

Marta Serwańska-Świątek¹, Michał Wszola^{1,2}, Artur Kwiatkowski¹¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Instytut Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego, Warszawski Uniwersytet Medyczny²Fundacja Badań i Rozwoju Nauki

Ocena jakości nerki przed pobraniem. Przegląd współczesnych indeksów ryzyka dawcy

Assessment of kidney quality before harvesting. Review of contemporary donor risk indexes

ABSTRACT

One of the key issues in contemporary transplantation is an objective assessment of a kidney donor to be performed before accepting the organ for transplantation. There have been various attempts at creating a numerical scale, based on donor, recipient, histological or machine perfusion parameters, to evaluate the quality of kidneys harvested from cadaver donors. Some of these were based on large populations of donor-recipient pairs and have been accepted by local organ allocation systems. As of yet none has been endorsed by international institutions a universal predictive model of graft function nor provided a uniform platform to initiate and to compare clinical studies. Originally proposed

by Rao et al in 2009, the Kidney Donor Risk Index (KDRI) is a prediction model that assigns a continuous risk score to deceased donor kidneys, based on a donor and a transplant characteristics collected by the Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). The new kidney allocation system implemented in the US rates the harvested organs, based on KDRI. So far, few publications covered an assessment of the importance of risk KDRI for population recipients in other countries and it is also not known whether it is also an adequate prognostic tool for Polish population of recipients.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 1, 59–69

Key words: kidney transplantation, numerical donor risk index, assessment of kidney before harvesting

WSTĘP

Jednym z kluczowych problemów współczesnej transplantologii jest obiektywna ocena dawcy nerek na etapie akceptacji narządu do pobrania. Doświadczone ośrodki decydują się na pobranie nerek gorszej jakości, aby skrócić listy kandydatów oczekujących na transplantację, akceptując jednocześnie podwyższone ryzyko wystąpienia u biorców opóźnionej czynności nerki przeszczepionej (DGF, *delayed graft function*), epizodów ostrego odrzucania,

wydłużonej hospitalizacji oraz wyższych kosztów leczenia. Wczesna identyfikacja nerek gorszej jakości ułatwia zespołom transplantacyjnym oszacowanie potencjalnych powikłań u biorców i przeprowadzenie procedury przeszczepienia nerki w taki sposób, aby zredukować ryzyko ich wystąpienia [1]. Należą do nich między innymi: optymalne dobranie biorcy do danego dawcy, skrócenie czasu niedokrwienia, zastosowanie perfuzji mechanicznej, podanie biorcy adekwatnej immunosupresji, zaplanowanie odległego monitorowania

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marta Serwańska-Świątek
Klinika Chirurgii Ogólnej
i Transplantacyjnej,
Instytut Transplantologii
im. Prof. Tadeusza Orłowskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59,
02–006 Warszawa
tel.: 606 301 075
e-mail: marta.swietek@poczta.onet.pl

▶▶ Nerka od dawcy ECD jest obciążona wyższym ryzykiem dysfunkcji w porównaniu z narządem pobranym od dawcy w wieku 10–39 lat, ze stężeniem kreatyniny poniżej 1,5 mg/d., bez wywiadu nadciśnienia tętniczego i incydentu mózgowo-naczyniowego jako przyczyny zgonu ◀◀

immunologicznego oraz wykonywanie biopsji protokolarnych. Takie działania pozwalają na zwiększenie liczby nerek akceptowanych do przeszczepienia oraz wydłużenie przeżycia biorców i narządów, co zmniejsza odsetek chorych zgłaszanych do retransplantacji. Uzyskanie zadowalającej czynności przeszczepionej nerki we wczesnym okresie potransplantacyjnym jest istotnym predyktorem jej funkcji odległej.

Aktualne dane literaturowe wskazują na potrzebę korzystania ze złożonych modeli rokowniczych, obejmujących jednocześnie: demograficzne i kliniczne parametry dawcy, przewlekłe zmiany histopatologiczne [2–4], parametry hemodynamiczne perfuzji mechanicznej [5] oraz biomarkery molekularne tkanek dawcy lub płynu przerezawacyjnego [6]. Takie postępowanie ujednocila i obiektywizuje decyzje zespołów lekarskich oraz ułatwia omawianie ich z pacjentami. W praktyce zespoły transplantacyjne korzystają z wybranych liczbowych indeksów ryzyka dawcy, nie zawsze dysponując maszynami do perfuzji mechanicznej lub możliwością uzyskania szybkiego wyniku biopsji kwalifikacyjnej.

W ostatnich dwóch dekadach zaproponowano co najmniej kilkanaście liczbowych indeksów ryzyka dawcy, ale nie udało się wyodrębnić uniwersalnego narzędzia, które miałyby wyraźną przewagę w aspekcie mocy rokowniczej oraz stanowiłyby wspólną podstawę do porównywania wyników przeszczepiania między ośrodkami transplantacyjnymi.

EXPANDED CRITERIA DONOR (ECD) — 2001

W związku ze wzrostem zapotrzebowania na przeszczepianie narządów pod koniec ubiegłego wieku rozpoczęto procedury kwalifikacji dawców po zatrzymaniu krążenia oraz w zaawansowanych przedziałach wiekowych. Wzrastał udział dawców obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Na początku nowego stulecia co czwarty dawca w Hiszpanii miał ponad 60 lat [7]. Obciążenie dawcy wiekiem i współchorobowością istotnie pogarsza wyniki transplantacji. Transplantolodzy stanęli przed dylematem, czy proponować swoim pacjentom przeszczepienie narządu gorszej jakości, czy kontynuację dializoterapii, obciążonej wyższym odsetkiem odległej chorobowości i śmiertelności [8]. W związku z tym w 2001 roku OPTN (*Organ Procurement and Transplantation Network*) oraz UNOS (*United Network for Organ Sharing*) opracowały

definicję dawcy o rozszerzonych kryteriach — ECD (*Expanded Criteria Donor*) [9]. Kryterium dawcy ECD miało pomóc klinicyście i chorym w podejmowaniu decyzji o akceptacji nerek pochodzących od dawców podwyższonego ryzyka. Nerka od dawcy ECD jest obciążona wyższym ryzykiem dysfunkcji w porównaniu z narządem pobranym od dawcy w wieku 10–39 lat, ze stężeniem kreatyniny poniżej 1,5 mg/d., bez wywiadu nadciśnienia tętniczego i incydentu mózgowo-naczyniowego jako przyczyny zgonu. Wartość liczbową takiego ryzyka została obliczona przez grupę Porta i mieści się w przedziale od 1,74 (dawca w wieku 50–59 lat z nadciśnieniem tętniczym i wysokim stężeniem kreatyniny) do 2,69 (jeśli współlistnieją: wiek powyżej 60 lat, nadciśnienie tętnicze, wysokie stężenie kreatyniny, zgon z powodu incydentu naczyniowo-mózgowego). Przez kolejną dekadę definicja ECD w wielu krajach była najpopularniejszym systemem oceny dawcy nerek.

