ve srovnání s předpokládanými hodnotami pro daný věk a pohlaví. V jejich souboru více než 400 dárců nebyl pozorován akcelerovaný úbytek renálních funkcí u žijících dárců, kteří měli v době nefrektomie renální funkce normální. Renální funkce se ovšem zhoršovaly s rostoucím věkem, podobně jako u normálních zdravých jedinců. Průměrná glomerulární filtrace u dárců ve věku 75 a více let byla 48 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U pěti dárců byla GFR < 30 ml/min. Nicméně u tří dárců se rozvinulo renální onemocnění a jeden byl léčen dialýzou. U dvou z těchto případů se pravděpodobně uplatnily dědičné faktory.

Nebyl pozorován nárůst věkově specifické prevalence hypertenze u ženských dárců ledviny. Jedna třetina dárců (ve věku 46 až 91 let), kteří darovali ledvinu před více než 20 lety, měla sice hypertenzi, ovšem věkově adjustovaná prevalence hypertenze u dárců nebyla vyšší než v běžné populaci. Signifikantní proteinurie ( $\geq 1,0$  g/l) byla nalezena u 3 % a mírná proteinurie ( $< 1,0$  g/l) byla nalezena u 9 % dárců. Proteinurie byla spojena s hypertenzí a nižší GFR.

#### ***Těhotenství po darování ledviny***

Annika Tibell a Anders Hartmann došli k závěru, že nefrektomie dárce není škodlivá pro prenatální průběh nebo výsledek budoucích těhotenství. Neexistují údaje, které by podporovaly představu, že hyperfiltrace vyskytující se při kombinaci unilaterální nefrektomie a těhotenství vede k signifikantní hypertenzi, proteinurii, změně v glomerulární filtraci nebo abnormálnímu močovému sedimentu (6,7). Těhotenství bylo ovšem doporučeno odložit alespoň po dobu dvou měsíců po nefrektomii, aby před početím bylo možné posoudit renální kompenzaci včetně vyšetření krevního tlaku, GFR a vyšetření mikroalbuminurie. Důraz byl kladen na ověření, že postpartální renální funkce jsou normální.



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

### **Dárci vyžadující transplantaci**

Z více než 50 000 transplantací od žijících dárců provedených od roku 1987 bylo v databázi United Network for Organ Sharing (UNOS) identifikováno celkem 56 předchozích dárců ledviny, kteří byli postupně zařazeni do registru čekatelů na transplantaci ledviny od zemřelého dárce. Z předchozích dárců ledviny 43 podstoupilo transplantaci a 36 mělo funkční štěp v době publikace zprávy (8). Jeden pacient po transplantaci zemřel, dva kandidáti zemřeli v době čekání na transplantaci.

V době dárcovství byl věk dárců 17 až 61 let, průměrný věk byl 31 let. Doba od dárcovství do zařazení do seznamu čekatelů na transplantaci byla 2 až 32 let, s průměrem a mediánem 15 let. Při zařazení do seznamu mělo 40% diagnózu hypertenzní nefrosklerózy. Dalších 17% bylo zařazeno s fokální glomerulosklerózou a dalších 13% s chronickou glomerulonefritidou.

Bob Metzger zdůraznil současný postup UNOS u žijících dárců ledviny, který spočívá v prioritním přidělení ledviny od zemřelého dárce, jestliže se předchozí žijící dárce ledviny stal následně kandidátem na transplantaci.

Nicméně nepanuje konsenzus uznat takový postup mezinárodně. Stephen Munn zmínil, že komunita na Novém Zélandu nemá v systému přidělování kadaverózních orgánů takové nástroje, jež by umožnily zajistit prioritu, která by nebyla lékařským přínosem pro celý registr. Navíc 20% žijících dárců na Novém Zélandu pochází z jiných zemí, z nichž některé nemají program pro pacienty s chronickým renálním selháním. Tedy takovou prioritu v alokaci orgánů u předchozích dárců není možné implementovat mezinárodně.

### **Padesát let darování ledvin žijícími dárci**

Od první úspěšné transplantace ledviny od žijícího dárce uplynulo padesát let a podstatné množství publikovaných dat naznačuje, že pro zdravého dárce existuje po unilaterální nefrektomii pouze malé dlouhodobé zdravotní riziko.

Gil Thiel ovšem zdůraznil, že zde existuje reálná možnost hlášení nižšího než skutečného počtu komplikací z důvodu rozpaků transplantáčnických odborníků hlásit je jak nemocničním centrům, tak budoucím dárcům nebo pojištěncům.

Eduardo Santiago-Delpín zdůraznil zodpovědnost transplantáčnických center za dárcovu ochranu, bezpečí a prosperitu. Účastníci Fóra souhlasili, že před transplantací musí žijící dárce ledviny projít kompletním lékařským a psychosociálním vyšetřením, obdržet vhodný informovaný souhlas a být schopen pochopit informace v tomto procesu prezentované tak, aby učinil dobrovolné rozhodnutí. U všech dárců by měly být provedeny základní testy k zajištění bezpečnosti dárce (1). To zahrnuje krevní a močové screeningové testy, rtg hrudníku, elektrokardiogram, srdeční zátěžový test, radiografické vyšetření ledvin a cév. Kompletní seznam testů připojil Andrew Bradley. Typizace lidských leukocytárních antigenů (HLA) může být užitečná pro určení HLA-identického sourozence, jinak se nezdá být pro úspěšný výsledek zásadní (9). Účastníci Fóra prodiskutovali vyhodnocování různých lékařských

problémů u potenciálních dárců, jako je hypertenze, body mass index, dyslipidemie, renální funkce, maligní onemocnění a minulá nebo současná přítomnost infekčního onemocnění, jako je tuberkulóza nebo hepatitida.

Stejně jako v běžné populaci v závislosti na věku a dalších rizikových faktorech (např. hypertenzi, proteinurii, hyperlipidemií, abnormálním glukózovým tolerančním testu) by měli dárce ledviny pravidelně absolvovat dlouhodobé sledování tělesné váhy, krevního tlaku, glykemie, sérového kreatininu a analýzu moči.

Abnormality by měly být okamžitě léčeny buď místním ošetřujícím lékařem nebo transplantčním nefrologem. Měly by být zřízeny dlouhodobé kooperativní prospektivní studie a ucelené národní registry, aby se určilo, zda je incidence zdravotních rizikových faktorů a renální dysfunkce odlišná od běžné populace.

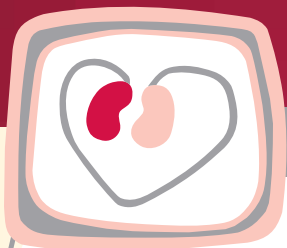
### **Hypertenze dárce**

Hypertenze byla považována u potenciálních dárců ledviny za kontraindikaci. Přesné riziko u dárců, kteří mají hraniční krevní tlak, a u těch, kteří mají rodinnou anamnézu hypertenze, ovšem nebylo přesvědčivě stanoveno. Greg Obrador poznamenal, že prahové hodnoty pro hypertenzi se liší v závislosti na technice měření krevního tlaku. Fatma Nurhan Ozdemir uvedl, že ambulatorní 24hodinové měření krevního tlaku (ABPM) je v určení skutečného krevního tlaku u potenciálního dárce přesnější než měření tlaku v ordinaci lékaře (OBPM) (10,11).

Gil Thiel informoval o 18 dárcích, kteří byli v době nefrektomie hypertoniky. Za sedm let po nefrektomii bylo 10 z 18 dárců na antihypertenzní terapii (pět dárců na monoterapii, tři na terapii dvěma léky a dva s kombinací tří léčiv). Jedna třetina z těchto 18 dárců (hypertenzní v době darování) byla za sedm let po transplantaci normotenzní bez jakékoli léčby. Hypertenze v době nefrektomie tedy může být důsledkem stresu před dárcovstvím. Naopak, ze 73 dárců v době nefrektomie normotenzních bylo po sedmi letech po nefrektomii pouze 15 na antihypertenzní terapii (u 12 dárců monoterapie, u dvou dvojkombinace a u jednoho dárce trojkombinace antihypertenziv).

Výsledky (renální funkce) těchto 18 dárců, kteří byli v době nefrektomie označeni jako hypertonici, se nelišily od 75 normotenzních dárců. Po sedmi letech byla průměrná určená clearance kreatininu  $71 \pm 19$  (medián 67) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, což se statisticky nelišilo od skupiny iniciálně normotenzní:  $75 \pm 17$  (medián 73) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Mark Stegall tlumočil současné zkušenosti z Mayo Clinics. GFR (jak byla stanovena určením clearance iothalamátu korigované na tělesnou hmotnost) u 25 hypertenzních dárců se statisticky nelišila od skupiny 150 normotenzních dárců, jak před nefrektomií, tak rok po darování (12). Krevní tlak byl u hypertenzních dárců snadno kontrolován pomocí blokátorů angiotenzinových receptorů a diuretik, nikdo neměl mikroalbuminurii.



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

Po diskuzi Grega Obradora, M. K. Maniho a Iana Dittmera bylo přijato následující stanovisko týkající se hypertenzních dárců:

- Pacienti s krevním tlakem  $> 140/90$  mm Hg při ABPM nejsou obecně přijatelní jako dárci.
- Krevní tlak by měl být přednostně měřen prostřednictvím ABPM, zvláště u starších dárců ( $> 50$  let) a/nebo u těch, kteří měli vysoké hodnoty krevního tlaku při měření v ordinaci.
- Někteří pacienti s dobře kontrolovatelnou hypertenzí, kteří splňují další definovaná kritéria (např.  $> 50$  let, GFR  $> 80$  ml/min a sekrece albuminu do moči  $< 30$  mg/den), mohou představovat skupinu s nízkým rizikem rozvoje onemocnění ledvin po dárcovství a mohou být jako dárci ledviny přijatelní.
- Dárci s hypertenzí by měli být pravidelně sledováni lékařem.

### Obezita

Gabriel Danovitch a José Morales vedli diskuzi týkající se obézních žijících dárců ledviny. Obezita byla definována jako body mass index (BMI) nad  $30$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). BMI by měl být změřen u všech potenciálních dárců při vstupním vyšetření. Posuzování by mělo také zahrnovat další přidružená onemocnění spojená s obezitou, jako je mikroalbuminurie, abnormální oGTT, hypertenze, hyperlipidemie, kardiovaskulární onemocnění, spánková apnoe a onemocnění jater. Obezita by měla být považována za zvýšené riziko onemocnění ledvin, neexistují ovšem data o výsledcích u takových jedinců. José Morales zmínil pacienty, kteří podstoupili unilaterální nefrektomii z jiných důvodů než pro dárcovství, s poznámkou, že existovalo zvýšené riziko proteinurie a renální insuficience při dlouhodobém sledování, jestliže BMI byl  $\geq 30$ .

Mark Stegall ovšem informoval, že renální funkce se u více než 100 obézních dárců (BMI  $\geq 30$ ) po darování nelišily od hodnot u neobézních dárců. GFR obézních dárců byla vyšší než u neobézních a morfolgie biopticky vyšetřených ledvin od obézních dárců (obzvláště glomerulární objem) se nelišila od neobézních dárců. Selekční kritéria pro všechny dárci na Mayo Clinics byla stejná, přičemž hodnota korigované GFR byla  $> 80$  ml/min/BSA, byl normální protein v moči a sekrece albuminu a glykemie nalačno  $< 126$  mg/dl,  $7,00$  mmol/l (u glykemie nalačno  $100$ – $125/5,5$ – $7,0$  mmol/l je doporučen 2hodinový oGTT). Konečně ze zkušenosti Mayo Clinics vyplývá, že rukou asistovaná nefrektomie dárců je u obézních dárců bezpečná.

