

Univerzita Karlova  
3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce  
Hodnocení transplantability a výsledky transplantací  
ledvin  
u příjemců vyššího věku

Michal Schmalz  
2024

**Doktorské studium**  
**studijní program**  
Preventivní medicína a epidemiologie  
*Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky*

Obor, předseda oborové rady: doc. MUDr. Jan Polák  
Ph.D., MBA

Školící pracoviště: 3. lékařská fakulta

Autor: MUDr. Michal Schmalz

Školitel: MUDr. Hana Vaňková Ph.D.

Školitel konsultant: MUDr. Silvie Rajnochová  
Bloudíčková Ph.D., DBA

## **Abstrakt**

**Úvod:** Naše studie se zaměřily na vliv syndromu frailty a využitelnost komplexního geriatrického hodnocení frailty u starších kandidátů a příjemců transplantace ledviny. První studie se zabývala frailty u starších kandidátů transplantace ledviny. Druhá analýza sledovala vliv frailty na humorální odpověď na BNT162b2 vakcínu proti koronaviru.

**Metody:** Zařazování byli pacienti starší 70 let. Syndrom frailty byl stanovován pomocí kritérií dle Friedové a komplexním geriatrickým hodnocením. Studie byla schválena etickou komisí. Frailty byla hodnocena v rámci studie registrované kódem NCT06104696.

**Výsledky:** Přítomnost frailty predikovala všechny sledované výsledky dle pilotní analýzy první studie: zařazení na čekací listinu (HR=0.26, CI95% 0.11-0.57, p=0.001), provedení transplantace (HR=0.52, CI95% 0.35-0.77, p=0.001) a mortalitu (HR=1.75, CI95 % 1.05-2.9, p=0.03). Ve druhé studii prefrailty (OR=0.27, CI95% 0.07-1.00, p=0.050) a frailty (OR=0.14, CI95% 0.03-0.73, p=0.019) byly asociovány s horší humorální odpovědí na vakcínu.

**Závěr:** Na základě výsledků pilotní analýzy naší první studie výsledek komplexního hodnocení frailty predikuje mortalitu a zařazení na čekací listinu i provedení vlastní transplantace u starších kandidátů transplantace. Toto pozorování podporuje naši původní hypotézu, že komplexní vyšetření frailty je vhodným nástrojem k predikci, kteří starší kandidáti transplantace z ní budou v budoucnu benefitovat. Výsledky naší druhé analýzy poukazují na frailty jako rizikový faktor neúčinnosti vakcinace u starších příjemců transplantace.

## **Abstract**

**Introduction:** Our studies were focused on the effect of frailty and frailty examination utilization in older kidney transplant candidates and recipients. The first study assessed frailty in older transplant candidates. The second analysis assessed the effect of frailty on the humoral response to the BNT162b2 COVID-19 vaccine.

**Methods:** Patients older than 70 years were enrolled. Frailty was examined by Fried frailty phenotype criteria and comprehensive geriatric assessment (CGA). Frailty evaluation was conducted in the registered study No. NCT06104696.

**Results:** Frailty was a predictor for all outcomes in pilot analyses of the first study: waitlisting for transplantation (HR=0.26, CI95% 0.11-0.57,  $p=0.001$ ), transplantation (HR=0.52, CI95% 0.35-0.77,  $p=0.001$ ) and mortality (HR=1.75, CI95% 1.05-2.9,  $p=0.03$ ). In the second study pre-frail (OR = 0.27, CI95% 0.07–1.00,  $p = 0.050$ ), and frail status (OR = 0.14, 95% CI95% 0.03–0.73,  $p = 0.019$ ) were associated with an increased risk of unresponsiveness to SARS-CoV-2 vaccines.

**Conclusion:** Based on the results of pilot analyses of our first study frailty evaluated by CGA is a predictor of mortality among older kidney transplant candidates, as well as waitlisting for transplantation and transplantation itself. This observation supports our baseline hypothesis, that frailty might predict, which older kidney transplant candidates will benefit from kidney transplantation in the future. Furthermore, frailty was associated with worse humoral response to the vaccine among older kidney transplant recipients.