U biorców nerek ECD w porównaniu ze standardowymi biorcami nerek (SCD, *standard criteria donor*) częstsze są: ostre odrzucanie, DGF, dłuższa hospitalizacja, wyższe koszty leczenia oraz niezadowalająca odległa czynność nerki przeszczepionej. W ostatniej dekadzie w wielu krajach udział dawców ECD wśród dawców rzeczywistych zwiększył się do ponad 25%. Według danych rejestrowych nerki ECD częściej proponowane są biorcom w starszych grupach wiekowych, wysoko uczulonym lub chorującym na cukrzycę. Ryzyko wczesnego zgonu pooperacyjnego nieznacznie różni u starszych biorców nerek ECD obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w porównaniu z tożsamą populacją osób pozostających na liście oczekujących na transplantację [10], ale całkowita śmiertelność w obserwacjach odległych jest znacząco niższa [11]. Przeszczepienie nerki od dawcy ECD osobie młodej zwiększa ryzyko jej przedwczesnego powrotu do programu dializ, immunizacji i dłuższego oczekiwania na retransplantację. Korzyści z przeszczepienia nerki ECD zaczynają być widoczne wśród biorców powyżej 40. roku życia. Ich odległe przeżycie jest dłuższe niż przeżycie pacjentów pozostawionych w programie dializoterapii [12].

DECEASED DONOR SCORING SYSTEM (DDS SYSTEM) — 2001

W 2001 roku w *Mayo Clinic* Nyberg, Matas, Baskin-Bey i Stegall podjęli próbę ustale-

nia liczbowego indeksu ryzyka dawcy zmarłego na podstawie analizy czynników wpływających na wczesną czynność nerki przeszczepionej [13]. Stwierdzono istotny wpływ 7 parametrów dawcy na wartość filtracji kłębuszkowej uzyskaną po 30 dniach u 241 pacjentów. Były to: przyczyna zgonu, wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego, wartość szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) obliczana według wzoru Cockcrofta-Gaulta, wiek, cukrzyca, całkowity czas niedokrwienia oraz miażdżyca naczyń nerkowych, za które przyznawano punkty dające sumę od 0 do 32 (tab. 1). Kolejne przedziały punktów: 0–5, 6–10, 11–15 i > 15 dawały przynależność odpowiednio do grup: A, B, C, D. W analizie nie stwierdzono istotnego wpływu zgodności ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*), zmian przewlekłych w biopsji zerowej ani innych czynników związanych z biorcą na wczesną czynność nerki. Dziewięćdziesiąt jeden procent biorców z grupy A–C ma szansę osiągnąć po miesiącu wartość filtracji kłębuszkowej ponad 40 ml/min, a ryzyko wystąpienia DGF u tych pacjentów wynosi 17%. Natomiast przeszczepienie nerki od dawcy z grupy D wiąże się z 60-procentowym ryzykiem wystąpienia u biorcy DGF, dłuższą hospitalizacją, wyższymi kosztami leczenia oraz relatywnie niską wartością eGFR po miesiącu od przeszczepienia (średnio < 40 ml/min).

IMPROVED DECEASED DONOR SCORING SYSTEM (IMPROVED DDS SYSTEM) — 2003

Ponieważ dowiedziono, że zintegrowana ocena 7 czynników ryzyka lepiej koreluje z wczesną czynnością nerki niż każdy czynnik z osobna, kolejnym krokiem była próba zdefiniowania liczbowego indeksu ryzyka korelującego z odległą czynnością narządu. Ta sama grupa badaczy wyselekcjonowała 5 istotnych czynników ryzyka wpływających na sześciomiesięczną i roczną wartość filtracji kłębuszkowej oraz na sześcioletnią przeżywalność nerki w relatywnie dużej populacji biorców (n = 34 324). Były to parametry związane z dawcą: wiek, eGFR (wg wzoru Cockcrofta-Gaulta), czas trwania nadciśnienia tętniczego (w latach), incydent naczyniowo-mózgowy jako przyczyna zgonu oraz niezgodność w układzie HLA, za które przyznano punkty dające sumę od 0 do 39. W ten sposób został sformułowany ulepszony indeks ryzyka dawcy zmarłego — *improved DDS system*, obejmujący 4 grupy dawców

Tabela 1. Obliczanie wartości *Deceased Donor Scoring system* (DDS system) według Nyberga i wsp.

Parametr dawcy	Stopień ciężkości	Punkty
Przyczyna zgonu	Incydent naczyniowo-mózgowy	6
	Inny	0
Nadciśnienie tętnicze	Brak	0
	1–9 lat	3
	> 9 lat	6
eGFR ml/min (Cockcroft-Gault)	> 89	0
	80–89	1
	70–79	2
	60–69	3
	50–59	4
	< 50	6
Wiek w latach	< 50	0
	50–54	1
	55–59	2
	60–64	3
	56–69	4
	> 69	5
Cukrzyca	Nie	0
	Tak	3
Czas niedokrwienia (h)	< 12	0
	12–24	1
	25–36	2
	> 36	3
Miażdżyca naczyń nerkowych	Brak	0
	Łagodnego stopnia	1
	Średniego stopnia	2
	Nasilonego stopnia	3
Punktacja		0–32

(tab. 2 i 3) [14]. Autorzy wykazali, że dawcy spełniający kryterium ECD według definicji UNOS mają jednocześnie powyżej 20 punktów według ulepszonego DDS. Dawcy z grupy C i D w systemie DDS zostali określani „dawcami marginalnymi”. Są to wszyscy dawcy powyżej 60. roku życia, lub w wieku 50–59 lat i z 5 punktami w innych kategoriach lub w wieku 41–50 lat i z 10 punktami w innych kategoriach. Każdy dawca w wieku poniżej 40 lat, niezależnie od pozostałych niekorzystnych parametrów rokowniczych, pozostaje w systemie ulepszonego DDS „dawcą niemarginal-

►► Dziewięćdziesiąt jeden procent biorców z grupy A–C ma szansę osiągnąć po miesiącu wartość filtracji kłębuszkowej ponad 40 ml/min, a ryzyko wystąpienia DGF u tych pacjentów wynosi 17%◀◀

►►Wykazano wyższość DDS i ulepszonych DDS nad ECD według definicji UNOS w prognozowaniu wczesnego i odległego rokowania◄◄

Tabela 2. Obliczanie wartości ulepszonych indeksu ryzyka dawcy — *improved DDS system*, według Nyberga i wsp.