*Byly přijaty následující směrnice týkající se obezity:*

- Pacientům s BMI  $> 35$  by mělo být dárcovství rozmluveno, zvláště pokud jsou přítomna další přidružená onemocnění.
- Obézním pacientům by mělo být doporučeno snížit váhu před darováním ledviny a mělo by jim být rozmluveno dárcovství, pokud mají další přidružená onemocnění.
- Obézní pacienti by měli být informováni jak o akutních, tak o dlouhodobých rizicích, zvláště tehdy, jsou-li přítomna další přidružená onemocnění.
- Poučení o zdravém životním stylu by mělo být poskytnuto všem žijícím dárcům.



### **Dyslipidemie**

Arturo Dib-Kuri upozornil, že v běžné populaci jsou různé typy dyslipidemií asociovány se sníženou funkcí ledvin a s rychlejší progresí u pacientů, kteří mají chronické onemocnění ledvin. Dyslipidemie by měla být zahrnuta mezi další rizikové faktory při hodnocení rizika dárce, ale samotná dyslipidemie nevyklučuje dárcovství ledviny.

### **Přijatelné renální funkce dárce**

Robert Gaston a Mario Abbud-Filho moderovali diskuzi na téma úrovně renálních funkcí, která definuje přijatelného dárce ledviny. Jedinci zvažující dárcovskou nefrektomii by při vyšetření GFR měli vykazovat „normální“ renální funkce. Definice „normální“ GFR se mění s věkem, jelikož renální funkce se zhoršují s postupem času (14–16). Carl Cardella zmínil pokles GFR o přibližně 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za rok po 40. roce věku. Existuje zdokumentovaný akutní pokles GFR o přibližně 30% po unilaterální nefrektomii, vliv unilaterální nefrektomie na rychlost poklesu je ovšem neznámý.

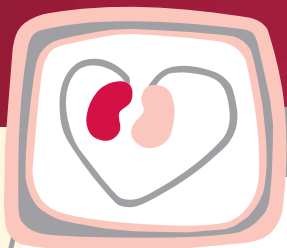
U všech potenciálních dárců by měla být stanovena GFR. Ke stanovení GFR mohou být použity metody odvozené od stanovení kreatininu, ovšem clearance kreatininu (vypočtená z 24hodinového sběru moči) může podhodnotit nebo nadhodnotit GFR u pacientů s normálními nebo téměř normálními renálními funkcemi (17).

Hodnoty vypočtené rovnicemi pro odhad GFR (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cockcroft-Gault) nejsou v této populaci standardizovány a mohou vést k nadhodnocení GFR. Tyto metody by měly být nahrazeny nebo doplněny izotopickým stanovením GFR (např. clearance iothalamátu, clearance technecia 99) v případě stanovení hraniční GFR.

Jaime Herrera-Acosta poznamenal, že někdo může mít potíže se získáním clearance iothalamátu, proto ji jeho centrum zaměňuje za clearance kreatininu získanou během mírné vodní diurézy a krátkodobých sběrů moči, aby se zajistily přesné toky moči. Vynikající korelace clearance kreatininu a simultánní clearance 125-iothalamátu byla dosažena u 46 dárců ledviny ( $r = 0,84, p = 0,0001$ ).

Přijatelná GFR u dárce je taková, u níž se předpokládá po dárcovské nefrektomii/transplantaci zajištění adekvátní GFR jak u dárce, tak u příjemce. Robert Gaston a Mario Abbud-Filho citovali literaturu ukazující, že u dárců s GFR  $\leq 80$  ml/min před nefrektomií nemůže být spolehlivě očekáváno zajištění nebo udržení optimálních ledvinných funkcí po nefrektomii, ačkoli až 20% amerických transplantačních center by akceptovalo kreatininovou clearance až do úrovně 60 ml/min (18,19).

Dan Brennan poznamenal, že u dárců, kteří jsou štíhlí, malí a ženského pohlaví, s kreatininovou clearance  $< 80$  ml/min, u kterých byla provedena normalizace GFR na plochu tělesného povrchu (BSA), může být normalizace alternativně provedena na výšku s přesnějším určením GFR. Průměrně vysoká osoba ve věku 60 let (o hmotnosti 70 kg) se sérovým kreatininem 1,0 mg/dl (88,5  $\mu$ mol/l) má předpokládanou GFR 80 ml/min (20).



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

Bernardo Rodriguez-Iturbe zmínil, že pokud jsou dárci vystaveni náloži kreatininu, nemusí dojít k normálnímu zvýšení tubulární sekrece kreatininu (což odhalí porušenou tubulární funkční rezervu) (21).

*Byla přijata následující směrnice týkající se přijatelných renálních funkcí:*

GFR < 80 ml/min nebo 2 směrodatné odchytky pod normu (v závislosti na věku, pohlaví a BSA korigovaném na 1,73 m<sup>2</sup>) obecně vylučuje dárcovství. Ledviny od žijících dárců s GFR < 80 ml/min jsou asociovány s 2,28násobně vyšším relativním rizikem ztráty štěpu, ve srovnání s těmi, kteří měli GFR před nefrektomií vyšší. Nicméně úspěšné transplantace byly popsány u některých starších žijících dárců, jejichž GFR bylo až 65–70 ml/min, což indikuje potřebu individualizace a pečlivého sledování dárců s GFR < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Analýza moči z hlediska přítomnosti bílkoviny a krve**

Diskuze byla iniciována M. K. Manim a Yvem Vanrenterghemem. Proteinurie je markerem glomerulární patologie a onemocnění ledvin. Proteinurie by měla být vyšetřena jako standardní součást dárcova profilu. Analýza moči na přítomnost proteinurie a hematurie prostřednictvím diagnostických proužků se používá ke screeningu onemocnění ledvin, ale Gil Thiel namítl, že tato měření prostřednictvím proužků nejsou dostatečná pro posouzení potenciálního dárce. Laboratoře se liší, co se týče normálních hodnot proteinu v moči, ale bylo dosaženo konsenzu, že množství proteinu v moči vyšší než 300 mg za 24 hodin je kontraindikací dárcovství.

Významnost mikroalbuminurie byla studována zejména u pacientů s diabetem mellitus. Nicméně, dokonce i u nediatetiků se může jednat o první známku glomerulární patologie. Gil Thiel navrhl u dárců ledviny screening a sledování s měřením mikroalbuminurie (23). Koncentrace albuminu a proteinu v moči by měly být vztaženy jak k časoběrnému vzorku, tak ke koncentraci kreatininu v moči. Hodnota 5 mg (U-albumin/mmol U-kreatinin) ve vzorku ranní moči představuje přibližně 50 mg albuminu v moči za 24 hodin. M. K. Mani ovšem namítl, že měření mikroalbuminurie je nákladnější a nebylo dobře zavedeno do praxe ve všech částech světa. Zároveň byla vyjádřena obava o laboratorní přesnost.

Účastníci Fóra se tedy shodli, že stanovení mikroalbuminurie je možná spolehlivějším markerem renálního onemocnění, ale jeho hodnota jakožto mezinárodního standardu při posuzování dárců ledviny nebyla stanovena.

Diskuzi týkající se hematurie inicioval Kazuhide Saito a komentoval Osman Alfurayh. Izolovaná mikroskopická hematurie (definovaná jako > 3–5 erytrocytů v močovém sedimentu/HPF) nemusí být kontraindikací dárcovství. Erytrocyty pocházející z glomerulů mají dysmorfický vzhled ve fázovém mikroskopu i při automatizované analýze červeného krevního obrazu. Pacienti s perzistentní mikroskopickou hematurií by neměli být bráni v úvahu pro dárcovství ledviny, pokud nemají provedenou cytologii z moči a kompletní urologické vyšetření. Jestliže je vyloučena urologická malignita a litiáza, může být indikována biopsie ledviny k vyloučení glomerulární patologie typu IgA nefropatie.

Dan Brennan citoval recentní zprávu z Japonska, popisující přítomnost latentních mezangiálních IgA depozit v přibližně 16% vzorků biopsií získaných v době transplantace jak od žijících, tak od zemřelých dárců, jinak považovaných za zdravé (24). U některých postižených jedinců jsou tyto nálezy spojeny s mírným stupněm mikrohematurie, mezangiální proliferace a glomerulární infiltrace makrofágy, zejména s kombinovaným ukládáním IgA a C3.

### **Diabetes mellitus**

Riziko dárce pro rozvoj diabetické nefropatie po darování ledviny bylo probíráno Coonnie Davisovou a Ed Colem. Diabetes je asociován se zvýšeným rizikem pooperačních komplikací a pozdějším rozvojem renálního selhání ve srovnání s běžnou populací. Byla zmíněna data od Silveiro et al. (25) naznačující, že diabetes 2. typu může urychlovat progresi onemocnění. Dále, prevalence mikroalbuminurie po nefrektomii je zvýšená.

Do skupiny se zvýšeným rizikem rozvoje diabetu 2. typu patří jedinci s rodinnou anamnézou, s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ženy s gestačním diabetem a jedinci s excesivním příjmem alkoholu. Byly vytvořeny následující směrnice: jedinci s anamnézou diabetu nebo glykemie nalačno  $> 126$  mg/dl (7,00 mmol/l) při alespoň dvou měřeních (nebo 2hodinovém oGTT  $> 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) by se neměli stát dárči.

### **Litiáza**

Fernando Gabilondo a Mahendra Bhandari vedli diskuzi na téma litiáza. Pacienti s litiázou by měli být vyšetřeni na metabolické abnormality spojené s tvorbou kamenů. Byly transplantovány ledviny, o nichž se vědělo, že obsahují močový kámen (26,27).

*Asymptomatický potenciální dárce s anamnézou jednoho kamene může být vhodným kandidátem pro dárčovství, jestliže:*

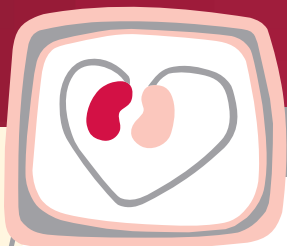
- není hyperkalcémie, hyperurikémie nebo metabolická acidóza
- není cystinurie nebo hyperoxalurie
- není infekce močových cest
- na snímku výpočetní tomografie (CT) není patrných více kamenů nebo nefrokalcinóza

Riziko rekurence je u mladších pacientů vyšší díky delší expozici. Předpovědět u kohokoli riziko rekurence po solitární litiáze je obtížné. Čím nižší je věk dárce (věk 25–35 let), tím delší je doba expozice s možností rekurence (28).

*Asymptomatický potenciální dárce s přítomným jedním kamenem může být vhodný, jestliže:*

- dárce splňuje kritéria dříve uvedená pro pacienty s anamnézou jednoho kamene v minulosti a současný kámen má velikost pod 1,5 cm nebo je potenciálně odstranitelný během transplantace.

Technicky proveditelným způsobem odstranění kamenů z ledviny bez narušení ureterální integrity nebo renálních funkcí štěpu je *ex vivo* ureteroskopie (29). Není známo, zda někteří pacienti s anamnézou kamene, kteří darují ledvinu, mají horší výsledky s ohledem na renální funkce ve srovnání s pacienty s anamnézou kamene, kteří mají ledviny dvě. Nicméně opakovaný výskyt kamene nemusí poškodit funkci zbývající ledviny, pokud je situace pečlivě sledována (30).



