

Wyniki wyprzedzającego przeszczepienia nerek w ośrodku gdańskim

Wyprzedzające przeszczepienie (pre-emptive transplantation) polega na transplantacji nerki zanim zaistnieje konieczność rozpoczęcia leczenia powtarzanymi dializami. Zgodnie z europejskimi zaleceniami pacjent może zostać umieszczony na liście oczekujących, gdy choroba nerek jest nieodwracalna, czynność nerek pogarsza się, a wyliczony wskaźnik filtracji kłębuszkowej obniża się poniżej 15 ml/min/1,73m². U chorych z cukrzycą może to nastąpić nawet wcześniej bowiem już przy eGFR poniżej 20 ml/min/1,73m². W niniejszej pracy zaprezentowano wyniki wyprzedzającego przeszczepienia nerek w gdańskim ośrodku transplantacyjnym. W tymże ośrodku w okresie od 28.10.2003 do 31.12.2008 przeszczepiono łącznie 427 nerek. 43 przeszczepienia wyprzedzające stanowiły 10% wszystkich wykonanych w tym okresie transplantacji nerek. Roczna przeżywalność pacjentów poddanych wyprzedzającej transplantacji wynosiła 100% a roczna stratyfikowana zgonem przeżywalność nerek 95,3%, natomiast w grupie biorców wcześniej dializowanych odpowiednio 98% i 94,7%. Aby uniknąć wpływu parametrów dawcy na wyniki transplantacji przeanalizowano dane 36/43 chorych poddanych wyprzedzającej transplantacji (transplantation pre-emptive - TPE), którzy mieli wspólnego dawcę z chorym dializowanym (pre-transplant dialysis - PTD). Wyniki transplantacji pod względem przeżywalności pacjentów oraz nerek w grupach TPE i PTD były porównywalne. Na uwagę zasługuje fakt, że znamienne więcej pacjentów z grupy TPE pracowało lub uczyło się zarówno przed jak i po transplantacji (test Fishera p<0,05). Zgłoszenie chorych do transplantacji wyprzedzającej poprzedzało zazwyczaj długi okres pozostawania pod opieką nefrologiczną (śr. 7,3 lat). Bezpośrednie nakłady na leczenie schyłkowej niewydolności nerek u chorych PTD były znamienne wyższe. Składały się na nie: leczenie dializami 36 chorych (obie formy) przez okres średnio 38 miesięcy przed transplantacją, częściej stosowanie czynników stymulujących erytropoezę oraz dziesięciokrotnie częściej niż w grupie TPE konieczność wykonania hemodializy po przeszczepieniu nerki i niemal o tydzień dłuższy czas hospitalizacji. Wnioski: 1. Długoterminowa opieka nefrologiczna u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz wyprzedzające przeszczepienie nerki zmniejszają koszty leczenia nerkozastępczego. 2. Roczna przeżywalność chorych oraz nerek u chorych poddanych wyprzedzającemu przeszczepieniu nerki w ośrodku gdańskim nie różni się od stwierdzonej u chorych wcześniej dializowanych. 3. Oczekiwanie na wyprzedzającą transplantację jest znamienne krótsze niż u chorych już dializowanych. (NEFROL. DIAL. POL. 2009, 13, 215-220)

Pre-emptive kidney transplantation in Gdańsk Centre

Preemptive kidney transplantation is carried out before the initiation of chronic maintenance dialysis. According to European guidelines to be eligible for preemptive kidney transplantation, patients should have progressive and irreversible renal disease and a glomerular filtration rate (GFR) of less than 15 ml/min/1.73m². In diabetic patients even earlier when residual GFR decreases to <20ml/min. In this paper we would like to present results of pre-emptive kidney transplantations performed in Gdansk Center between November 2003 and December 2008 when pre-emptive transplantations constituted 10% of the entire 427 kidney transplantations. To avoid the donors influence on the results of transplantations we analyzed data from 36/43 pre-emptive patients (TPE) and their pairs of the same donor treated before transplantation with dialysis (pretransplant dialysis - PTD). There were no differences in patients and graft survival between these two groups. In pre-emptive kidney transplantation one year patient and graft survival was 100% and 95.3%; in their dialyzed pairs 98% and 94.7%, respectively. It is worth to notice that more patients in TPE group worked and studied before and after transplantation (Fisher test, p<0.05). TPE patients were under the care of nephrologists for a long time (mean 7.3 years).