## Úvod

Populace starších pacientů dependentních na dialýze progresivně roste (SINGH et al 2016). Aktuálně polovina pacientů vyžadujících náhradu funkce ledvin je starší 65 let (Dreyer et al, 2020). Transplantace ledviny představuje metodu volby léčby náhrady funkce ledvin nezávisle na věku (SINGH et al 2016). Ač počet starších pacientů na čekací listině v posledních letech narůstá (HELDAL et al. 2011), nadále je transplantační léčba u této kohorty pacientů metodou “výběrovou”.

Starší kandidáti transplantace mají logicky kratší předpokládanou dobu dožití proti mladším kandidátům. Při výběru vhodných kandidátů hraje zásadní roli individuální přístup a pečlivé předtransplantační vyšetření. Vhodný kandidát by měl splňovat nejen medicínská kritéria, ale po transplantaci ledviny by měl mít i dostatečnou předpokládanou dobu přežití.

Na základě dat amerických transplantačních registrů byly stanoveny čtyři nezávislé prediktory mortality po transplantaci ledviny: věk, diabetes, pořadí transplantace a doba na dialýze (FRIEDEWALD et al., 2013).

Pro individuální stanovení předpokládané doby přežití staršího kandidáta transplantace validované nástroje chybí a jsou předmětem výzkumného zájmu.

Dle práce skupiny amerických autorů byla identifikována frailty jako další potenciální nezávislý prediktor potransplantační mortality (M<sub>C</sub>ADAMS-DEMARCO et al 2015).

Syndrom frailty je charakterizován sníženou funkční rezervou a schopností vypořádat se se stresory. Syndrom frailty se u kandidátů transplantace vyskytuje často. Dle některých prací jeho prevalence dosahuje až 20 % a prefrailty až 30 % (M<sub>C</sub>ADAMS-DEMARCO et al 2015).

Syndrom frailty byl dle recentních prací rovněž asociován s mnoha dalšími nežádoucími událostmi po transplantaci ledviny jako opožděný rozvoj funkce štěpu, časná rehospitalizace a intolerance mykofenolát mofetilu (M<sub>C</sub>ADAMS-DEMARCO et al 2013, M<sub>C</sub>ADAMS-DEMARCO et al 2015, QUINT et al 2021)

Cílem naší první studie byl vliv syndromu frailty na výsledek transplantace ledviny u pacientů starších 70 let. Studie je unikátní svým striktním zaměřením na kandidáty transplantace ledviny starší 70 let a svým prospektivním designem. Pokud je nám známo, jedná se v tuto chvíli o jednu z nejvíce robustních prací na této kohortě.

Naše druhá studie byla vytvořena jako reakce na pandemii COVID-19, kdy neprobíhal nábor pacientů do první studie. Vakcinace proti koronaviru byla bodem zvratu v boji s touto

pandemií. Transplantovaní pacienti však nebyli zařazováni do registračních studií RNA vakcín (POLACK et al 2020). Studie zabývající se efektivitou a bezpečností RNA vakcín u transplantovaných pacientů byly velmi aktuálním předmětem zájmu. Současně byla studie odpovědí na výzvu evropských odborných společností k vybudování větší datové základny k vakcinaci u populace vyššího věku.

Naše studie se zabývala účinností mRNA vakcíny proti koronaviru a vlivem syndromu frailty na humorální odpověď na tuto vakcínu u starších pacientů po transplantaci ledviny.

## 2. Hypotézy a cíle práce

2.1 Stanovení frailty u kandidátů transplantace ledviny pomocí komplexního geriatrického vyšetření (comprehensive geriatric assessment, CGA) přispívá k lepší predikci benefitu transplantační léčby u starších pacientů s chronickým selháním ledvin.