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

Pacienti s litiázou, kteří by se neměli stát dárce, jsou tito:

- 1) pacienti s nefrokalcinózou nebo oboustrannou litiázou na rtg;
- 2) typ kamene s vysokým rizikem rekurence a špatně preventabilní, jako např.:
  - cystinové kameny, které mají vysoké riziko opakování a potřeby urologického řešení u dárce
  - struvitové kameny nebo infekční kameny, které je obtížné odstranit a které není vhodné transplantovat imunosuprimovanému pacientovi
  - kameny spojené s dědičnými nebo systémovými chorobami, jako je primární nebo enterická hyperoxalurie, distální renální tubulární acidóza a sarkoidóza, kvůli vysoké pravděpodobnosti návratu a riziku renální insuficience
  - kameny u střevních zánětů se zvýšeným rizikem tvorby kamenů zejména po resekcii střeva, také s vyšším rizikem renální insuficience
  - rekurence při adekvátní terapii (tj. selhávající terapie)

### **Anamnéza malignity u dárce**

Jeremy Chapman a Domingo Casadei moderovali diskuzi zaměřenou na maligní onemocnění dárce. Žijící dárce ledviny by měli být podle standardních lékařských směrnic vyšetřeni k vyloučení malignity s ohledem na to, že:

- riziko klinické a subklinické malignity významně stoupá s věkem, zejména po 50. roce
- riziko různých typů nádorového onemocnění se liší mezi zeměmi
- dárce s nemelanomovým nádorem kůže nízkého stupně mohou být přijatelní; jinak by neměl mít žijící dárce ledviny probíhající nebo neléčené maligní onemocnění

*Předchozí anamnéza následujících malignit obvykle vylučuje dárcovství ledviny žijícím dárce:*

- melanom, nádor varlat, nádor z ledvinných buněk, choriokarcinom, hematologická malignita, bronchogenní karcinom, nádor prsu a monoklonální gamapatie (31–34).

*Předchozí anamnéza malignity může být akceptovatelná pro dárcovství, pouze jestliže:*

- předchozí léčba malignity nesnižuje renální rezervu anebo nezvyšuje u dárce riziko chronického renálního selhání (ESRD)
- předchozí léčba malignity nezvyšuje operační riziko nefrektomie

*Předchozí anamnéza malignity obvykle vylučuje dárcovství ledviny od žijícího dárce, ale může být přijatelná, jestliže:*

- specifická forma rakoviny je léčitelná a může být rozumným způsobem vyloučen potenciální přenos. Příklady: rakovina střev (Dukes A s více než pětiletou remisí), nemelanomový nádor kůže nebo cervikální karcinom in situ.

Souhlas k transplantaci ledviny musí obsahovat poučení dárce a příjemce, že přenos nádorového onemocnění nemůže být zcela vyloučen.

### **Screening na infekční nemoci**

Essam Elsayy vedl diskuzi týkající se screeningu dárců v rámci prevence infekčních chorob přenosných prostřednictvím transplantace ledviny od žijícího dárce.

### **HIV**

Pozitivní nález jak antigenu, tak protilátek proti viru lidské imunodeficiency (HIV-1 a HIV-2) u potenciálního dárce ledviny metodou ELISA by měl být potvrzen neutralizačním testem a analýzou western-blott. Pozitivní výsledek vylučuje u příslušného jedince, aby se stal žijícím dárce ledviny.

### **HTLV-1**

Jestliže je od žijícího dárce ledviny přenesen lidský T-lymfotropní virus (HTLV 1), může být příjemce ohrožen rozvojem T-lymfocytární leukemie a neurologických onemocnění, jako je subakutní myelopatie nebo spastická paraparéza (35). Pomocí testu ELISA lze identifikovat HTLV 1 a 2, ale nelze je rozlišit. K diferenciaci je nutná polymerázová řetězová reakce (PCR). Riziko infekce virem HTLV-2 není známo, bylo odhaleno u nitrožilních uživatelů drog. Virus HTLV je endemický v západní Indii a Japonsku. Norio Yoshimura představil vlastní zkušenost s příjemcem, u kterého se rozvinula T-lymfocytární leukemie; tato komplikace byla také popsána po krevní transfuzi (36). Proto byl virus HTLV zahrnut do rutinního screeningu (tabulka 1), sestaveného Dr. Bradleym. Nicméně, Dan Brennan namítl, že onemocnění je v jiných částech světa vzácné a testování k jeho odhalení se u žijících dárců ledviny rutinně neprovádí.

### **CMV a EBV**

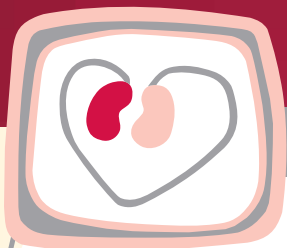
Essam Elsayy používá ke zhodnocení nedávné infekce screening na cytomegalovirové (CMV) IgM, protože CMV-reaktivní IgG je pozitivní u více než 90% jeho dárců. Jestliže je CMV IgM pozitivní, provádí se PCR na CMV. Jestliže je pozitivní PCR, Essam Elsayy vylučuje dárce od daného dárce do doby, než je PCR negativní. Pokud je CMV IgM pozitivní a PCR negativní, pokračuje se s transplantací.

Bill Harmon namítl, že žijící dárce (např. rodič), který je pozitivní na CMV nebo EBV (virus Epstein-Barrové), je nicméně přijatelný i pro příjemce, který je na CMV nebo EBV negativní.

Většina dospělých je EBV a CMV pozitivní; většina dětí je EBV negativní a mnohé jsou CMV negativní. Gil Thiel a Peter Morris vyjádřili obavu nad tím, že incidence posttransplantačního lymfoproliferativního onemocnění (PTLD) u pediatrických pacientů stoupá. U přibližně 5% dětí, které obdrží ledvinu od žijícího dárce, se rozvine PTLD, z části díky intenzitě imunoprese, ale také při transplantaci EBV pozitivního štěpu negativnímu příjemci. Možnost EBV vakcinace příjemce byla diskutována Ianem Dittmerem. Alternativně může být vyšetřen druhý rodič nebo příbuzný z rodiny, zda je EBV (nebo CMV) negativní. Přes tyto snahy je význam i úspěch transplantací od rodičů natolik zásadní, že se neomezují transplantace od CMV nebo EBV pozitivních dárců příjemcům, kteří jsou CMV nebo EBV negativní.

### **Virus hepatitidy C**

Jestliže má dárce normální jaterní funkční testy a sérologie na virus hepatitidy C (HCV) je negativní (nereaktivní výsledek při určení protilátek metodou ELISA), neexistuje kontraindikace dárce. Nicméně je-li sérologický test pozitivní na HCV, Essam Elsayy doporu-



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

čuje vyšetřit HCV status dárce. Jestliže je potenciální příjemce HCV negativní, potenciální HCV pozitivní dárce by měl být vyloučen. Jestliže je potenciální příjemce také pozitivní na virus HCV, potenciální dárce by měl být vyšetřen metodou PCR na HCV. Jestliže je potenciální dárce PCR pozitivní, měl by být vyloučen kvůli riziku přenosu HCV na příjemce, protože tento dárce může mít chronickou hepatitidu (není zdravý). Jestliže má potenciální dárce negativní PCR, nemusí být nutně vyloučen, protože pravděpodobnost přenosu viru HCV ledvinou je malá.

Přesto José Morales vyjádřil obavu týkající se superinfekce virem HCV, jestliže je virus HCV s odlišným genotypem od pozitivního dárce přenesen na příjemce. Španělská skupina transplantovala ledviny od zemřelých dárců s HCV reaktivitou HCV pozitivním příjemcům, ale neprováděly transplantace ledvin od žijících dárců pozitivních na virus HCV (37). Chacco Jacob a Nabil Mohsin dále zpochybnili oprávněnost odstranění ledviny pacientovi, u kterého se může v budoucnosti vyvinout renální onemocnění asociované s virem HCV. Stephen Munn namítl, že pokud je určitý genotyp viru HCV (genotyp 4) u dárce léčen a vyléčen, potenciální dárce může být znovu zvažován (jestliže v biopsii nejsou známky chronické hepatitidy nebo cirhózy).

### **Virus hepatitidy B**

Detekce povrchového antigenu hepatitidy B (HBsAg) u potenciálního dárce obecně vylučuje dárcovství ledviny od žijícího dárce (38). Nicméně Stephen Munn informoval, že na Novém Zélandu někteří dárči ledviny měli pozitivní protilátky proti korovému antigenu viru hepatitidy B (anti HBcAg). Pozitivní výsledky protilátek IgM proti korovému antigenu naznačují nedávnou expozici HBV, naopak pozitivní výsledek povrchových protilátek naznačuje, že od infekce hepatitidou mohly uplynout měsíce. Dokonce i když je HBsAg negativní, měl by být proveden screening na protilátky proti korovému antigenu HBV (IgM a IgG) k vyloučení variant s nízkým HBsAg a úniku HBV mutantů, které nejsou detekovatelné současnými screeningovými sestavami na HBsAg.

Test ELISA na protilátky proti korovému antigenu může rozlišit mezi IgM a IgG reaktivitou. Jestliže je výsledek pozitivní na protilátky proti korovému antigenu typu IgM, byl doporučen odklad ve zvažování potenciálního dárce, aby se zjistilo, zda bude infekce HBV progredovat. PCR kvantifikace DNA viru HBV by měla být provedena v rámci patřičné péče o dárce. Jinak pokud má potenciální dárce negativní výsledek PCR na HBV, ledviny mohou být podle praxe na Novém Zélandu transplantovány bezpečně jak od dárce s pozitivním HBV povrchovým antigenem, tak od dárce s pozitivními protilátkami proti korovému antigenu (IgG) příjemcům, kteří se úspěšně vyléčili z infekce hepatitidou B nebo byli proti hepatitidě B očkovaní.

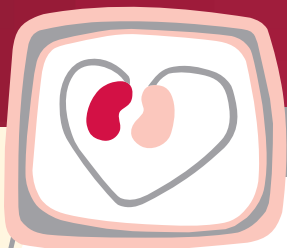
### **Lidský herpes virus 8**

Ukázalo se, že lidský herpes virus 8 (HHV8) způsobuje Kaposiho sarkom a může být přenesen orgánovou transplantací (39). Gil Thiel zmínil pokračující výzkumný projekt screeningu dárců a příjemců na HHV8 ve Švýcarsku, nicméně neexistuje celosvětový rutinní screening žijících dárců na HHV8.

**Tabulka 1 Rutinní screening u potenciálních žijících dárců ledviny**

Analýza moči	
<ul style="list-style-type: none"> <li>diagnostické proužky na přítomnost proteinu, krve a glukózy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mikroskopie, kultivace a citlivost</li> <li>měření rychlosti exkrece proteinů</li> </ul>
Vyšetření renálních funkcí	
<ul style="list-style-type: none"> <li>výpočet/měření GFR</li> </ul>	
Krevní testy	
<ul style="list-style-type: none"> <li>hematologický profil</li> <li>kompletní krevní obraz</li> <li>hemoglobinopatie (kde indikováno)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>koagulace (PT a APTT)</li> <li>deficience G6-PD (kde indikováno)</li> </ul>
Biochemický profil	
<ul style="list-style-type: none"> <li>kreatinin, urea a elektrolyty</li> <li>jaterní testy</li> <li>uráty</li> <li>glykemie nalačno</li> <li>glukózový toleranční test (jestliže je glykemie nalačno 6–7 mmol/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kostní profil</li> <li>lipidy v krvi</li> <li>testy funkce štítné žlázy (jsou-li indikovány)</li> <li>těhotenský test (je-li indikován)</li> <li>PSA (je-li indikován)</li> </ul>
Virologický a infekční screening	
<ul style="list-style-type: none"> <li>hepatitida B a C</li> <li>toxoplasma</li> <li>syfilis</li> <li>HIV a HTLV 1/2</li> <li>malárie (je-li indikováno)</li> <li>cytomegalovirus</li> <li>Trypanosoma cruzi (je-li indikováno)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epsteina-Barrové virus</li> <li>schistosomiáza (je-li indikováno)</li> <li>HHV8 a HSV (je-li indikováno)</li> <li>strongyloidóza (je-li indikováno)</li> <li>tyfus (je-li indikováno)</li> <li>brucelóza (je-li indikováno)</li> </ul>
Kardiorespirační systém	
<ul style="list-style-type: none"> <li>rtg hrudníku</li> <li>elektrokardiogram</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zátěžový test</li> <li>echokardiografie (je-li indikováno)</li> </ul>
Vyšetření renální anatomie	
<p>Vhodné zobrazovací metody by měly potvrdit přítomnost dvou ledvin normální velikosti nebo zobrazit abnormality sběrného systému a kalcifikace nebo litiázu v ledvinových cestách. Metoda musí také zobrazit anatomii renálních cév.</p>	

PSA – specifický prostatický antigen; HIV – virus lidského imunodeficitu; HTLV – lidský T-lymfotropní virus; HHV – lidský herpes virus; HSV – herpes simplex virus



### **Guidelines z Amsterodamského fóra**

#### Posouzení dárce

- Před dárcovstvím ledviny musí žijící dárce podstoupit kompletní lékařské a psychosociální vyšetření, obdržet vhodný informovaný souhlas a být schopen porozumět informacím prezentovaným v rámci tohoto procesu tak, aby mohl učinit dobrovolné rozhodnutí. Všichni dárči by měli mít provedeny standardní testy, aby se zajistila bezpečnost dárců.