Parametr dawcy	Punkty
Wiek	
< 30	0
30–39	5
40–49	10
50–59	15
60–69	20
> 69	25
Nadciśnienie tętnicze (lata)	
Brak	0
Nieznany czas trwania	2
< 6	2
6–10	3
> 10	4
eGFR [ml/min]	
> 99	0
75–99	2
50–74	3
< 50	4
Liczba niezgodnych antygenów HLA	
0	0
1–2	1
3–4	2
5–6	3
Przyczyna zgonu	
Incydent naczyniowo-mózgowy	3
Inna	0
Całkowita liczba punktów	0–39

Tabela 3. Czynność nerki po 12 miesiącach w zależności od wartości ulepszonych indeksu ryzyka dawcy — *improved DDS system*, według Nyberga i wsp.

Grupa	Punkty	Średnia wartość eGFR [ml/min]
A	0–9	61
B	10–19	51,8
C	20–29	42,6
D	30–39	33,7

nym”. Dawcy z liczbą punktów w przedziale 21–30 zostali określani jako grupa średniego ryzyka (C). Dowiedziono, że w przypadku tej grupy dawców krótki czas niedokrwienia nerki znacząco poprawia odległe wyniki, co ma istotne znaczenie praktyczne. Natomiast skrócenie czasu niedokrwienia nerki nie wpływa na poprawę rokowania w grupie wysokiego

ryzyka (D). Wydłużenie czasu obserwacji do 6 lat ujawniło w badaniu istotny wpływ stopnia niezgodności HLA między dawcą i biorcą na odległą czynność przeszczepionej nerki.

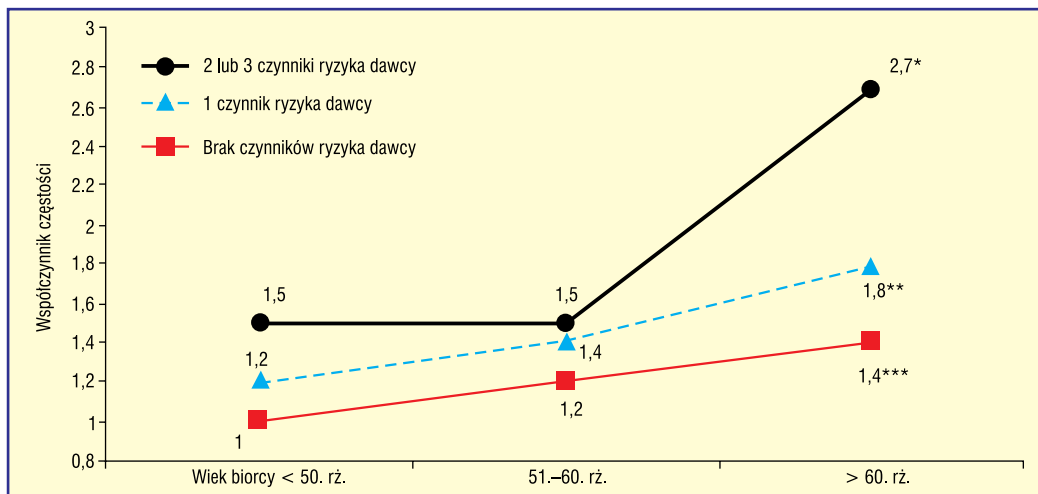
Na podstawie analizy wyników uzyskanych u blisko 50-tysięcznej populacji biorców wykazano wyższość DDS i ulepszonych DDS nad ECD według definicji UNOS w prognozowaniu wczesnego i odległego rokowania [15]. Rezultaty te potwierdzono w kolejnej analizie, która wykazała, że dawca marginalny, należący do grupy C i D ulepszonych DDS, cechuje się wyższą wartością predykcyjną pod względem częstości występowania DGF, rocznej czynności i przeżywalności nerki w porównaniu z dawcą ECD według definicji UNOS [16].

DONOR RISK SCORE (DRS) — 2005

W 2005 roku grupa Scholda opracowała nowy wskaźnik rocznej i pięcioletniej przeżywalności nerki przeszczepionej, tzw. *Donor Risk Score* (DRS) [17]. Skalę tę opracowano przy wykorzystaniu innej konstelacji czynników ryzyka niż ulepszony DDS, uwzględniając wiek, rasę, przyczynę zgonu dawcy, dodatni wywiad w kierunku nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, status CMV (*cytomegalovirus*) dawcy i biorcy, czas niedokrwienia oraz niezgodność w układzie HLA. W zależności od stopnia nasilenia każdego z czynników obciążających zliczano punkty u dawcy i kwalifikowano go do jednego z 5 przedziałów ryzyka, tzw. *Donor Risk Grade*. Dla każdego z tych przedziałów oszacowano okres połowicznego przeżycia nerki przeszczepionej, który wynosi od 10,7 roku dla przedziału pierwszego (I) do 4,5 roku dla przedziału piątego (V), oraz wzrastające ryzyko utraty nerki przeszczepionej, RR od 1,8 dla przedziału II do 2,89 dla przedziału V w porównaniu z dawcami z przedziału I.