2.2 Syndrom frailty ovlivňuje účinnost očkování proti SARS-CoV-2 u starších příjemců transplantace ledviny.

## 3. Materiál a metodika

Práce byla realizována na Klinice nefrologie, TC IKEM. Výzkum byl prováděn na kandidátech a příjemcích transplantace ledviny starších sedmdesáti let. Výzkum byl schválen etickou komisí Institutu klinické an experimentální medicíny a Fakultní Thomayerovy nemocnice. Všichni zařazení pacienti podepsali informovaný souhlas se studií. Studie byly zaregistrovány pod kódy NCT04832841 a NCT06104696 na ClinicalTrials.gov.

Hlavní sledovanou determinantou byla přítomnost syndromu frailty.

Syndrom frailty byl stanovován dle kritérií podle Friedové a komplexním geriatrickým vyšetřením. Metodika stanovení frailty dle kritérií podle Friedové byla převzata z appendixu originální práce profesorky Friedové (FRIED et al, 2001).

Metodika komplexní geriatrické vyšetření (CGA) resp. její aplikace na naši cílovou populaci byla publikována vedoucím PhD práce v časopise České geriatrické společnosti ČLS JEP (VAŇKOVÁ, 2024). Porovnání komplexního geriatrického vyšetření s kritérii dle Friedové u kandidátů transplantace ledviny se věnujeme naše další práce (VAŇKOVÁ et al, 2024). Data byla sbírána prospektivně a studie měla observační charakter.

Sledovanými výsledky bylo zařazení na čekací listinu, provedení transplantace a mortalita.

Ve druhé studii byla sledováním výsledkem sérokonverze BNT162b2 vakcíny u COVID-19 naivních příjemců transplantace ledviny starších 70ti let.

## 4. Výsledky

### 4.1

Do pilotní analýzy studie vlivu syndromu frailty na výsledky starších kandidátů transplantace bylo zařazeno celkem 117 kandidátů. Dle komplexního geriatrického vyšetření bylo 49% kandidátů non-frail, 41% pre-frail a 10% frail. Medián doby follow-up byl 2.9 let. Během sledování zemřelo 30% kandidátů. V korelační analýze komorbidit a frailty byla nalezena signifikantní korelace pouze mezi frailty a dobou na dialýze (korelační koeficient ( $r=0.34$ , CI 0.16-0.5,  $p < 0.001$ ) a ischemickou chorobou dolních končetin ( $r=0.2$ , CI 0.02 – 0.37,  $p=0.028$ ).

Výsledky komplexního geriatrického vyšetření (CGA) v porovnání s Fried Frailty Phenotype (FFP) lépe predikovaly všechny sledované výstupy studie, dále proto uvádíme pouze výsledky pro frailty hodnocenou pomocí CGA.

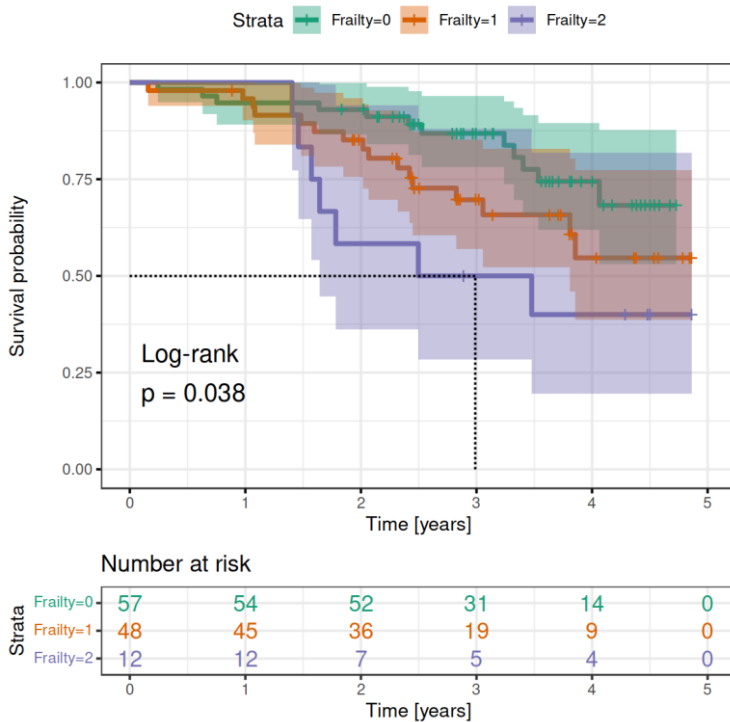
Na základě Kaplan-Maierovy křivky přežití bylo stranoveno predikované tříleté přežití non-frail kandidátů 86%, pre-frail kandidátů 69% a frail kandidátů 50%.