#### Hypertenze

- Pacienti s krevním tlakem  $> 140/90$  mm Hg při ABPM nejsou obecně přijatelní jako dárči.
- Krevní tlak by měl být přednostně měřen prostřednictvím ABPM zvláště u starší darců ( $> 50$  let) a/nebo u těch, kteří měli vysoké hodnoty krevního tlaku při měření v ordinaci.
- Někteří pacienti se dobře kontrolovatelnou hypertenzí, kteří splňují další definovaná kritéria (např.  $> 50$  let, GFR  $> 80$  ml/min a sekrece albuminu do moči  $< 30$  mg/den), mohou představovat skupinu s nízkým rizikem rozvoje onemocnění ledvin po vlastním dárcovství a mohou být přijatelnými dárči ledviny.
- Dárči s hypertenzí by měli být pravidelně sledováni lékařem.

#### Obezita

- Pacientům s BMI  $> 35$  by mělo být dárcovství rozmluveno, zvláště pokud jsou přítomny další přidružené choroby.
- Obézním pacientům by mělo být doporučeno snížení váhy před vlastním dárcovstvím a dárcovství by jim mělo být rozmluveno, pokud jsou přítomny přidružené choroby.
- Obézní pacienti by měli být informováni jak o akutních, tak o dlouhodobých rizicích, zvláště tehdy, jsou-li přítomny přidružené choroby.
- Poučení o zdravém životním stylu by mělo být poskytnuto všem žijícím darcům.

#### Dyslipidemie

- Dyslipidemie by měla být zahrnuta mezi další rizikové faktory při hodnocení rizika dárce, ale samotná dyslipidemie nevylučuje dárcovství ledviny.

#### Přijatelné renální funkce dárce

- U všech potenciálních dárců by měla být stanovena GFR.
- Ke stanovení GFR mohou být použity metody odvozené od stanovení kreatininu, ovšem clearance kreatininu (vypočtená ze 24hodinového sběru moči) může podhodnotit nebo nadhodnotit GFR u pacientů s normálními nebo téměř normálními renálními funkcemi (17).
- Hodnoty vypočtené rovnicemi pro odhad GFR (Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Cockcroft-Gault) nejsou v této populaci standardizovány a mohou vést k nadhodnocení glomerulární filtrace. GFR  $< 80$  ml/min nebo 2 směrodatné odchylky pod normál (na základě věku, pohlaví a BSA korigovaného na  $1,73$  m<sup>2</sup>) obecně vylučuje dárcovství.



#### Analýza moči na přítomnost proteinu

- Výskyt proteinu v moči v množství větším než 300 mg za 24 hodin je kontraindikací dárčovství.
- Stanovení mikroalbuminurie je možná spolehlivějším markerem renálního onemocnění, ale jeho hodnota jakožto mezinárodního standardu v evaluaci dárců ledviny nebyla určena.

#### Analýza moči na přítomnost krve

- Pacienti s perzistentní mikroskopickou hematurií by neměli být bráni v úvahu pro dárčovství ledviny, pokud nemají provedenu cytologii z moči a kompletní urologické vyšetření. Jestliže je vyloučena urologická malignita a litiáza, může být indikována biopsie ledviny k vyloučení glomerulární patologie typu IgA nefropatie.

#### Diabetes mellitus

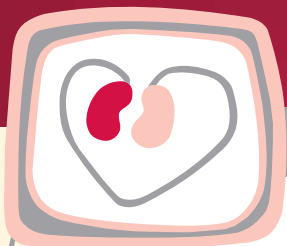
- Jedinci s anamnézou diabetu nebo glykemie nalačno > 126 mg/dl (7,00 mmol/l) při alespoň dvou měřeních (nebo 2hodinovém oGTT > 200 mg/dl (11,1 mmol/l) by se neměli stát dárči.

#### Litiáza

- Asymptomatický potenciální dárcé s anamnézou jednoho kamene v minulosti může být vhodným pro dárčovství, jestliže:
  - není hyperkalcémie, hyperurikémie nebo metabolická acidóza
  - není cystinurie nebo hyperoxalurie
  - není infekce močových cest
  - na CT nejsou známky mnohočetných kamenů nebo nefrokalcinózy
- Asymptomatický potenciální dárcé s přítomným jedním kamenem může být vhodný, jestliže:
  - dárcé splňuje kritéria dříve uvedená pro pacienty s anamnézou jednoho kamene v minulosti a současný kámen má velikost pod 1,5 cm nebo je potenciálně odstranitelný během transplantace
- Pacienti s litiázou, kteří by se neměli stát dárči, jsou:
  - pacienti s nefrokalcinózou nebo oboustrannou litiázou na rtg
  - pacienti s typem kamenů, u kterých je vysoké riziko rekurence a s takovými kameny, kterým je obtížné předcházet (viz text)

#### Malignita

- Předchozí anamnéza následujících maligních onemocnění obvykle vylučuje dárčovství: melanom, nádor varlete, nádor z ledvinových buněk, choriokarcinom, hematologická malignita, bronchogenní karcinom, nádor prsu a monoklonální gamapatie.
- Předchozí anamnéza maligního onemocnění může být při dárčovství přijatelná pouze tehdy, jestliže:
  - předchozí léčba malignity nesnižuje renální rezervu anebo nezvyšuje u dárcé riziko chronického renálního selhání (ESRD)
  - předchozí léčba malignity nezvyšuje operační riziko nefrektomie
  - předchozí anamnéza maligního onemocnění obvykle vylučuje dárčovství ledviny žijícím dárce, ale může být přijatelná, pokud je specifické nádorové onemocnění léčitelné a potenciální přenos nádoru může být vyloučen



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

### Infekce močových cest

- Moč dárce by před dárcovstvím měla být sterilní; asymptomatická bakteriurie by měla být léčena během procesu dárcovství.
- Pyurie a hematurie v předpokládaném termínu dárcovství je kontraindikací.
- Nevysvětlitelná hematurie nebo pyurie vyžaduje vyšetření na adenovirus, tuberkulózu a nádorová onemocnění. Tuberkulóza nebo nádorové onemocnění močového traktu jsou kontraindikací dárcovství.

### Žijící nepříbuzní dárce

- Současná data nepodporují omezení dárcovství ledviny od žijícího dárce na základě absence shody v HLA. Transplantace od nepříbuzného dárce je stejně tak úspěšná jako od geneticky příbuzného člena rodiny, jako je rodič, dítě nebo sourozenec, který není s příjemcem HLA identický.

### Určení kardiovaskulárního rizika

- Klinické prediktory zvýšeného kardiovaskulárního perioperačního rizika (ne pro kardiochirurgii) se podle standardů American College of Cardiology/American Hospital Association dělí do 3 kategorií: velké, střední a malé.
- Všechny velké prediktory – nestabilní koronární syndromy, dekompenzované srdeční selhání, signifikantní arytmie a vážné onemocnění chlopní – jsou kontraindikací dárcovství.
- Většina středních prediktorů – mírná angína, předchozí infarkt myokardu, kompenzované nebo dřívější srdeční selhání a diabetes mellitus – jsou taktéž kontraindikací dárcovství.
- Malé prediktory – vyšší věk, abnormální EKG, rytmus jiný než sinusový, nízká srdeční funkční kapacita, historie mrtvice nebo nekontrolované hypertenze – vyžadují individuální posouzení.

### Hodnocení pulmonálních obtíží

- Pečlivé zhodnocení anamnézy a fyzikální vyšetření jsou nejdůležitějšími součástmi odhadu rizika.
- Rutinní předoperační plicní funkční testy (PFT) nejsou u potenciálních žijících dárců ledviny oprávněné, pokud není přidružen další rizikový faktor, jako je chronické plicní onemocnění.
- Zvýšené riziko pooperačních plicních komplikací je spojeno s  $FEV1 < 70\%$  nebo  $FVC < 70\%$  predikovaného nebo poměr  $FEV1/FVC < 65\%$ .

### Zanechání kouření a abstinence alkoholu

- Na základě doporučení pro pacienty podstupující elektivní chirurgické výkony je doporučeno zanechat kouření alespoň 4 týdny před dárcovstvím.
- Ke snížení známého rizika pooperační morbidity je doporučeno vyvarovat se po dobu minimálně 4 týdnů abúzu alkoholu, definovaného podle DSM-3 jako 60 mg alkoholu/den po dobu 6 měsíců a více.

*BP – krevní tlak, ABMP – ambulatorní monitorování krevního tlaku, GFR – glomerulární filtrace, BMI – body mass index, BSA – plocha tělesného povrchu, CT – výpočetní tomografie, ESRD – chronické selhání ledvin, HLA – lidský leukocytární antigen*

### **Tuberkulóza**

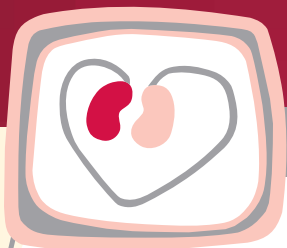
Essam Elsayy představil následující informace týkající se tuberkulózy. Aktivní infekce *Mycobacterium tuberculosis* je kontraindikací dárčovství, protože tuberkulóza byla přenesena od žijících dárců na příjemce (40). Dále předchozí anamnéza plicní tuberkulózy je relativní kontraindikací dárčovství. Nicméně účastníci Fóra zmínili situace, kdy se jedinci s anamnézou léčené plicní tuberkulózy stali dárci.

Enrique Ona uvedl, že mnozí z populace filipínských dárců mají fibrózu plicního apexu, kterou radiologové považují jakožto „primární komplex“ za důkaz proběhlé tuberkulózní infekce. Zhodnocení radiologem je důležité k určení aktivní infekce při srovnání současného rtg hrudníku s předchozím snímkem (je-li k dispozici). Tito jsou jako dárci přijatelní, pokud se prokáže, že nemají aktivní plicní infekci ani tuberkulózu genitourinálního traktu. Jestliže je podezření na aktivní plicní tuberkulózu, dárce jsou léčeni (jako většina příjemců) profylakticky isoniazidem (INH) po dobu asi 4 měsíců. Tedy potenciální dárce s anamnézou prodělané plicní tuberkulózy, který je adekvátně léčen, může být stále přijatelným dárce, pokud nemá infekci ledvin. Enrique Ona zmínil, že dárce léčení pro plicní tuberkulózu vyžadují specifitější a rozsáhlejší vyšetření močového traktu a ledvin před dárčovstvím.