PESSIONE SCORE — 2003

Europejska analiza grupy obejmującej 7209 biorców nerki, którą przeprowadzili we Francji Pessione i wsp., doprowadziła do zdefiniowania kolejnego indeksu (*Pessione Score*) opartego tylko na 3 istotnych czynnikach ryzyka dawcy: chorobie układu sercowo-naczyniowego jako przyczynie zgonu, dodatnim wywiadzie w kierunku nadciśnienia tętniczego i stężeniu kreatyniny wyższym niż 150 $\mu\text{mol/l}$ [18]. Ryzyko utraty nerki przeszczepionej (RR, ryc. 1), zależne od kumulacji powyższych czynników ryzyka dawcy, obliczono dla 3 grup wiekowych



Rycina 1. *Pessione score*. Wskaźnik ryzyka niewydolności nerki w zależności od liczby czynników ryzyka dawcy i wieku biorcy. *p = 0,08; **p = 0,04; ***p = NS (w porównaniu z pacjentami < 60. rż.) (wg [19])

biorców: poniżej 50. roku życia, w przedziale 51–60 lat i powyżej 60. roku życia. Niezależnie od liczby skumulowanych czynników dawcy ryzyko RR w przypadku dwóch pierwszych grup biorców (< 60. roku życia) jest takie samo i wynosi 1,5. Natomiast u wszystkich biorców powyżej 60. roku życia, u których występuje jednocześnie kumulacja 2 lub 3 czynników dawcy, ryzyko RR jest istotnie wyższe i wynosi odpowiednio: 1,8 i 2,7. Ponieważ wiek dawcy w analizie wieloczynnikowej nie okazał się istotnym czynnikiem ryzyka, wnioski z tej pracy zachęcają do pobierania nerek od dawców starszych, pod warunkiem że nie rozpoznano u nich choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, a wartość kreatyniny wynosiła mniej niż 150 $\mu\text{mol/l}$.

NORMOGRAM DGF — 2003

W 2003 roku Irish i wsp. na podstawie danych z rejestru USRDS (*United States Renal Data System*) z lat 1995–1998, dotyczących 13 846 pacjentów po przeszczepieniu nerki, opracowali normogram ryzyka DGF. Do jego obliczenia potrzebnych jest 16 parametrów związanych z dawcą, biorcą oraz zabiegiem transplantacji [19].

Obecnie do oceny ryzyka wystąpienia DGF używa się kalkulatora obliczeniowego (ryc. 2) utworzonego z danych rejestrowych 44 337 biorców nerki z lat późniejszych (2003–2006) [20]. Obserwując i porównując parametry normogramu DGF i kalkulatora ryzyka DGF, można zauważyć zmniejszenie znaczenia rokowniczego czynników immunologicznych, takich jak stopień

uczulenia lub niezgodność w układzie antygenów HLA. Dwukrotnie wzrosło natomiast znaczenie czynników związanych z dawcą, takich jak wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenie kreatyniny, wiek, zgon po zatrzymaniu krążenia — DCD (*donor cardiac death*) oraz całkowity czas niedokrwienia nerki.

Wysokie ryzyko wystąpienia DGF nie jest czynnikiem ograniczającym możliwość przeszczepienia nerki, mimo że związek między DGF a skróceniem przeżywalności nerki przeszczepionej jest dobrze udokumentowany w literaturze przedmiotu [20–22]. Oszacowanie tego ryzyka stanowi wskazówkę o konieczności optymalizacji innych czynników wpływających na wczesną i odległą czynność nerki przeszczepionej, takich jak czas niedokrwienia czy rodzaj immunosupresji.

KIDNEY DONOR RISK INDEX (KDRI) ORAZ KIDNEY DONOR PROFILE INDEX (KDPI) — 2009

W 2009 roku Rao i wsp. opracowali indeks oceny ryzyka nerki, który jest skalą ciągłą, niedychotomiczną i dokładniej ocenia jakość dawcy przy uwzględnieniu jego 10 parametrów klinicznych i demograficznych, w miejsce 4 proponowanych przez system ECD [23]. Opracowując KDRI, przeanalizowano wpływ na przeżycie nerki przeszczepionej ponad 30 parametrów związanych z dawcą, biorcą i procedurą transplantacyjną, biorąc pod uwagę dane od prawie 70 000 dorosłych, pierwszorazowych biorców pojedynczej nerki z lat 1995–2005 z terytorium Stanów Zjednoczonych (tab. 4). Obliczo-

▶▶KDRI jest skalą ciągłą, niedychotomiczną i ocenia jakość dawcy przy uwzględnieniu jego 10 parametrów klinicznych i demograficznych, w miejsce 4 proponowanych przez system ECD◀◀

Rycina 2. Kalkulator do obliczania ryzyka wystąpienia opóźnionej czynności nerki przeszczepione — DGF (źródło: www.transplantcalculator.com)

Tabela 4. Zalety *Kidney Donor Risk Index* (KDRI)

Skala numeryczna, ciągła, sformułowana na podstawie analizy dużej liczby populacji (n = 70 000)
Sumuje te parametry dawcy, które niezależnie od siebie mają wpływ na wieloprzyczynową przeżywalność nerki związanej z pobraniem od konkretnego dawcy i które znane są na wczesnym etapie procedury transplantacyjnej
Reprezentuje relatywnie wysoki wskaźnik predykcyjny i adekwatnie koreluje z innymi transplantacyjnymi wskaźnikami rokowniczymi. Może stanowić podstawę do porównywania wyników między ośrodkami i projektowania metaanaliz
Interpretowany jest jako ryzyko niewydolności nerki pobranej od danego dawcy względem dawcy średniego ryzyka z poprzedniego roku, tzn. szereguje pobrane narządy według jakości odzwierciedlającej aktualne, zsumowane względne ryzyko wszystkich dawców

▶▶KDRI umożliwia dokładniejszą charakterystykę dawców ECD i dalszy ich podział na „lepszey” i „gorszej” jakości◀◀