Rozdíl mezi skupinami byl stanoven Log-Rank testem jako statisticky významný ( $p=0.038$ ). Kaplan-Maierovu křivku přežití znázorňuje obrázek 1. Frailty rovněž byla stanovena jako rizikový factor mortality na základě univariantní logistické regrese (HR= 1.78, CI 95% 1.13-2.81,  $p=0.013$ ).

Vytvořili jsme model multivariantní logistické regrese dle literatury a výsledků univariantních analýz komorbidit. V tomto modelu při adjustaci na diabetes, dobu na dialýze, ischemickou chorobu dolních končetin a pohlaví byla identifikována frailty jako nezávislý prediktor mortality (HR=1.75, CI 95% 1.05-2.9,  $p=0.03$ ).

Frailty byla rovněž identifikována na základě multivariantní logistické regrese jako nezávislý prediktor zařazení kandidáta na čekací listinu

(HR 0.26, CI 0.11-0.57,  $p<0,01$ ) při adjustaci na onkologickou anamnézu, ischemickou chorobu dolních končetin, diabetes a dobu na dialýze. Obdobně byl prokázán vliv frailty na provedení vlastní transplantace (HR 0.52 CI 0.35-0.77  $p=0.001$ ) při adjustaci na dobu na dialýze, diabetes a pozitivní onkologickou anamnézu.



Obrázek 1.  
Kaplan-Meirova křivka přežití dle kategorie frailty stanovené komplexním geratrickým vyšetřením

## 4.2

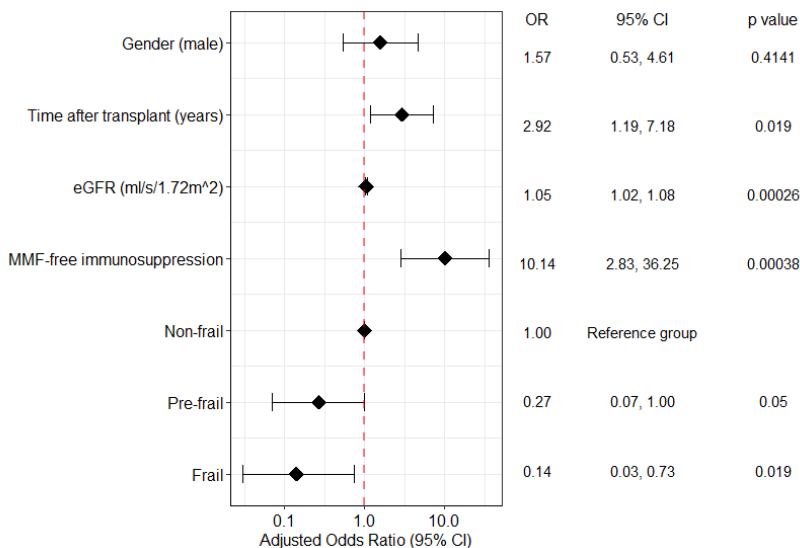
Do druhé naší studie bylo zařazeno celkem 101 COVID-19 naivních starších příjemců transplantace ledviny.

Frailty byla stanovena pouze dle kritérií podle Friedové.

Dle této metodiky bylo 27% příjemců non-frail, 44% pre-frail a 26% frail. Prevalence sérokonverze vakcíny byla celkově 33%.

