

Příloha č. 6: Shrnutí podkladových publikací:

Níže je **strukturované shrnutí všech referovaných publikací (každá ≤200 slov)** a na závěr **syntetická argumentace pro nahrazení / zásadní omezení klasické biopsie pomocí dd-cfDNA**:

1) ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients (2022/2023)

Guidelines ISHLT potvrzují endomyokardiální biopsii (EMB) jako historický standard sledování rejekce po transplantaci srdce, zároveň však detailně popisují její zásadní limity: invazivitu, sampling error, nízkou reprodukovatelnost mezi patologi a velmi nízký výtěžek při rutinním screeningu. Dokument reflektuje akumulující se důkazy pro neinvazivní molekulární biomarkery, zejména gene expression profiling (GEP) a donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA). dd-cfDNA je prezentována jako marker přímého poškození štěpu s vysokou negativní prediktivní hodnotou (NPV), vhodný především k **vyloučení akutní rejekce u stabilních pacientů**. ISHLT připouští redukci frekvence EMB u nízkorizikových pacientů a posun biopsie do role potvrzujícího testu při pozitivním biomarkeru nebo klinickém podezření. Guidelines tak de facto opouštějí koncept „biopsy-first“ surveillance.

2) ASTS Position Statement on dd-cfDNA (Kidney Transplant)

Stanovisko American Society of Transplant Surgeons (ASTS) otevřeně podporuje rutinní klinické využití dd-cfDNA u pacientů po transplantaci ledviny. Dokument shrnuje klíčové studie (DART, ADMIRAL), které jednoznačně ukazují, že dd-cfDNA je lepším diskriminátorem akutní rejekce než sérový kreatinin a funguje jako časný („leading“) biomarker. Zdůrazněna je zejména vysoká NPV při nízkých hodnotách dd-cfDNA (<0,21–0,5 %), která umožňuje bezpečně **neprovádět biopsii** u velké části pacientů. ASTS dále poukazuje na prognostickou hodnotu dd-cfDNA pro budoucí pokles eGFR, vznik de novo DSA a riziko chronického poškození štěpu. Dokument kritizuje setrvávání u „legacy“ nástrojů a považuje molekulární monitoring za nutný krok ke zlepšení dlouhodobého přežívání štěpů.

3) ESOT Consensus – Non-invasive Diagnosis of Cardiothoracic Allograft Rejection (2024)

Konsenzus ESOT konstatuje, že EMB a transbronchiální biopsie jsou zatíženy vysokou variabilitou, komplikacemi a nízkým přínosem při rutinním screeningu, kdy většina nálezů je negativních. dd-cfDNA je hodnocena jako biologicky přímo navázaný marker imunitně zprostředkovaného poškození štěpu s robustní evidencí pro **vyloučení akutní**

rejekce (vysoká NPV) u srdečních transplantací. Dokument doporučuje dd-cfDNA jako nástroj pro rutinní surveillance a snížení počtu invazivních výkonů, nikoli však pro screening chronických komplikací (např. CAV). U plicních transplantací může dd-cfDNA pomoci v diferenciaci rejekce a infekce. ESOT tím legitimizuje neinvazivní biomarkery jako součást standardní péče.

4) ESOT Consensus – Non-invasive Diagnosis of Kidney Allograft Rejection (2024)

Tento dokument představuje nejkomplexnější evropské doporučení k neinvazivní diagnostice rejekce ledvinného štěpu. Zdůrazňuje, že kreatinin je opožděný a nespecifický marker a že plošné surveillance biopsie nejsou udržitelné. dd-cfDNA vykazuje podle přehledu studií konzistentně vysokou NPV (≈84–97 %) pro klinickou i subklinickou rejekci a dobrou diskriminaci ABMR vs. TCMR. Konsenzus doporučuje využívat dd-cfDNA k rozhodování, **kdy biopsii vůbec neindikovat**, a kdy ji naopak cílit. Biopsie je zde explicitně chápána jako potvrzující, nikoli screeningový test.