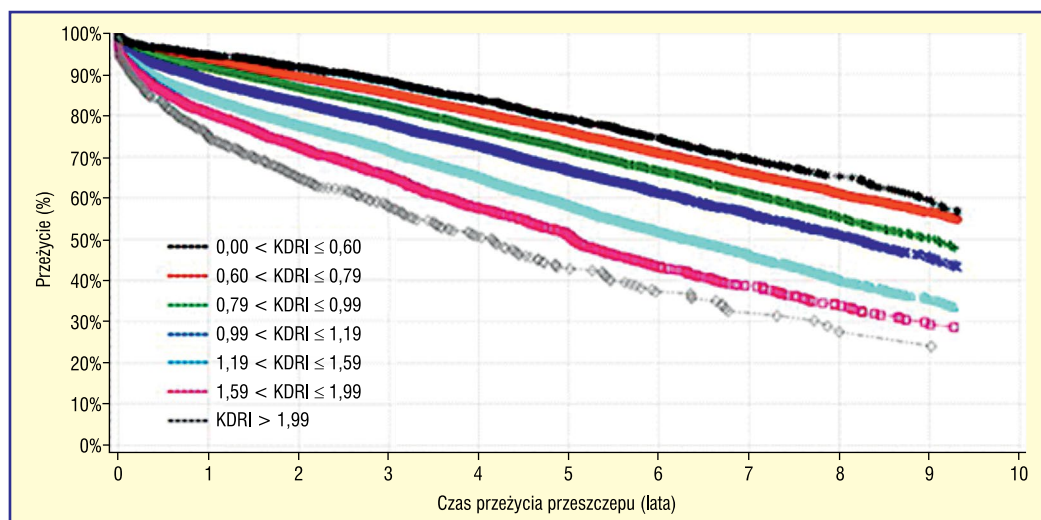
no, że istotny wpływ na przeżywalność nerki i przeżycie biorcy ma 10 czynników związanych z dawcą, formułujących tzw. *donor-only*-KDRI, oraz 3 dodatkowe parametry określane dopiero na dalszych etapach procedury transplantacyjnej, dopełniające wersję *full*-KDRI (tab. 5). Obydwie wersje KDRI mają zgodne wskaźniki predykcyjne, w praktyce więc używa się pierwszego z nich, który może zostać obliczony na etapie akceptacji dawcy narządów [23].

Wartość KDRI najczęściej mieści się w przedziale 0,5–3,5. Im jest wyższa, tym gorsze przeżycie nerki przeszczepionej (ryc. 3).

Okres połowicznego przeżycia nerki przeszczepionej w latach oraz odsetek pięcioletniej przeżywalności nerek pobranych od dawców z KDRI powyżej 1,45 wynosi, odpowiednio, 7,5 i 63%, a od dawców z KDRI poniżej 0,79 — 13,6 i 82%. KDRI umożliwia dokładniejszą charakterystykę dawców ECD i dalszy ich podział na „lepszey” i „gorszej” jakości. Dowiedziono, że wyniki przeszczepiania nerek od dawców ECD różnią się w zależności od obliczonego dla nich indeksu KDRI i lepiej rokują te z niższym wskaźnikiem KDRI. Natomiast przeżywalność nerek ECD i nerek SCD

Tabela 5. Charakterystyka dawcy referencyjnego zdefiniowanego przez Rao i wsp., dla którego wartość *donor-only*-KDRI i *full*-KDRI równa się 1 [23, 25]

		Parametr do obliczania KDRI Rao	„Dawca referencyjny” wg Rao	
<i>full</i> -KDRI Rao	<i>donor-only</i> -KDRI Rao	1	Wiek	40 lat
		2	Rasa	Nie Afroamerykanin
		3	Nadciśnienie tętnicze w wywiadzie	Nieobecne
		4	Cukrzyca w wywiadzie	Nieobecna
		5	Stężenie kreatyniny	1,0 mg/dl
		6	Przyczyna śmierci mózgu	Nie udar niedokrwienny
		7	Wzrost	170 cm
		8	Masa ciała	80 kg
		9	Przyczyna zgonu	Śmierć mózgu
		10	Status WZW C	Brak zakażenia
	11	Zimny czas niedokrwienia	Mniej niż 20 godzin	
	12	Niezgodność w HLA-B	2	
	13	Niezgodność w HLA-DR	1	
	14	Liczba przeszczepionych nerek	1	



Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera obrazująca dziesięcioletnie przeżycie biorców pojedynczej nerki w zależności od przedziału wartości KDRI (źródło: OPTN [28])

od dawców z tą samą wartością KDRI jest taka sama [24].

W pierwszej kolejności powstał wzór na obliczanie KDRI Rao (tab. 6). Jest to pomiar ryzyka utraty funkcji nerki pobranej od danego dawcy, który odnosi się do tzw. dawcy referencyjnego. Dawca referencyjny to taki, dla którego *donor-only*-KDRI i *full*-KDRI przyjmuje wartość 1. Jego charakterystykę przedstawiono w tabeli 5. Następnie zebrano dane od wszystkich dawców z poprzedniego roku kalendarzowego w Stanach Zjednoczonych i opracowano definicję „właściwego” KDRI. Jest to parametr określający względne ryzyko

wystąpienia niewydolności nerki pobranej od danego dawcy, w porównaniu ze średnią dawcą nerki (tzn. ze średnią wartością KDRI) z poprzedniego roku. Przykładowo, u biorcy nerki z KDRI 1,5 oszacowane ryzyko utraty czynności nerki jest 1,5 razy wyższe niż u biorcy nerki od średniego dawcy z poprzedniego roku.

W celu uzyskania wartości KDRI dla danego dawcy w pierwszej kolejności oblicza się wartość KDRI Rao. Następnie jest ona normalizowana względem czynnika skalującego, który jest medianą KDRI Rao wszystkich dawców z ubiegłego roku [25]. Amerykański czynnik skalujący zmienia co rok swoją wartość,

▶▶KDRI to parametr określający względne ryzyko wystąpienia niewydolności nerki pobranej od danego dawcy, w porównaniu ze średnią dawcą nerki (tzn. ze średnią wartością KDRI) z poprzedniego roku◀◀

Tabela 6. Wzór na obliczanie KDRI Rao

$$\begin{aligned}
 \text{KDRI Rao}^* &= \exp \{-0,0194 \times I (\text{wiek} < 18 \text{ lat}) \times (\text{wiek} - 18) \\
 &+ 0,0128 \times (\text{wiek} - 40 \text{ lat}) + 0,0107 \times I (\text{wiek} > 50 \text{ lat}) \times (\text{wiek} - 50) \\
 &+ 0,179 \times I (\text{rasa afroamerykańska}) \\
 &+ 0,126 \times I (\text{nadciśnienie tętnicze}) + 0,130 \times I (\text{cukrzyca}) \\
 &+ 0,220 \times (\text{SCR} - 1 \text{ mg/dl}) - 0,209 \times I (\text{SCR} > 1,5 \text{ mg/dl}) \\
 &\times (\text{SCR} - 1,5 \text{ mg/dl}) + 0,0881 \times I (\text{COD} = \text{CVA}) - 0,0464 \\
 &\times [(\text{wzrost} - 170 \text{ cm})/10] - 0,0199 \times I (\text{masa ciała} < 80 \text{ kg}) \\
 &\times [(\text{waga} - 80 \text{ kg})/5] + 0,133 \times I (\text{DCD}) + 0,240 \times I (\text{HCV}) - 0,0766\} \\
 I &= 1, \text{ jeśli tak} \\
 I &= 0, \text{ jeśli nie} \\
 \end{aligned}$$