Dle kategorií frailty byla sérokonverze vakcíny pozorována u 12 ze 27 (44%) non-frail pacientů, 15 ze 48 (31%) pre-frail pacientů a 6 ze 26 (23%) frail pacientů.

V modelu multivariantní logistické regrese byla identifikována non-frailty jako nezávislý prediktor sérokonverze v porovnání s prefrailty (OR=0.27, 95% CI 0.07-1.00, p=0.050) a frailty (OR=0.14, 95% CI 0.03-0.73, p=0.019) při adjustaci na pohlaví, dobu po transplantaci, glomerulární filtraci a imunosupresi bez mykofenolátu (obrázek číslo 2.)



Obrázek 2.

Faktory sérokonverze 2 dávek mRNA vakcíny u starších příjemců transplantace ledviny. Výsledky jsou znázorněny forest plot grafem (logaritmickou stupnicí) váženými poměry šancí a jejich 95% intervaly spolehlivosti

## 5. Diskuse

### 5.1

Ve všech sledovaných parametrech jsme u non-frail kandidátů transplantace ledviny pozorovali lepší výsledky v porovnání s pre-frail a frail kandidáty. Predikované tříleté přežití non-frail kandidátů bylo 86%, což mluví ve prospěch zařazování těchto pacientů na čekací listinu i přes jejich vysoký věk a polymorbiditu, protože mají reálnou šanci se transplantace ledviny dočkat a následně z ní profitovat.

Dle starší americké práce četnost zařazování kandidátů na čekací listinu dle kategorie frailty byla 70% u non-frail, 64% u pre-frail a 55% frail kandidátů (McADAMS-DEMARCO et al, 2015). V naší kohortě pacientů bylo zařazeno 83% non-frail, 73% pre-frail a 33% frail kandidátů. Ač lze práce velmi obtížně srovnávat, obě pozorovaly častější zařazování non-frail kandidátů.

Tříleté přežívání pre-frail kandidátů 69% již nabádá k větší opatřnosti při rozhodování o transplantabilitě. Frail kandidátů bylo zařazeno málo a podobně jako u pre-frail kandidátů by mělo být postupováno na individuální bázi.

Naše studie je v souladu s recentní metaanalýzou, kde pozorovali horší přežívání frail kandidátů a příjemců transplantací solidních orgánů (GENG et al, 2024). Přínosem naší práce je potvrzení těchto výsledků na kohortě starších

kandidátů transplantace ledviny, která je vzhledem k demografické situaci v popředí všeobecného vědeckého zájmu.

## 5.2

Efekt frailty na humorální odpověď na vakcinaci byl studován pouze na obecné populaci s nekonkluzivními výsledky (YAO et al, 2011, LOEB et al, 2020). Naše studie byla vůbec první, která studovala vliv syndromu frailty na vakcinaci u příjemců transplantace solidních orgánů. V naší studii jsme pozorovali celkově nízkou míru sérokonverze vakcíny proti koronaviru u starších příjemců transplantace a tento výsledek je v souladu s předešlými pracemi (LI et al, 2022). Zatímco non-frail starší příjemci transplantace ledviny měli podobnou míru sérokonverze jako všeobecná transplantovaná populace (44% v.s. 40%), frail pacienti vytvářeli protilátky ještě o 48% méně. Geriatrické vyšetření tedy může napomoci identifikovat ty nejrizikovější pacienty vhodné k intervenci pro zvýšení efektivity vakcinace jako je např. přechodné vysazení mykofenolátu, které bylo dle některých recentních prací identifikováno jako účinné (KANTAUSKAITE et al, 2022).

## 6. Závěry

Na základě výsledků pilotní analýzy naší observační studie zabývající se vlivem syndromu frailty na starší kandidáty transplantace ledviny, se stanovení frailty u kandidátů transplantace ledviny pomocí komplexního geriatrického vyšetření jeví jako dobrý nástroj k identifikaci vhodných kandidátů transplantace ledviny. Status frailty byl identifikován jako nezávislý prediktor zařazení na čekací listinu, provedení vlastní transplantace i mortality kandidátů transplantace ledviny. Výsledky této pilotní analýzy jsou příslibem a povzbuzením k pokračování na větším souboru pacientů..