5) Bromberg et al. – ProActive: Elevation of dd-cfDNA Before Biopsy-Proven Rejection (2024)

Analýza registru ProActive ukazuje, že dd-cfDNA stoupá **měsíce před biopsií potvrzenou rejeckí** (až 5 měsíců před ABMR a 2 měsíce před TCMR), zatímco kreatinin nedokáže rejekci v předstihu rozlišit. Studie tak poskytuje silný důkaz, že dd-cfDNA je skutečně časným biomarkerem probíhajícího imunologického poškození a umožňuje dřívější, potenciálně účinnější intervenci.

6) Bunnapradist et al. – PEDAL Study (2025)

Prospektivní multicentrická studie ukazuje, že **dynamika dd-cfDNA po léčbě rejekce** silně koreluje s ročními klinickými výsledky (ztráta štěpu, rekurentní rejekce, DSA, perzistující dysfunkce). dd-cfDNA tak neslouží jen k diagnostice, ale i k prognostické stratifikaci a řízení intenzity následné péče.

7) Sigdel et al. (2018/2019)

Průlomová validační práce prokázala, že SNP-based dd-cfDNA test diskriminuje aktivní rejekci od nerejekce s AUC ~0,87 a detekuje i subklinickou rejekci při protokolových biopsiích. Studie položila metodický základ pro klinické využití dd-cfDNA jako náhrady plošných biopsií.

Shrnutí argumentů pro nahrazení / zásadní omezení biopsie pomocí dd-cfDNA

1. **Vysoká negativní prediktivní hodnota** → bezpečné vyloučení rejekce bez invazivního výkonu.
2. **Přímá biologická vazba na poškození štěpu**, nikoli sekundární funkční změna.
3. **Časná detekce** – dd-cfDNA stoupá měsíce před kreatininem a klinickými projevy.
4. **Redukce rizik, nákladů a variability** spojených s biopsií.
5. **Cílená biopsie** pouze u pacientů s reálným rizikem rejekce.
6. **Škálovatelnost a možnost celoživotní surveillance.**

Závěr: dd-cfDNA nenahrazuje biopsii absolutně, ale **mění ji z rutinního screeningu na potvrzující test**, což je klíčový posun k precizní a udržitelné transplantační péči.

Podklady:

Guidelines & Consensus Statements

1. **ISHLT Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients (2022/2023)**
Velleca A et al. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2023.
[https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(22\)02236-0/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(22)02236-0/fulltext)
2. **ASTS Position Statement on the Role of Donor-Derived Cell-Free DNA in Kidney Transplantation**
American Society of Transplant Surgeons, 2021.
<https://asts.org/docs/default-source/position-statements/dd-cfdna-position-statement.pdf>
3. **ESOT Consensus Statement on the Use of Non-invasive Biomarkers for Cardiothoracic Transplant Rejection Surveillance (2024)**
Nikolova A et al. *Transplant International*, 2024.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ti.2024.12445/full>
4. **ESOT Consensus Statement on Testing for Non-Invasive Diagnosis of Kidney Allograft Rejection (2024)**
Park S et al. *Transplant International*, 2024.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ti.2023.12115/full>

Key Clinical Studies

5. **Sigdel TK et al. Optimizing Detection of Kidney Transplant Injury by Assessment of Donor-Derived Cell-Free DNA**
Journal of Clinical Medicine, 2019.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/19>
6. **Bloom RD et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts (DART study)**
Journal of the American Society of Nephrology, 2017.
<https://jasn.asnjournals.org/content/28/7/2221>
7. **Bu L et al. ADMIRAL Study: dd-cfDNA and Kidney Allograft Outcomes**
Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2021.
<https://cjasn.asnjournals.org/content/16/3/372>
8. **Bromberg JS et al. Elevation of Donor-Derived Cell-Free DNA Before Biopsy-Proven Rejection**
Transplantation, 2024.
https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2024/00000/elevation_of_donor_derived_cell_free_dna_before.5007.aspx

9. **Bunnapradist S et al. Associations Between dd-cfDNA Dynamics and Clinical Outcomes After Kidney Allograft Rejection (PEDAL Study)**
American Journal of Transplantation, 2025.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1600613525002470>
-

Value & Implementation Documents

10. **Prospera™ – Rationale and Value Proposition of dd-cfDNA**
Natera Inc., 2023–2024.
<https://www.natera.com/organ-health/prospera-transplant-assessment>