*Na podstawie analizy danych od 70 000 dorosłych, pierwszorazowych biorców pojedynczej nerki z lat 1995–2005 na terenie Stanów Zjednoczonych

DCD (*donor cardiac death*) — zgon po zatrzymaniu krążenia
 SCR (*serum creatinine*) — stężenie kreatyniny
 COD (*cause of death*) — przyczyna zgonu
 CVA (*cerebrovascular accident*) — incydent mózgowo-naczyniowy

Donor Age years date of birth

Donor Height ft in cm

Donor Weight lbs kg

Donor Ethnicity/Race

Donor History of Hypertension

Donor History of Diabetes

Donor cause of death

Donor Serum Creatinine mg/dl

Anti-HCV

Donor Meets DCD Criteria?

OPTN

UNOS DONATE LIFE

(KDPI)

This donor's risk is greater than of all procured kidney donors*.

(KDRI)

Estimated risk of graft failure** is times that of an average (median) donor***.

Rycina 4. Kalkulator do obliczania KDRI, KDPI dostępny na stronie OPTN

która jest uaktualniana na stronie internetowej UNOS. Obliczając KDRI do analiz retrospektywnych, należy pominąć czynnik skalujący (opierając się na wartości KDRI Rao, nie na KDRI) lub zastosować jeden czynnik skalujący dla wszystkich obliczeń. Autorzy prac z innych krajów powinni doprecyzować w metodyce, czy posługują się KDRI Rao, czy KDRI obliczonym za pomocą „zapożyczonego” ame-

rykańskiego czynnika skalującego, czy też za pomocą wiarygodnego czynnika skalującego dla rocznej populacji dawców w danym kraju. Wiadomo wówczas, czy obliczenia odnoszone są do wspomnianego już dawcy referencyjnego, czy do dawcy średniego z całorocznej populacji kraju, z którego pochodzi czynnik skalujący. Korzystając z kalkulatorów do obliczania KDRI na stronie OPTN (ryc. 4), należy pa-

miętać, że każdy wynik odnosi się do średniego dawcy z populacji amerykańskiej. Aby odnieść KDRI do reprezentatywnego polskiego dawcy, należałoby zebrać w naszym kraju dane od całorocznej populacji dawców i obliczyć polski czynnik skalujący (medianę wszystkich KDRI).

Indeks KDPI jest pochodną KDRI, używaną z tabelarycznej mapy konwersji KDRI do KDPI. Tabela ta przedstawia związek KDPI z każdą możliwą wartością KDRI. Jest uaktualniana w Stanach Zjednoczonych co 12 miesięcy i również dostosowywana do bieżącej, rocznej charakterystyki dawców. Indeks KDPI przyjmuje wartość w przedziale 0–100%. Im wyższa wartość, tym gorsza przeżywalność narządu. Dawca z KDPI powyżej 90% ma jednocześnie KDRI o wartości wyższej niż 90% dawców z populacji, od której w ubiegłym roku pobrano nerki. Średnie przeżycie nerki od dawcy z KDPI poniżej 20% jest wysokie, wynosi 11,5 roku [26]. Dla porównania średnie przeżycie nerki od dawcy żywego w Stanach Zjednoczonych wynosi 12,5 roku [27].

United Network for Organ Sharing opiera się na wykorzystywaniu wszystkich narządów z wartością KDPI poniżej 85%. Krzywa przeżywalności nerki przeszczepionej maleje istotnie dla KDPI powyżej tej wartości. Istnieją jednak grupy pacjentów odnoszące korzyść z przeszczepienia nerek z wysoką wartością KDRI i KDPI. Segev i wsp. dowodzą, że pięcioletnie przeżycie biorców nerki z KDPI powyżej 70% jest lepsze niż pacjentów oczekujących na przeszczepienie. Trend ten jest wyraźny wśród chorych w wieku powyżej 50 lat lub młodszych oczekujących na przeszczepienie nerki dłużej niż 33 miesiące [28]. W wątpliwych przypadkach przed podjęciem ostatecznej decyzji o odrzuceniu lub zaakceptowaniu nerki z wyższym KDRI warto jej jakość dodatkowo ocenić w biopsji lub podczas perfuzji mechanicznej. Wykazano dodatnią korelację między wartością KDPI a nasileniem histopatologicznych zmian przewlekłych (twardnienie kłębuszków, zanik cewek i włóknienie zrębu) w biopsji zerowej [29, 30]. Parametry mierzone podczas perfuzji mechanicznej przyjmują wyższe wartości (RI > 0,3) w przypadku nerek z wyższym KDRI [31].

Formuły KDPI i KDRI stanowią podstawę systemu alokacji nerek (KAS, *kidney allocation system*), funkcjonującego w Stanach Zjednoczonych od 4 grudnia 2014 roku [32]. Priorytetem w nowym systemie jest uzyskanie jak najdłuższego przeżycia pacjentów po przeszczepieniu nerki (*utility*) kosztem równego