Status frailty byl rovněž asociován se signifikantně horší humorální odpovědí na vakcínu proti SARS-COV 2 u starších příjemců transplantace ledviny.

Na základě výsledků prezentovaných prací lze doporučit implementaci screeningových programů frailty u starších kandidátů a příjemců transplantace ledviny. Intervenční studie frailty u kandidátů a příjemců transplantace ledviny budou logickým pokračováním . Naše práce napomohla v rozvoji spolupráce geriatrů a transplantologů v České Republice.

## 7. Použitá literatura

DREYER, Geertje J. a Johan W. DE FIJTER, 2020. Transplanting the Elderly: Mandatory Age- and Minimal Histocompatibility Matching. *Frontiers in Immunology* [online]. 2020-3-12, **11** [cit. 2024-06-09]. ISSN 1664-3224. Dostupné z: doi:10.3389/fimmu.2020.00359

FRIED, L. P., C. M. TANGEN, J. WALSTON, et al., 2001. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* [online]. 2001-03-01, **56**(3), M146-M157 [cit. 2024-06-04]. ISSN 1079-5006. Dostupné z: doi:10.1093/gerona/56.3.M146

FRIEDEWALD, JJ., SAMANA, CJ., KASISKE, BL., ISRANI, AK., STEWART, D. et al. The Kidney Allocation System. *Surgical Clinics of North America*. 2013, roč. **93**, (6). 1395-1406. ISSN 0039-6109

GENG, Donghua, Yuxin WANG, Xinyue WU a Xinhua HU, 2024. Impact of pre-existing frailty on survival outcomes in solid-organ transplant candidates and recipients: A meta-analysis. *Ageing Research Reviews* [online]. [cit. 2024-06-05]. ISSN 15681637. Dostupné z: doi: 10.1016/j.arr.2024.102364

HELDAL, Kristian, Anders HARTMANN, Torbjørn LEIVESTAD, Bjørn LIEN, Aksel FOSS a Karsten MIDTVEDT, 2011. Nyretransplantasjon er et alternativ også for pasienter over 70 år. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [online]. **131**(20), 2004-2007 [cit. 2024-06-01]. ISSN 0029-2001. Dostupné z: doi:10.4045/tidsskr.10.1391

KANTAUSKAITE, Marta, Lisa MÜLLER, Thilo KOLB, et al., 2022. Intensity of mycophenolate mofetil treatment is associated with

an impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* [online]. **22**(2), 634-639 [cit. 2024-06-03]. ISSN 16006135. Dostupné z: doi:10.1111/ajt.16851

LI, Jiajing, Ibrahim AYADA, Yining WANG, et al., 2022. Factors Associated With COVID-19 Vaccine Response in Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* [online]. **106**(10), 2068-2075 [cit. 2024-06-03]. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0000000000004256

LOEB, Nathalie, Melissa K ANDREW, Mark LOEB, George A KUCHEL, Laura HAYNES, Janet E MCELHANEY a Chris P VERSCHOOR, 2020. Frailty Is Associated With Increased Hemagglutination-Inhibition Titers in a 4-Year Randomized Trial Comparing Standard- and High-Dose Influenza Vaccination. *Open Forum Infectious Diseases* [online]. 2020-05-01, **7**(5) [cit. 2024-06-03]. ISSN 2328-8957. Dostupné z: doi:10.1093/ofid/ofaa148

MCADAMS-DEMARCO, M.A., A. LAW, M.L. SALTER, E. CHOW, M. GRAMS, J. WALSTON a D.L. SEGEV, 2013. Frailty and Early Hospital Readmission After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* [online]. **13**(8), 2091-2095 [cit. 2024-06-03]. ISSN 16006135. Dostupné z: doi:10.1111/ajt.12300