Pyurie nebo anatomický defekt na ultrazvuku ledvin nebo intravenózním pyelogramu mohou vést k podezření na tuberkulózní infekci močového traktu dárce. Tuberkulóza močového traktu je kontraindikací dárčovství. Essam Elsayy upozornil, že dárce dříve léčení pro tuberkulózu močového traktu mohou mít v ledvinách latentní tuberkulózu a tak zůstávají pro dárčovství nevhodnými. Dále tuberkulózní pyelonefritida obvykle má za následek sníženou GFR postižené ledviny, čímž ji činí nevhodnou pro darování.

M. K. Mani uvedl následující informaci. Kultivace moči na tuberkulózu se rutinně neprovádí, jelikož jde o špatný screeningový nástroj, nicméně potenciální dárce je i přes normální rtg hrudníku obvykle vyšetřen na přítomnost pyurie a anatomických abnormalit močového traktu a ledvin. Mahendra Bhandari v souladu s tím uvedl svou zkušenost, že genitourinální tuberkulóza se může vyskytnout bez nálezu na rtg hrudníku.

Konečně v některých regionech světa (od Fernanda Gabilonda a Nassera Simforooshe) se stále používá kožní test na tuberkulózu s aplikací purifikovaného proteinového derivátu (PPD) při screeningu potenciálních dárců ledviny, i když někteří z dárců mohli být vakcinováni pomocí Bacille Calmette-Guérin (BCG) geneticky pozměněnými tuberkulózními bakteriemi zbavenými virulence. Nicméně jak Essam Elsayy poznamenal, v Egyptě je BCG vakcinace povinná pro celou populaci od narození. Na základě toho nemusí být pozitivní výsledek PPD užitečný ve screeningu potenciálních žijících dárců ledviny. Na Novém Zélandě Stephen Munn ani Ian Dittmer své dárce pomocí PPD neprověřují.



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

### **Syfilis**

Dárci by měli být vyšetřeni na syfilis (*Treponema pallidum*) rychlou reaginovou reakcí v plasmě (RPR) nebo pomocí sklíčkového testu VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). RPR a starší VDRL test detekují reaktivní protilátky. Existuje několik chorob, které mohou způsobit falešně pozitivní test: HIV, lymeská borrelióza, *Mycoplasma pneumoniae*, malárie a systémový lupus erythematosus. Proto musí být tyto screeningové testy, jestliže vyšly pozitivně, potvrzeny specifitějším testem na syfilis, jako např. fluorescenčním absorpčním testem na protilátky proti treponemám (FTA). Dárci, u kterých byla konfirmační FTA analýza pozitivní, by měli být léčeni podle stadia a dárcovství by mělo být odloženo, dokud nebude úspěšně ukončena léčba. Jestliže dárce není léčen, může existovat riziko přenosu syfilis (41). Jestliže je potřeba transplantaci provést urgentně, příjemce by měl být po transplantaci zaléčen. Sekundární syfilis je spojena s reverzibilním onemocněním ledvin.

### **Chagasova choroba**

Chagasova choroba je endemická v části střední a jižní Ameriky a v Mexiku, kde je cca 16–18 milionů lidí infikováno *Trypanosoma cruzi* (42). Trypanosomiáza byla přenesena prostřednictvím ledvinného štěpu z infikovaného dárce (43). Dárci z endemických oblastí by měli být vyšetřeni sérologickými testy (existují nejméně tři). Komplement-fixační test (Machado-Guerreirova reakce) přechází v pozitivní v akutním stadiu onemocnění měsíc po infekci a od té doby pozitivním zůstává. Machado-Guerreiro má nízkou senzitivitu a specifitu, což vede k vysoké incidenci falešně pozitivních a negativních výsledků. Precipitiny test (hemaglutinační reakce) je u časných stadií z 95 % pozitivní. Imunofluorescence a ELISA jsou vysoce senzitivní a specifické, ačkoli se vyskytují falešně pozitivní reakce u malárie, lepry a leishmaniózy. Jestliže jsou pozitivní dva ze screeningových testů, přítomnost trypanosom v krvi by měla být vyloučena xenodiagnostickým testem, který vyžaduje následující: neinfikovaný v laboratoři chovaný hmyz se nasaje na pacientovi a vnitřnosti a výkaly se vyšetří po 30 dnech na metacyklické trypanosomy. Jestliže je test pozitivní, potenciální dárce musí být léčen a nemůže darovat, dokud parazitemie nezmizí. Jinak Mario Abbud-Filho, José Medina-Pestana a Domingo Casadei namítli, že neexistuje kontraindikace darování od žijícího séropozitivního dárce. V odkazované zprávě od Sousa se z celkem 239 transplantací v letech 1992–1997 devět příjemců ledvin nakazilo od séropozitivních dárců Chagasovou chorobou (43). Všichni byli léčeni benznidazolem (5 mg/kg/den) po dobu dvou týdnů. U žádného z nich nedošlo k rozvoji akutního stadia Chagasovy choroby nebo sérokonverzi ani po deseti letech sledování. Účastníci Fóra uzavřeli, že dárci s pozitivní sérologií na Chagasovu chorobu by neměli být vyloučeni.

### **Schistosomiáza**

Essam Elsayy nadnesl, že nekomplikovaná bilharziáza u žijícího dárce ledviny nepříznivě neovlivňuje ani funkci ani morfologii zbývající ledviny za předpokladu, že dárce má funkčně i morfologicky intaktní ledviny a bilharzie byly před darováním zaléčeny. Ve funkci štěpu a incidenci rejekce štěpu nebyl po desetiletém sledování signifikantní rozdíl mezi štěpy bilharziálními a nebilharziálními (44). Nabil Mohsin položil otázku týkající se rutinní léčby schistosomiázy u asymptomatického dárce, který žije v endemické oblasti. Essam Elsayy odpověděl, že léč-

ba se nepodává, pokud dárce nemá aktivní infekci. Jestliže je aktivní schistosomiáza u jinak zdravého dárce, dárce je zaléčen alespoň měsíc před transplantací kombinací antischistosomiálních léčiv (praziquantel a oxamquantel). Bylo pozorováno vyléčení bez poškození renálních funkcí a negativního vlivu na výsledek transplantace.

### **Strongyloidóza**

Larvy *Strongyloides stercoralis* prostupují kůží nebo sliznicí z půdy kontaminované výkaly, jsou unášeny krevním proudem do plic, pronikají do alveolů, stoupají, jsou spolknuty a potom se dostávají do tenkého střeva. Červi ženského pohlaví produkují partenogeneticky (bez oplození) larvy a ty jsou vylučovány ve výkalech hostitele. Přítomnost larev červů ve vzorku stolice je charakteristická pro strongyloidózu, nicméně existuje dostupná sada ELISA pro sérologickou detekci strongyloidů. Potenciální dárce v endemických oblastech by měl být vyšetřen na strongyloidózu, protože se přenáší ledvinným štěpem (45).

### **Brucelóza**

Brucelóza je odvozena od bakterie rodu *Brucella*, primárně rozšířená u zvířat a na člověka přenesená kontaktem se zvířaty nebo zvířecími produkty kontaminovanými těmito bakteriemi. Brucelóza se přenáší na příjemce prostřednictvím transplantace kostní dřeně (46). Nasser Simforoosh namítl, že pacient úspěšně léčený pro infekci brucelózou stále může být vhodným dárce.

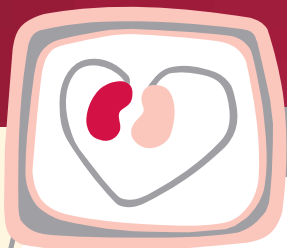
### **Malárie**

Malárie byla přenesena z dárce orgánů na příjemce mnoha transplantovanými orgány, což vedlo např. ke smrti příjemce srdečního štěpu (47). Potenciální dárce ledviny, kteří žijí nebo cestují do endemických oblastí, by měli být vyšetřeni na *Plasmodium falciparum*. K detekci malarických parazitů ve vzorcích periferní krve se používají automatické hematologické analyzátoři.

### **Infekce močového traktu**

Před dárcevodstvím by měla být moč dárce sterilní. Pyurie nebo hematurie v předpokládaném termínu dárcevodství je kontraindikací dárcevodství. Asymptomatická bakteriurie by měla být před dárcevodstvím léčena. Nevysvětlená hematurie nebo pyurie vyžaduje vyšetření na adenovirus, tuberkulózu a nádorové onemocnění. Tuberkulóza a nádorové onemocnění močového traktu jsou kontraindikací dárcevodství.

Essam Elsayy uvedl následující informaci. Anamnéza rekurentní cystitidy není kontraindikací dárcevodství od mladé zdravé ženy, nicméně nevysvětlená rekurentní pyelonefritida je kontraindikací dárcevodství. Perzistentní infekce (tentýž patogen se vrací po léčbě) vyžaduje anatomické vyšetření močového traktu s vyšetřením horních močových cest a cystoskopií. U mužů může být perzistentní infekce spojena s chronickou bakteriální prostatitidou. Neexistuje asociace renální infekce s chronickou prostatitidou. Rekurentní močové infekce od dětství mohou naznačovat reflux a potenciální dárce by měli podstoupit mikční cystourethrogram (VCUG) a vyšetření horního močového traktu. Dárcevodství je kontraindikováno, dokud není vyloučena anatomická příčina.



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

### **Opatření pro dárce krve a screening dárců orgánů**

Stephen Munn a Carl Cardella uvedli, že transfuzní služby v Severní Americe, Austrálii a na Novém Zélandu odmítají dárcovství krve od jedinců, pokud žili ve Spojeném království během období rizika bovinní spongioformní encefalopatie (BSE) (během 80. a začátku 90. let 20. století) a jedli maso (48). Chris Rudge také uvedl, že Národní transfuzní služba ve Velké Británii vydala nařízení neumožnit dárcovství nikomu, kdo obdržel v posledních 24 letech krevní transfuzi. Andrew Bradley namítl, že u dárcovství ledviny od žijícího dárce může být toto malé riziko diskutováno s budoucím příjemcem a ten je může akceptovat či nikoli. Naopak dárce krevní transfuze většinou daruje anonymnímu příjemci. Chris Rudge souhlasil, že nařízení týkající se krve a tkání by neměla být aplikována na orgány, protože poměr riziko/zisk je různý a cituje případ screeningu na HTLV a varianty Creutzfeldt-Jacobovy choroby (v-CJD). Závěrem účastníků Fóra bylo, že zodpovědností centra transplantujícího ledvinu od žijícího dárce, který spadá do rizikové kategorie pro v-CJD (bydliště ve Spojeném království nebo rodinná anamnéza nevysvětleného neurodegenerativního onemocnění), je vysvětlit možnost přenosu na příjemce. Přesto je riziko pravděpodobně extrémně malé a nemělo by zabránit transplantaci od žijícího dárce.

### **Žijící nepříbuzní dárce**

V Mexiku a některých evropských zemích je v současnosti transplantace od nepříbuzného dárce nelegální. Enrique Ona položil účastníkům následující otázku: Jelikož transplantace od žijících dárců jsou na Filipínách prováděny častěji, jaká je minimální HLA-DR shoda, přijatelná pro transplantaci? Pokrevní příbuznost v naší části světa se vztahuje na vzdálené příbuzné a ne pouze na sourozence, rodiče nebo děti. To samé se týká přijímání odměn, darů a oboustranné vděčnosti za proces darování, které mohou být snadno zaměněny za „komercializaci nebo prodej“.

Chris Rudge představil data ze Spojeného království vyhodnocující stupeň shody v HLA u štěpů od dárců různých typů a vliv shody v HLA na výsledky transplantací u všech žijících dárců ve Spojeném království (49). Štěpy od nepříbuzných dárců měly signifikantně menší shodu. Dvě neshody v HLA-DR se vyskytly u 41 % žijících nepříbuzných dárců, ale méně než v 5 % u příbuzných dárců. Přesto nebyly signifikantní rozdíly v jednorocním přežití štěpů mezi těmito dvěma skupinami.