dostępu wszystkich chorych oczekujących na zabieg transplantacji (*equality*). Oprócz KDRI i KDPI opracowano tzw. oszacowany wskaźnik przeżycia biorcy po transplantacji nerki (EPTS, *estimated posttransplant score*), który jest co roku aktualizowany dla każdego pacjenta umieszczonego na liście oczekujących na transplantację lub włączonego do programu dializoterapii. Wskaźnik ten uwzględnia 4 parametry mające związek z czasem przeżycia biorcy: wiek, czas dializoterapii, poprzednia transplantacja narządu oraz aktualne obciążenie cukrzycą. Im niższa wartość EPTS, tym dłuższe spodziewane przeżycie danego biorcy po transplantacji nerki. Wprowadzenie KDPI i EPTS ma pomóc w realizacji koncepcji *longevity matching*, czyli maksymalnego wykorzystania pobranych narządów, z założeniem jak najmniejszej dysproporcji między przeżyciem chorego a przeżywalnością przeszczepionej mu nerki. Przeszczepienie nerki o długim spodziewanym okresie półtrwania pacjentowi z szacunkowo krótkim okresie przeżycia jest przykładem nieoptymalnego wykorzystania pobranego narządu. Nerka od dawcy z KDPI poniżej 20% jest przeszczepiana biorcy z wartością EPTS poniżej 20%, który ma w tym przypadku pierwszeństwo przed innymi kandydatami na poziomie listy lokalnej i centralnej. Nerki z wartością KDPI powyżej 85% oferowane są biorcom spoza lokalnych list, aby zwiększyć szansę ich wykorzystania. Rok po wprowadzeniu nowych zasad alokacji nerek w Stanach Zjednoczonych uzyskano istotnie mniejszą dysproporcję wiekową między dawcą i biorcą oraz większy odsetek przeszczepień u pacjentów wysoko uczulonych i pozostających dłużej w programie dializoterapii.

Zasadność użycia indeksów KDPI i KDRI w stratyfikacji ryzyka w ośrodkach poza Stanami Zjednoczonymi budzi wątpliwości z powodu małej liczby opublikowanych analiz. Te, które przeprowadzono, są jednak zachęcające. W Edmonton potwierdzono wartość predykcyjną KDRI wobec częstości występowania DGF i utraty czynności allograftu [34]. W Seulu pokazano, że KDRI lepiej koreluje z wartością eGFR u pacjentów po roku od przeszczepienia, w porównaniu ze wskaźnikiem ECD lub histologiczną skalą Remuzziego. U pacjentów z wartością KDRI poniżej 1,119 wskaźnik eGFR był dużo wyższy, a trzyletnia przeżywalność nerki przeszczepionej lepsza. W pracy wykazano, że odsetek stwardniałych kłębuszków poniżej 10% w grupie z wyższym KDRI (> 1,119) predysponował do lepszej czynności

▶▶ Zastosowanie KDRI jako uniwersalnego modelu prognostycznego w ośrodkach transplantacyjnych pozwoliłoby na projektowanie metaanaliz i porównywanie wyników między różnymi kohortami biorców ◀◀

▶▶ Ujednolicenie standardów kwalifikacji nerek za pomocą KDRI może się przyczynić do optymalnego wykorzystania pobranych narządów i skrócenia list chorych oczekujących na transplantację ◀◀

przeszczepionej nerki [35]. W Leeds wykazano, że KDRI stanowi użyteczne narzędzie do stratyfikacji nerek od dawców DCD. Przeżycie pacjentów i nerek było krótsze niż 5 lat, jeśli jednocześnie wartość KDRI przekraczała 1,5 [36].

W Wielkiej Brytanii Bradley i wsp., zainspirowani amerykańskim systemem oceny dawcy, postanowili opracować na potrzeby własnego kraju tzw. *United Kingdom Kidney Donor Risk Indeks* (UKKDRI) [37]. Ustalono, że największy wpływ na przeżywalność przeszczepionych nerek ma 5 parametrów: wiek, nadciśnienie tętnicze, masa ciała dawcy, czas hospitalizacji oraz podaż amin presyjnych. Tylko 3 pierwsze parametry, obecne w formule wzoru UKKDRI, pokrywają się z KDRI. W warunkach naszego kraju dotychczas praktycznie stałe są 2 parametry spośród 10 podstawianych do wzoru na obliczanie indeksu KDRI: rasa kaukaska i śmierć mózgu jako przyczyna zgonu. Natomiast jeśli wziąć pod uwagę coraz większy udział kwalifikowanych dawców z wywiadem cukrzycy oraz rozwój programu pobierania nerek od dawców po zatrzymaniu krążenia, wzór na obliczanie KDRI może w niedalekiej przyszłości stać się optymalny dla charakterystyki dawców w polskiej populacji, tym bardziej że formułowanie lokalnych indeksów ryzyka dawcy na podstawie danych rejestrowych w krajach europejskich jest trudne ze względu na relatywnie małe liczby danych od par dawca–biorca.

Zastosowanie KDRI jako uniwersalnego modelu prognostycznego w ośrodkach trans-

plantacyjnych pozwoliłoby na projektowanie metaanaliz i porównywanie wyników między różnymi kohortami biorców, co udoskonaliłoby wiedzę z zakresu transplantologii. Z założenia jakość narządu mierzona KDRI powinna być stała, więc dodatkowe analizy wpływu innych czynników na *follow-up*, jak np. czas niedokrwienia, zgodność immunologiczna, rodzaj immunosupresji, stają się łatwiejsze do przeprowadzenia i możliwe do porównywania.

Ujednolicenie standardów kwalifikacji nerek za pomocą KDRI może się przyczynić do optymalnego wykorzystania pobranych narządów i skrócenia list chorych oczekujących na transplantację. Podejście do pobierania i przeszczepiania nerek od dawców ECD w Polsce jest zróżnicowane i zależy w dużej mierze od doświadczenia ośrodka. Przyjęcie do stratyfikacji ryzyka bardziej dokładnego narzędzia, uwzględniającego większą liczbę parametrów dawcy, może ułatwić zespołom transplantacyjnym podjęcie decyzji o pobraniu nerek od dawcy ECD, tym bardziej że nerki z wyższym KDRI mogą być dodatkowo ocenione w biopsji oraz podczas perfuzji mechanicznej. Jeśli odsetek stwardniałych kłębuszków i pomiar wartości oporu będą niskie, warto rozważyć, czy przeszczepienie nerki od dawcy ECD z wyższą wartością KDRI nie jest dobrą opcją dla biorców w starszym wieku i obarczonych krótkim przeżyciem na dializach. Autorzy artykułu opracowują wyniki jednośrodkowej analizy wpływu wartości KDRI Rao na przeżycie pacjenta, przeżywalność nerki przeszczepionej oraz częstość występowania powikłań potransplantacyjnych.