MCADAMS-DEMARCO, Mara A., Andrew LAW, Megan L. SALTER, Brian BOYARSKY, Luis GIMENEZ, Bernard G. JAAR, Jeremy D. WALSTON a Dorry L. SEGEV, 2013. Frailty as a Novel Predictor of Mortality and Hospitalization in Individuals of All Ages Undergoing Hemodialysis. *Journal of the American Geriatrics Society* [online]. **61**(6), 896-901 [cit. 2024-06-03]. ISSN 0002-8614. Dostupné z: doi:10.1111/jgs.12266

MCADAMS-DEMARCO, M.A., A. LAW, E. KING, et al., 2015. Frailty and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *American*

*Journal of Transplantation* [online]. **15**(1), 149-154 [cit. 2024-06-03]. ISSN 16006135. Dostupné z: doi:10.1111/ajt.12992

MCADAMS-DEMARCO, Mara A., Andrew LAW, Jingwen TAN, et al., 2015. Frailty, Mycophenolate Reduction, and Graft Loss in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* [online]. **99**(4), 805-810 [cit. 2024-06-03]. ISSN 0041-1337. Dostupné z: doi:10.1097/TP.0000000000000444

POLACK, Fernando P., Stephen J. THOMAS, Nicholas KITCHIN, et al., 2020. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [online]. 2020-12-31, **383**(27), 2603-2615 [cit. 2024-08-28]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa2034577

QUINT, Evelien E., Donika ZOGAJ, Louise B.D. BANNING, et al., 2021. Frailty and Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation Direct* [online]. **7**(6) [cit. 2024-06-03]. ISSN 2373-8731. Dostupné z: doi:10.1097/TXD.0000000000001156

SINGH, Pooja, Yue-Harn NG a Mark UNRUH, 2016. Kidney Transplantation Among the Elderly: Challenges and Opportunities to Improve Outcomes. *Advances in Chronic Kidney Disease* [online]. **23**(1), 44-50 [cit. 2024-06-09]. ISSN 15485595. Dostupné z: doi: 10.1053/j.ackd.2015.11.002

VAŇKOVÁ, H. Hodnocení frailty u kandidátů transplantace ledviny s využitím komplexního geriatrického hodnocení. *Geriatric a Gerontologie*. 2024, roč. 13, č. 3, ISSN 1805-4684.

VAŇKOVÁ, H.; SCHMALZ, M., RAJNOCHOVÁ-BLOUDÍČKOVÁ, S. Comprehensive Geriatric Assessment compared to Fried Frailty Phenotype in predicting outcomes of renal transplantation: Preliminary results. *European Geriatric Medicine*. 2024, roč. 15, č. S1, ISSN 1878-7657.

YAO, Xu, Robert G. HAMILTON, Nan-ping WENG, et al., 2011. Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine* [online]. **29**(31), 5015-5021 [cit. 2024-06-03]. ISSN 0264410X. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2011.04.077

## Seznam publikací:

1.

Schmalz M., Vaňková H., Rajnochová Bloudíčková S., Hrubá P., Fialová M., Gurka J., Magicová M., Stříž I. The impact of frailty syndrome on humoral response to SARS-CoV-2 mRNA vaccines in older kidney transplant recipients. *International Urology and Nephrology*, 2023, vol. 55, s. 2959-2965. ISSN 0301-1623. IF: 2.000/2022

2.

Vaňková H., Schmalz M., Andel R., Rajnochová Bloudíčková S. Frailty and depressive symptoms in older kidney transplant recipients: opportunities for collaboration between transplant nephrologists and geriatricians. *BMC Geriatrics*, 2024, vol. 24. ISSN 1471-2318. IF: 4.100/2022; Kvartil IF: Q1

3.

Schmalz M, Dvořáčková E, Štěpánková a Vaňková H. Syndrom frailty a chronické onemocnění ledvin: souvislosti a možnosti intervence. *Medicína po promoci*. 2020, 21(1), 15-19.