Francis Delmonico představil současná data z USA, která zkoumala, zda HLA shoda ovlivňuje výsledek transplantace od žijícího dárce. U žijících nepříbuzných příjemců neměla HLA-DR shoda žádný nezávislý efekt na přežití štěpu, jak naznačují hodnoty 5letého přežití – 86 % (referenční skupina), 85 % ( $P = 0,85$ ) a 84 % ( $P = 0,64$ ) – u žádné, jedné nebo dvou neshod HLA-DR u štěpu. V současnosti dostupná data tedy nepodporují omezení dárcovství ledviny od žijícího dárce na základě absence HLA shody. Výsledky transplantací od nepříbuzného dárce jsou stejně úspěšné jako výsledky od geneticky příbuzného člena rodiny, jako je rodič, dítě nebo sourozenec, který není s příjemcem HLA identický.

### **Výměny žijících dárců**

Inkompatibilita v ABO systému nebo pozitivní křížová zkouška T-lymfocytů obecně vylučují úspěšnou transplantaci ledviny. Křížová zkouška provedená mezi potenciálním dárcem a příjemcem může detekovat protilátky vedoucí k akcelerované rejekci štěpu. Přirozené protilátky proti A nebo B krevní skupině mohou také způsobit okamžitou ztrátu štěpu. Tyto biologické skutečnosti mohly snížit až donedávna ochotu dárce pomoci potřebnému příjemci (50). Nedávno ovšem byly vyvinuty protokoly umožňující překonání těchto bariér za pomoci výměny plasy vedoucí k odstranění jak isoaglutininu, tak protilátek proti HLA, viz níže (51). Přesto jsou takto „upravená“ schémata stále spojena s nepředvídatelnou mírou ztráty štěpu, které se dá předejít použitím dalších inovativních metod transplantace od žijícího dárce. Jedním takovým přístupem je výměna žijících dárců (tj. výměna dárců inkompatibilních s jejich zamýšlenými příjemci tak, aby každý daroval orgán kompatibilnímu příjemci) – tzv. zkřížená transplantace ledvin. Při výměně dárců může být zabráněno nebezpečí inkompatibility jak v krevní skupině, tak v křížové zkoušce, zatímco oba příjemci stále profitují z transplantace ledviny od žijícího dárce.

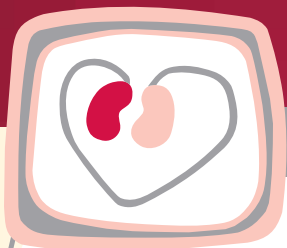
V sekci 301 amerického Národního transplantačního zákona (NOTA, 42 U. S. C. 274e) z roku 1984 se říká: „V oblasti transplantace u člověka je nezákonné pro kohokoli vědomě získat, obdržet nebo jinak přenést jakýkoli lidský orgán za protihodnotu.“ Pojmeme protihodnota se podle NOTA §301 rozumí převod finančních prostředků nebo převod cenného vlastnictví mezi dárcem, příjemcem a/nebo zprostředkovatelem orgánu v obchodní transakci.

Nicméně výměna žijících dárců se v některých oblastech světa považuje za protihodnotu, takže není povolena. Např. Jeremy Chapman připomněl australský zákon, který zakazuje takové výměny, které se objevily ve Spojených státech nebo v Koreji (52,53). Tyto výměny jsou v Austrálii považovány za nelegální, protože dárce se domnívá, že na oplátku za dárcovství obdrží protihodnotu; proto to není považováno za altruistické dárcovství. Carl Cardella představil odlišnou interpretaci namítající, že obdržení transplantované ledviny není totéž jako obdržení finančního obnosu a ačkoli se zjevně jedná o hodnotu, není to totéž jako kupování a prodávání orgánů.

### **Nerovnováha pohlaví**

Gil Thiel, Mahendra Bhandari, S. Adibul Hasan Rizvi a Bob Metzger prezentovali data odhalující následující mezinárodní zkušenost: přibližně 65 % žijících dárců ledviny byly ženy a přibližně 65 % příjemců ledviny byli muži.

Abdullah Alkhader Al Sayarri pozoroval, že někteří žijící dárce ledviny mohou být vystaveni neetickému donucování a rodinným/sociálním tlakům. Účastníci souhlasili, že data týkající se pohlaví vykazují krajní disproporci, snad odrážející psychologickou submisivitu žen nebo diskriminaci žen v mnoha zemích, včetně západních národů. Nicméně existuje více mužů nežli žen s chronickým renálním selháním, což může částečně vysvětlit, proč je více manželek než manželů, kteří darují, v případě transplantací mezi manželi (54,55).



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

S. Adibul Hasan Rizvi slovy laureáta Nobelovy ceny sdělil, že „břímě utrpení často padá disproportčně na ženy“. V některých částech světa je zaujatost vůči ženskému pohlaví hluboce zakořeněna. Když začal renální transplantační program pro žijící příbuzné dárce v Sindh Institute of Urology and Transplantation, očekával se faktor donucování. V převažující kultuře bylo vysoce pravděpodobné, že ženy nebudou mít jinou možnost než ledvinu darovat. Dr. Rizvi uvedl, že takový nátlak na dárce byl pozorován v počátečním období, ale postupně byl překonán úsilím obětavého transplantačního týmu. V současnosti je poměr ženských dárců vůči mužským v Sindh Institute of Urology and Transplantation 0,9/1, i přes existující kulturní bariéry.

Mahendra Bhandari podpořil cíl dosáhnout opravdovosti dobrovolného dárcovství. V Indii je ovšem nadvláda starších v rodině kulturní realitou, je vzácné nalézt potenciálního dárce, dostatečně odvážného, aby odmítl. Problematika je extrémně citlivá a závažná v případě manželek jako potenciálních dárců.

Sadek Beloucif pozoroval, že souhlas s dárcovstvím závisí na množství protichůdných podmínek: přání pomoci členu rodiny, mínění rodiny v pozadí a obava z možné ztráty tělesné integrity. Role lékaře, který je povinným prostředníkem v situaci souhlasu dárce, nemůže být přehlížena.

### **Data a perspektivy týkající se nezletilých jakožto dárců**

Bill Harmon představil přehled zkušeností z USA. Ledviny od nezletilých dárců byly transplantovány častěji příjemcům dospělým než pediatrickým příjemcům. Pouze 12% příjemců od nezletilých dárců byla identická dvojčata (56). V některých případech darovali nezletilí ledvinu prarodičům. Užití orgánu od nezletilého dárce neposkytuje lepší výstup než očekávaný výstup od dospělého dárce. Vzhledem k vynikajícím výsledkům dosaženým v současnosti u nepříbuzenských transplantací u dospělých dárců, účastníci Fóra souhlasili s návrhem Eduarda Santiaga-Delpína, že nezletilí mladší 18 let věku by se neměli stát žijícími dárci ledviny.

### **Odhad rizika u potenciálních dárců s lékařskými abnormalitami**

R. Steiner namítl, že etická pozice transplantačních center by se nejlépe potvrdila, pokud by kandidátům na dárcovství ledviny byl poskytnut obhajitelný a kvantitativní odhad lékařského rizika. Tento odhad rizika neplatí pouze pro „normální“ dárce, ale také dárce s izolovanými lékařskými abnormalitami (IMA), jako je hematurie, proteinurie nízkého stupně, hypertenze, litiáza a hraničně normální GFR (57). Centra mohou akceptovat některé IMA dárce, při zvážení malého rizika chronického renálního selhání rozvíjejícího se jako následek IMA (18). Dárce se ovšem mohou rozumně ptát, zda jejich IMA nese riziko chronického selhání ledvin 1 ku 10, 1 ku 100 nebo 1 ku 1000.

Steiner namítl, že riziko ESRD u mnoha IMA může být určeno semikvantitativně při znalosti prevalence IMA v obecné populaci a incidenci toho typu chronického renálního selhání, který s touto abnormalitou může být spojen. Například za předpokladu, že IMA je přítomna u milionů lidí v populaci, se pouze u jedné osoby v populaci za rok vyvine chronické renální selhání jako následek této abnormality. Riziko je proto mnohem menší než riziko u abnormality přítomné u 100 lidí v populaci, kde u 50 případů každoročně dojde k chronickému renálnímu selhání následkem IMA.



V roce 2000 bylo ve Spojených státech hlášeno téměř 20 000 nových případů hypertenzního chronického renálního selhání (58). Hypertenze je v populaci USA častá, postihuje asi 25 % populace (59). Počet obyvatel USA v roce 2000 byl cca 280 milionů, proto bylo přibližně 70 milionů pacientů s hypertenzí, z nichž se v témže roce vyvinulo u téměř 20 000 případů chronické renální selhání hypertenzního původu. Při použití těchto dat k „normalizaci“ roční incidence hypertenzního ESRD na prevalenci hypertenze v téže populaci má zlomek jednotky „nové případy hypertenzního ESRD na hypertenzi a rok“. Tento poměr je hrubé roční riziko pro hypertenzní ESRD u této hypertenzní populace. Hrubé roční riziko hypertenze ve Spojených státech je proto 20 000/70 000 000, nebo 1 případ na 3500 pacientoroků. Dvacetileté riziko chronického renálního selhání je 20násobek ročního rizika nebo 20 v 3500 (1 v 175). Na základě těchto dat je celoživotní riziko ESRD asociované s izolovanou slabou nebo mírnou hypertenzí menší než 1 ku 100.

K určení rizika jakékoli IMA (hematurie atd.) může být použit vzorec vytvořený R. Steinerem:

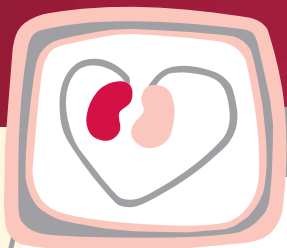
$$\text{roční riziko faktoru } A = (\text{roční incidence ESRD } A) / (\text{prevalence rizikového faktoru } A)$$

Riziko po dalších  $n$  let je  $n \times$  roční riziko. Roční riziko ESRD pro „medicínský stav A“, který je podle předpokladu jedinou příčinou „ESRD A“ (např. hypertenze a hypertenzní ESRD), je roční incidence „ESRD A“ v obecné populaci dělená prevalencí „stavu A“.

Když tuto epidemiologickou metodu použijeme k výpočtu základního celoživotního rizika jakékoli formy ESRD v obecné populaci USA, pak se za předpokladu, že velikost populace je 275 000 000, roční incidence ESRD je 85 000 a délka života je 70 let, blíží se vypočtené celoživotní riziko ESRD nápadně číslu určenému více sofistikovanými metodami (2% u bělochů a 7% u černochů) (60). Nicméně výše uvedený vzorec určuje základní riziko pro ESRD spojené s danou IMA u nositele dvou ledvin, bez ohledu na dárcovství. Předpovědět efekt jednostranné nefrektomie na progresi ESRD je samostatný problém, který se týká pouze malé skupiny dárců s IMA, u kterých se skutečně rozvine onemocnění ledvin. Předpovědět efekt nefrektomie je také problém u „normálních“ dárců, jelikož u některých „normálních“ dárců se po dárcovství později v životě rozvine diabetická nefropatie nebo jiné formy ESRD (58). I když je jejich riziko pro ESRD často nižší, také „normální“ dárci potřebují znát svoje riziko, ze stejných důvodů jako dárci s IMA.