STRESZCZENIE

Transplantacja nerki jest najlepszą metodą leczenia nerkozastępczego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Z powodu niewystarczającej liczby dawców na całym świecie obserwuje się wydłużanie list pacjentów oczekujących na przeszczepienie. Wczesna identyfikacja nerek gorszej jakości daje możliwość przeprowadzenia kolejnych etapów procedury transplantacyjnej w taki sposób, aby zmniejszyć ryzyko powikłań u biorcy oraz wydłużyć przeżywalność przeszczepionego narządu. Służą temu różne systemy oceny dawców prowadzone na

etapie akceptacji narządów do pobrania. Jak dotąd nie udało się wyodrębnić optymalnej skali oceny dawcy, która miałaby wyraźną przewagę pod względem mocy rokowniczej oraz stanowiłaby wspólną podstawę do porównywania i ulepszania wyników przeszczepiania. Jednym z nowszych i bardziej obiektywnych indeksów ryzyka jest KDRI (*Kidney Donor Risk Index*), który został opracowany przez grupę Rao w 2009 roku i stał się podstawą nowego systemu alokacji nerek w Stanach Zjednoczonych.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 1, 59–69

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, liczbowy indeks ryzyka dawcy, ocena nerki przed pobraniem

1. Stratta R.J., Rohr M.S., Sundberg A.K. i wsp. Intermediate-term outcomes with expanded criteria deceased donors in kidney transplantation: a spectrum or specter of quality? *Ann. Surg.* 2006; 243: 594–601.
2. Karpinski J., Cardella C., Cole E. i wsp. Outcome of kidney transplantation from high-risk donors is determined by both structure and function. *Transplantation* 1999; 67: 1162–1167.
3. Remuzzi G., Cravedi P., Perna A. i wsp. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 343–352.
4. Anglicheau D., Loupy A., Pessione F. i wsp. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 2325–2234.
5. Moers C., Varnav O.C., van Heurn E. i wsp. The value of machine perfusion perfusate biomarkers for predicting kidney transplant outcome. *Transplantation* 2010; 90: 966–973.
6. Famulski K.S., de Freitas D.G., Halloran P.F. i wsp. Molecular phenotypes of acute kidney injury in kidney transplants. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 948–958.
7. Miranda B., Fernandez Lucas M., de Felipe C. i wsp. Organ donation in Spain. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14 (supl. 3): 15–21.
8. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. i wsp. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1725–1730.
9. Port F.K., Bragg-Gresham J.L., Metzger R.A. i wsp. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002; 74: 1281–1286.
10. Gill J.S., Schaeffner E., Chadban S. i wsp. Quantification of the early risk of death in elderly kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 427–432.
11. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche H. i wsp. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12: 589–597.
12. McDonald S.P., Russ G.R. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991–2001. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 2212–2219.
13. Nyberg S.L., Matas A.J., Rogers M. i wsp. Donor scoring system for cadaveric renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2001; 1: 162–170.
14. Nyberg S.L., Matas A.J., Kremers W.K. i wsp. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 715–721.
15. Baskin-Bey E.S., Kremers W., Nyberg S.L. United Network for Organ Sharing's expanded criteria donors: is stratification useful? *Clin. Transplant.* 2005; 19: 406–412.
16. Arnau A., Rodrigo E., Minambres E. i wsp. Prediction of kidney transplant outcome by donor quality scoring systems: expanded criteria donor and deceased donor score. *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2555–2557.
17. Schold J.D., Kaplan B., Meier-Kriesche H.U. i wsp. The broad spectrum of quality in deceased donor kidneys. *Am. J. Transplant.* 2005; 5 (4 cz. 1): 757–765.
18. Pessione F., Cohen S., Durand D. i wsp. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 361–367.
19. Irish W.D., McCollum D.A., Tesi R.J. i wsp. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2967–2974.
20. Irish W.D., Ilsley J.N., Schnitzler M.A. i wsp. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2279–2286.
21. Siedlecki A., Irish W., Brennan D.C. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2279–2296.
22. Shoskes D.A., Halloran P.F., Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J. Urol.* 1996; 155: 1831–1840.
23. Rao P.S., Schaubel D.E., Guidinger M.K. i wsp. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88: 231–236.
24. Woodside K.J., Rao P.S., Sung R.S. i wsp. Utilization of kidneys with similar kidney donor risk index values from standard versus expanded criteria donors. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2106–2114.
25. OPTN/UNOS. A guide to calculating and interpreting the Kidney Donor Profile Index (KDPI); https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1512/guide_to_calculating_interpreting_kdpi.pdf.
26. Organ Procurement and Transplantation Network. Kidney Donor Profile Index (KDPI) guide for clinicians; <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/guidance/kidney-donor-profile-index-kdpi-guide-for-clinicians/>.
27. Morris P. Knechtle Stuart J. *Kidney Transplantation — Principles and Practice*, 7th Edition. Expert Consult, 2014.
28. Massie A.B., Luo X., Segev D.L. i wsp. Survival benefit of primary deceased donor transplantation with high-KDPI kidneys. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 2310–2316.
29. Gandolfini I., Buzio C., Zanelli P. i wsp. The kidney donor profile index (KDPI) of marginal donors allocated by standardized pre-transplant donor biopsy assessment: distribution and association with graft outcomes. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 2515–2525.
30. Slivca O., Hill S., Katz D. Percent glomerulosclerosis on deceased donor kidney biopsy correlates with KDPI. *Am. J. Transplant.* 2015; 15 (supl. 1): 55 (Abstract P7).
31. Gill J., Dong J., Eng M. i wsp. The utility of pulsatile perfusion across the spectrum of deceased donors using the KDPI. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (supl. 1): 33 (Abstract 1467).
32. Friedewald J.J., Kasiske B.L., Israni A.K. i wsp. The kidney allocation system. *Surg. Clin. North Am.* 2013; 93: 1395–1406.
33. Gourishankar S., Grebe S.O., Mueller T.F. Prediction of kidney graft failure using clinical scoring tools. *Clin. Transplant.* 2013; 27: 517–522.
34. Han M., Jeong J.C., Koo T.Y. i wsp. Kidney donor risk index is a good prognostic tool for graft outcomes in deceased donor kidney transplantation with short, cold ischemic time. *Clin. Transplant.* 2014; 28: 337–344.
35. Pine J.K., Goldsmith P.J., Ridgway D.M. i wsp. Validation of the kidney donor risk index (KDRI) score in a UK single centre DCD cohort. Meeting abstract: TTS International Congress 2010.
36. Watson C.J., Johnson R.J., Bradley J.A. i wsp. A simplified donor risk index for predicting outcome after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2012; 93: 314–318.