#### **Určení rovnováhy v analýze risk-benefit**

Thomas Gutmann navrhl následující: „Ve vytvářených mezinárodních standardech v péči o žijící dárce ledviny a standardech o lékařské vhodnosti by měl být určen poměr risk-benefit u jakéhokoli navrhovaného dárce ledviny nejenom na základě lékařských faktů, ale konečně i posouzením osobních hodnot. Toto posouzení by mělo být provedeno obecně tím, kdo je nejvíce postižen výsledkem – tj. prospektivním dárcem samotným. Poté, co jsou pacientům poskytnuty příslušné informace, se může otázka, zda to „má cenu“ a rizika jsou pro konkrétního dárce „přijatelná“, opírat pouze o charakter a hodnoty této osoby a její aktuální vztah se zamýšleným příjemcem.“



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

### **Před-, peri- a pooperační problematika**

#### **Určení kardiovaskulárního rizika**

Stephen Munn představil následující informace. Klinické prediktory zvýšeného kardiovaskulárního perioperačního rizika (ne pro kardiochirurgii) se podle standardů American College of Cardiology/American Hospital Association dělí do 3 kategorií: velké, střední a malé. Všechny velké prediktory – nestabilní koronární syndromy, dekompenzované srdeční selhání, signifikantní arytmie a vážné onemocnění chlopní – jsou kontraindikací dárcovství. Většina středních prediktorů – mírná angína, předchozí infarkt myokardu, kompenzované nebo dřívější srdeční selhání a diabetes mellitus – jsou taktéž kontraindikací dárcovství. Malé prediktory – vyšší věk, abnormální EKG, nesinusový rytmus, nízká srdeční funkční kapacita, historie cévní mozkové příhody nebo nekontrolované hypertenze – vyžadují individuální posouzení.

U většiny potenciálních dárců je před chirurgickým výkonem potřeba elektrokardiogram. Malý počet potenciálních dárců může vyžadovat zátěžový test, jako např. zátěžový dobutaminový echokardiogram (nejspíše u některých starších 60 let věku), protože většina jedinců s významnými kardiálními rizikovými faktory by měla být vyloučena z procesu dárcovství.

#### **Zanechání kouření**

Mehmet Haberal a Frederic Oppenheimer prezentovali následující informace. Pneumonie představuje nejzávažnější komplikaci po nekardiochirurgických výkonech. Je třetí nejčastější pooperační infekcí po infekcích močového traktu a ranných infekcích (62). Kuřáci mají vyšší riziko plicních a ranných infekcí po chirurgickém výkonu než nekuřáci (63). V současné době neexistuje důkaz naznačující, že kouření zvyšuje morbiditu nebo mortalitu u žijících dárců ledviny, ovšem pozorování naznačuje výhody zanechání kouření před chirurgickým výkonem (64). Kouření cigaret je spojeno se zvýšenou tracheobronchiální sekrecí a poklesem mukociliární clearance. Poškozený respirační epitel a špatná ciliární aktivita kombinovaná s produkcí viskóznějšího hlenu u kuřáků způsobují, že kuřáci více kašlou, aby odstranili z plic sekrety. Abstinence od kouření na pouhých 12 hodin může výrazně snížit koncentraci karboxyhemoglobinu, zvýšit obsah kyslíku a zvrátit negativní inotropní a proarytmogenní efekty (65,66). Polycytemie a zvýšená viskozita krve u kuřáků může ustupovat několik dnů (67). Produkce sputa klesá po zanechání kouření po dobu šesti týdnů (65).

#### **Abstinence od alkoholu**

Mehmet Haberal a Frederic Oppenheimer představili následující informace. U pacientů s abúzem alkoholu, kteří pijí alespoň pět „drinků“ (> 60g ethanolu) denně, je hlášena zvýšená pooperační morbidita (68). Chybějí specifické studie, ale výsledkem pozorování v klinické praxi je, že zneužívání alkoholu by mělo být zahrnuto v předoperačním posuzování žijícího dárce a po dobu alespoň jednoho měsíce před operací je doporučena abstinence (69).

Přes vysoké riziko komplikací vyplývá ze zkušeností některých účastníků Fóra, že doporučení přestat kouřit a abstinovat od alkoholu před elektivním chirurgickým výkonem není často dodržováno. U žijících dárců ledviny podstupujících chirurgický výkon existuje potřeba klinických směrnic pro kuřáky a jedince závislé na alkoholu, které by zahrnovaly aktuální informace o pacientovi a čtyři týdny abstinence před chirurgickým výkonem.

#### *Vyjádření Fóra k otázce zanechání kouření a abstinence od alkoholu*

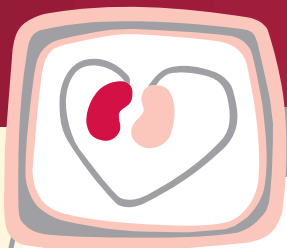
- Na základě doporučení pro pacienty podstupující elektivní chirurgický výkon je doporučeno přestat kouřit alespoň 4 týdny před dárcovstvím.
- Ke snížení známého rizika pooperační morbidit je doporučeno vyvarovat se po dobu alespoň 4 týdnů abúzu alkoholu definovaného podle DSM-3: 60 g alkoholu/den po dobu  $\geq 6$  měsíců.
- Všichni potenciální dárce by měli absolvovat zdravotní pohovor s anesteziologem nebo jiným zdravotním profesionálem, který se zabývá abstinencí od alkoholu a zanecháním kouření v kontextu jiných rizikových faktorů.

#### **Hodnocení plicní problematiky**

Abdias Hurtado představil následující informace týkající se určení plicního rizika při chirurgickém výkonu u dárce. Pečlivá anamnéza a fyzikální vyšetření jsou nejdůležitějšími částmi hodnocení rizika (70). Rutinní předoperační plicní funkční testy (PFT) nejsou pravděpodobně u potenciálních žijících dárců ledviny oprávněné, pokud není přidružen rizikový faktor, jako je chronické plicní onemocnění. Předoperační PFT se mohou rezervovat pro tyto pacienty. U PFT neexistují hraniční hodnoty, nicméně zvýšené pooperační plicní komplikace jsou spojeny s  $FEV1 < 70\%$  nebo  $FVC < 70\%$  predikované hodnoty nebo poměr  $FEV1/FVC < 65\%$  (71). Pacienti s chronickým plicním onemocněním, kteří jsou v riziku rozvoje chronického renálního selhání, by neměli být kandidáty na dárcovství od žijícího dárce. Pacienti s astmatem, které je dobře kontrolováno a s hodnotami peak flow měření  $> 80\%$  predikované hodnoty, mohou být na individuálním základě zvažováni pro dárcovství ledviny.

#### **Venózní tromboembolismus**

Leidenský faktor V, varianta koagulačního proteinu faktoru V, je spojen s venózní trombózou, zvláště u uživatelů hormonální antikoncepce. Leidenský faktor V je nejčastější dědičnou koagulační poruchou, která je přítomna u 3–8% zdravé bílé populace (72). Marwan Marsi detekoval přítomnost mutantních genů pro leidenský faktor u 2% žijících dárců. V Británii nese 5% populace jeden nebo více genů pro leidenský faktor V (mnohem vyšší počet lidí než počet lidí, kteří skutečně onemocní trombózou). Nicméně odds ratio pro venózní tromboembolickou příhodu je 11× vyšší u žen užívajících hormonální antikoncepci, které mají mutaci v leidenském faktoru, než u těch, které ji nemají (73). Dan Brennan také identifikoval tak vysokou míru leidenského faktoru v populaci Spojených států, což naznačuje, že hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie by měly být vysazeny 3 měsíce před elektivním chirurgickým výkonem.



## Program transplantací ledvin od žijících dárců

Jonas Wadström namítl, že potenciální žijící dárci by měli mít vyšetřen ucelený koagulační profil včetně PT, PTT, antitrombinu III, proteinu S, proteinu C, rezistence na aktivovaný protein C (APC), stejně jako PT-protrombinovou mutaci, protilátky proti kardiolipinu a lupus antikoagulans. APC rezistence se vyskytuje u dědičné změny molekuly faktoru V (obvykle leidský faktor) a je opět spojena s venózním tromboembolismem.

Nicméně v oblasti této specifické problematiky screeningu na koagulopatie nedošlo ke konsenzu. Mark Stegall doporučil, aby byla zjištěna anamnéza venózního tromboembolismu před podrobným koagulačním vyšetřením. Pokud z anamnézy nevyplyne medicínský problém, který by vyžadoval ucelený koagulační profil, tyto testy jsou považovány za nákladné a pravděpodobně neposkytují zásadní informace.

### **Zobrazování cév**

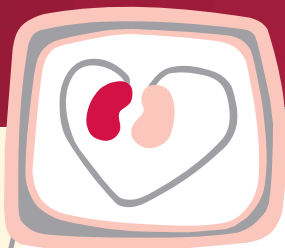
Sunil Shroff nastínil, že v současnosti by mohly být doporučovány spíše neinvazivní metody zobrazování, jako je magnetická rezonance nebo spirální CT scan (než konvenční kontrastní angiogram), protože tyto přístupy jsou spojeny s nižší morbiditou dárců.

### **Závěry**

Tato zpráva z Amsterodamského fóra představuje komplexní přehled mezinárodní praxe u žijících dárců ledviny. Účastníci Fóra společně zdůrazňují, že lékařský úsudek týkající se vhodnosti potenciálního dárce reflektuje jednak publikovaná data, jednak lékařovu zkušenost. Předpokládá se, že tato zpráva poskytne souhrn informací, na základě kterých může být proveden odpovídající lékařský úsudek při lékařském vyhodnocení každého potenciálního žijícího dárce ledviny.

### **Účastníci Amsterodamského fóra**

Mario Abbud-Filho (Brazílie), Georgi Abraham (Indie), Osman Alfurayh (Saúdská Arábie), Mohamed Salah Ben Ammar (Tunis), Sadek Beloucif (Francie), Mahendra Bhandari (Indie), Sedat Boyacioglu (Turecko), J. Andrew Bradley (Spojené království), Daniel C. Brennan (Spojené státy americké), Vincenzo Cambi (Itálie), Carl J. Cardella (Kanada), Domingo Casadei (Argentina), Jeremy R. Chapman (Austrálie), Bernard Cohen (Eurotransplant), Sophie Cohen (Francie), Edward H. Cole (Kanada), Ana Maria Cusumano (Argentina), Abdallah Daar (Kanada), Gabriel Danovitch (Spojené státy americké), Elias David-Neto (Brazílie), Connie Davis (Spojené státy americké), John Davis (National Kidney Foundation), Francis Delmonico (Transplantation Society), Jose Luis Di Fabio (Pan American Health Organization), Arturo Dib-Kuri (Mexiko), John H. Dirks (International Society of Nephrology), Ian Dittmer (Nový Zéland), Philip A. Dombrowski (Transplantation Society), Essam Elsayy (Egypt), Iraj Fazel (Írán), Ingela Fehrman-Ekholm (Švédsko), Michael M. Friedlaender (Izrael), Håkan Gäbel (Švédsko), Fernando Gabilondo (Mexiko), Robert S. Gaston (Spojené státy americké), Ahad J. Ghods (Írán), Markus Giessing (Německo), Robert D. Gordon (Roche), Carl G. Groth (Transplantation Society), Thomas Gutmann (Germany), Mehmet Haberal (Turecko), William E. Harmon (Spojené státy americké), Anders Hartmann (Norsko), Jaime Herrera-Acosta (Mexiko), Alan Hull (National Kidney Foundation), Abdias Hurtado (Peru), Chakko Korula Jacob (Indie), Del Kahn (Jihoafrická Republika), Paul Keown (Kanada), Günter Kirste (Německo), Sean Leavey (Irsko), Margareta Linder (Švédsko), Josep Lloveras (Španělsko), Melvin Madsen (Dánsko), M. K. Mani (Indie), Marwan Masri (Libanon), Arthur J. Matas (Spojené státy americké), Jose Osmar Medina-Pestana (Brazílie), Robert A. Metzger (Spojené státy americké), Nabil Mohsin (Omán), José M. Morales (Španělsko), Peter J. Morris (Spojené království), Ferdinand Mühlbacher (Rakousko), Stephen Munn (Nový Zéland), S. A. Anwar Naqvi (Pákistán), Peter Neuhaus (Německo), Luc Noël (World Health Organization), Gregorio Tomas Obrador Vera (Mexiko), Enrique T. Ona (Filipíny), Federico Oppenheimer (Španělsko), Ole Øyen (Norsko), Fatma Nurhan Ozdemir (Turecko), Guido G. Persijn (Eurotransplant International Foundation), K. S. Prabhakar (National Kidney Foundation of Singapore), Timothy L. Pruett (Spojené státy americké), S. Adibul Hasan Rizvi (Pákistán), Bernardo Rodriguez-Iturbe (Venezuela), Massimo Rossi (Itálie), Rafail Rozental (Litva), Chris J. Rudge (Spojené království), Kazuhide Saito (Japonsko), Kaija Salmela (Finsko), Eduardo Santiago-Delpi'n (Portoriko), Abdullah Alkhader Al Sayarri (Saúdská Arábie), Mohamed Sayegh (Spojené státy americké), Giuseppe Paolo Segoloni (Itálie), Faissal A. M. Shaheen (Saúdská Arábie), Sunil Shroff (Indie), Nasser Simforoosh (Írán), Jean-Paul Squifflet (Belgie), Laura M. St. Martin (Division of Transplantation, HRSA), Mark D. Stegall (Spojené státy americké), Robert W. Steiner (Spojené státy americké), David E. R. Sutherland (Transplantation Society), Gilbert T. Thiel (Švýcarsko), Ye Tian (Čína), Annika Tibell (Švédsko), Hiroshi Toma (Japonsko), Kazuharu Uchida (Japonsko), Yves F. Ch. Vanrenterghem (Belgie), Jonas Wadström (Švédsko), Jan J. Weening (International Society of Nephrology), Willem Weimar (Nizozemí), Kathryn Wood (Spojené království), Norio Yoshimura (Japonsko) and Xiaofang Yu (Čína).

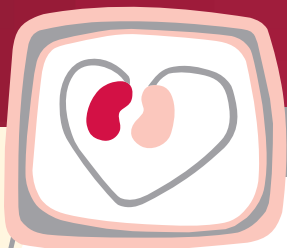


## Program transplantací ledvin od žijících dárců

### Literatura

1. The Consensus Statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004; 78: 491.
2. Ghods AJ. Renal transplantation in Iran. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17: 222.
3. Fehrman-Ekholm L, Duner F, Brink B, et al. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors: results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001; 72: 444.
4. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, et al. Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; 64: 976.
5. Matas AI, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonco FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: Survey of United States transplant centers. *Am J Transpl* 2003; 3: 830.
6. Buszta C, Steinmuller DR, Novick AC, et al. Pregnancy after donor nephrectomy. *Transplantation* 1985; 40: 651.
7. Vrenshall LE, McHugh L, Felton P, et al. Pregnancy after donor nephrectomy. *Transplantation* 1996; 62: 1934.
8. Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, et al. Living kidney donors in need of kidney transplants: a report from the Organ Procurement and Transplantation network. *Transplantation* 2002; 74: 1349.
9. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, Takemoto S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995;333:333.
10. Ozdemir FN, Guz G, Sezer S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in potential renal donors. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 1038.
11. Textor SC, Taler SJ, Larson TS, et al. Blood pressure evaluation among older living kidney donors. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2159.
12. Textor SC, Taler SI, Driscoll N, et al. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation* 2004; 78: 276.
13. Praga M, Hernandez E, Herrero IC, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58:2111.
14. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: SI.
15. Lindeman RD, Tobin I, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1983; 33: 278.
16. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 112.
17. Davis C. Evaluation of the living kidney donor: current perspectives. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 508.
18. Bia MI, Ramos EL, Danovitch GM, et al. Evaluation of living renal donors: the current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995; 60: 322.
19. Kasiske BL, Bia MI. The evaluation and selection of living kidney donors. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 387.
20. Bertolatus IA, Goddard L. Evaluation of renal function in potential living kidney donors. *Transplantation* 2001; 71: 256.
21. Rodriguez-Iturbe B, Herrera J, Marin C, Manalich R. Tubular stress test detects subclinical reduction in renal functioning mass. *Kidney Int* 2001; 59: 1094.
22. Norden G, Lennerling A, Nyberg G. Low absolute glomerular filtration rate in the living kidney donor: a risk factor for graft loss. *Transplantation* 2000; 70: 1360.
23. Bock HA, Bachofen M, Landmann I, Thiel G. Glomerular hyperfiltration after unilateral nephrectomy in living kidney donors. *Transpl Int* 1992;5:5156.
24. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, et al. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003; 63: 2286.

25. Silveiro SP, da Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 9: 1521.
26. Bhadauria RPS, Ahlawat R, Vijay Kumar R, et al. Donor-gifted allograft lithiasis: extracorporeal shockwave lithotripsy with over table module using the Lithostar Plus. *Urol Int* 1995; 55: 51.
27. Lu HF, Shekarriz B, Stollor ML. Donor-gifted allograft urolithiasis: early percutaneous management. *Urology* 2002; 59: 25.
28. Worcester E, Parks IH, Josephson MA, et al. Causes and consequences of kidney loss in patients with nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 64: 2204.
29. Rashid MG, Konnak JW, Wolf IS Jr., et al. Ex vivo ureteroscopic treatment of calculi in donor kidneys at renal transplantation. *J Urol* 2004; 171: 58.
30. Lee YH, Huang WC, Chang LS, et al. The long-term stone recurrence rate and renal function change in unilateral nephrectomy urolithiasis patients. *J Urol* 1994; 152: 1386.
31. Morris-Stiff G, Steel A, Savage P, et al. Transmission of Donor Melanoma to Multiple Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 444.
32. Perm I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997; 2: 7.
33. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation* 2000; 70: 1747.
34. Buell IF. Use of donors with central nervous system malignancies: proceed with caution. *Transplantation* 2004; 77: 1906.
35. Toro C, Rodes B, Poveda E, Soriano V. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003; 75: 102.
36. Takatsuki K, Matsuoka M, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13: S15.
37. Morales JM, Campistol IM, Dominguez-Gil B. Hepatitis C virus infection and kidney Transplantation *Semin Nephrol* 2002; 22: 363.
38. Natov SX, Pereira BJ. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: donor evaluation and transplant policies (Part 1: hepatitis B virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 117.
39. Regamey X, Tamm M, Wernli M, et al. Transmission of human herpes virus 8 infection from renal-transplant donors to recipients. *N Engl J Med* 1998; 339: 1358.
40. Gomha MA, El-Kenawy M, Hesham M. Live-donor kidney transplantation: A source for tuberculosis transmission? *African J Urol* 1998; 4: 62.
41. Ko, Chu SH, Lee YH, et al. Successful prevention of syphilis transmission from a multiple organ donor with serological evidence of syphilis. *Transplant Proc* 1998; 30: 3667.
42. Centers for Disease Control and Prevention. Chagas disease after organ transplantation - United States, 2001. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5110a3.htm>. Accessed January 20, 2005.
43. Sousa AA, Lobo MC, Barbosa RA, Bello V. Chagas seropositive donors in kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 868.
44. Mahmoud K, Sobh M, El-Agroudy A, et al. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2214.
45. Hoy WE, Roberts XJ Jr., Bryson MF, et al. Transmission of strongyloidiasis by kidney transplant? Disseminated strongyloidiasis in both recipients of kidney allografts from a single cadaver donor. *JAMA* 1981; 246: 1937.
46. Ertem M, Kurekci AE, Aysev D, et al. Brucellosis transmitted by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 225.

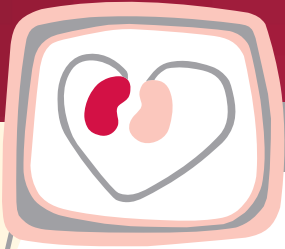


## Program transplantací ledvin od žijících dárců

47. Chiche L, Lesage A, Duhamel C, et al. Posttransplant malaria: first case of transmission of *Plasmodium falciparum* from a white multiorgan donor to four recipients. *Transplantation* 2003; 75: 166.
48. Chiavetta JA, Deeks S, Goldman M, et al. Proceedings of a consensus conference: blood-borne HIV and hepatitis-optimizing the donor selection process. *Transfus Med Rev* 2003; 17: 1.
49. Fuggle SV, Johnson RJ, Rudge CJ, Forsythe JL. Human leukocyte antigen and the allocation of kidneys from cadaver donors in the United Kingdom. *Transplantation* 2004; 77: 618.
50. Delmonico FL. Exchanging kidneys -Advances in living donor transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350: 1812.
51. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE, et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal-transplant patients. *Transplantation* 2003; 76: 1519.
52. Delmonico F, Morrissey P, Lipkowitz G, et al. Donor kidney exchanges. *Am J Transplant* 2004; 4: 1628.
53. Park K, Moon JI, Kirn SI, Kim YS. Exchange donor program in kidney transplantation. *Transplantation* 1999;67:336.
54. Biller-Andorno N. Gender imbalance in living organ donation. *Med Health* 2002; 5: 199.
55. Bloembergen WE, Port FK, Manger EA, et al. Gender discrepancies in living related renal transplant donors and recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996-7: 1139.
56. Delmonico FL, Harmon WE. The use of a minor as a live kidney donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 333.
57. Steiner RW, Gert B. A technique for presenting risk and outcome data to potential living renal transplant donors. *Transplantation* 2001; 71: 1056.
58. U.S. Renal Data System: Excerpts from the USRDS 2000 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000: SI.
59. Hyman DJ, Pavlik VN. Characteristics of patients with uncontrolled hypertension in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345: 479.
60. Kiberd BA, Clase CM. Cumulative risk for developing end-stage renal disease in the U.S. population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1635.
61. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. AHA/AACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1348.
62. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson VG, et al. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Int Med* 2001; 135: 847.
63. Moller AM, Villebro X, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomized clinical trial. *Lancet* 2002; 339: 114.
64. Moller A, Villebro N, Pedersen T. Interventions for preoperative smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
65. Pearce AC, Jones RM. Smoking and anesthesia: preoperative abstinence and perioperative morbidity. *Anesthesiology* 1984; 61: 576.
66. Kambam JR, Chen LH, Hyman SA. Effect of short-term smoking halt on carboxyhemoglobin levels and P50 values. *Anesth Analg* 1986; 65: 1186.
67. Smith I, Landau S. Smoker's polycythaemia. *N Engl J Med* 1978; 298:6.
68. Tonnesen H, Petersen KR, Hoigaard I., et al. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. *Lancet* 1992; 340: 334.



69. Tonnesen H, Rosenberg J, Xielsen HI, et al. Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomized controlled trial. *Brit Med J* 1999;318: 1311.
70. Van Klei WA. Role of history and physical examination in preoperative evaluation. *Eur J Anesthesiology* 2003; 20: 612.
71. Smetana G. Preoperative pulmonary complications. *N Engl J Med* 1999; 12:937.
72. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999; 341:801.
73. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 3.



**Poznámky**

A series of horizontal dotted lines for taking notes.



**IKE+  
M**  
Transplantcentrum



Česká transplantační společnost

Vydáno 2008

The logo features a stylized figure in blue and black, resembling a person or a hand. Below the figure, the text "NADACE KARLA PAVLÍKA" is written in a bold, sans-serif font.

**NADACE  
KARLA  
PAVLÍKA**

S podporou firmy:

The Astellas logo features a stylized star or flower shape in red and grey. To its right, the word "astellas" is written in a lowercase, sans-serif font, with the tagline "Leading Light for Life" underneath.

**astellas**  
Leading Light for Life