Direct costs of the treatment in dialyzed group were significantly higher and

Alicja DĘBSKA-ŚLIZIEN¹

Beata BZOMA⁵

Andrzej CHAMIENIA¹

Dariusz ZADROŻNY⁵

Justyna KOSTRO²

Zbigniew ŚLEDZIŃSKI²

Anna MILECKA²

Grażyna MOSZKOWSKA⁴

Maria WUJTEWICZ³

Bolesław RUTKOWSKI¹

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, kierownik: Prof. dr hab. Bolesław Rutkowski

²Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, kierownik: Prof. dr hab. Zbigniew Śledziński

³Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii Kierownik: Prof. dr hab. Maria Wujtewicz

⁴Zakład Immunologii Klinicznej i Transplantologii Kierownik: Dr hab.med. Piotr Trzonkowski

⁵Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego Kierownik: Dr n. med. Andrzej Chamienia

Gdański Uniwersytet Medyczny

Słowa kluczowe:

- wyprzedzające przeszczepienie nerek
- korzyści

Key words:

- pre-emptive kidney transplantation
- advantages

Adres do korespondencji:

Alicja Dębska-Ślizień
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
e-mail: adeb@amg.gda.pl
tel: 58 349 2550; fax: 58 349 1186

consisted of dialysis in 36 patients (both forms - HD and PD) mean for 38 months before transplantation, higher consumption of erythropoietin stimulating factors, more hemodialysis sessions (ten times) after transplantation and almost one week longer hospitalization after transplantation.

Conclusions: 1. Early referral to nephrologists and preemptive kidney transplantation reduce costs of renal replacement therapy 2. One year patient and graft survival in TPE and PTD group in Gdansk centre was equal 3. The mean waiting time for pre-emptive transplantation was significantly shorter than that in the pretransplantation dialysis group.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2009, 13, 215-220)

Wstęp

Gdy przewlekła choroba nerek (PChN) wkracza w czwarty etap (eGFR<30 ml/min/1,73 m²) i możliwości leczenia zachowawczego stopniowo wyczerpują się, powinna być podjęta decyzja o zmianie metody leczenia. Powszechnie wiadomo, że istnieją trzy metody leczenia nerkozastępczego: hemodializa, dializa otrzewnowa oraz transplantacja nerki. Przy wyborze metody kierujemy się wskazaniami medycznymi, uwzględnianiami socjalnymi oraz preferencjami chorego [5,12]. Każda z wymienionych metod ma swoje zalety i wady, tym niemniej z punktu widzenia jakości życia, zachorowalności i śmiertelności najlepszą metodą jest transplantacja nerki [13]. Każdy dializowany pacjent powinien być oceniany pod kątem kwalifikacji na listę oczekujących na przeszczepienie nerki. Istnieje również możliwość transplantacji nerki w okresie przeddializacyjnym. Jest to właśnie transplantacja wyprzedzająca (*pre-emptive transplantation*) [5].

Do korzyści wynikających z wyprzedzającego przeszczepienia nerki należy lepszy całkowity czas przeżycia pacjentów i nerek, uniknięcie leczenia powtarzanymi dializami i jego powikłań, zmniejszenie ryzyka ciężkich powikłań cukrzycy, lepszy rozwój fizyczny dzieci, kontynuacja nauki i pracy oraz zmniejszenie kosztów leczenia PChN w jej schyłkowym stadium [6,7,9]. Pomimo to częstość przeprowadzania wyprzedzających transplantacji nerki jest niska, w Europie stanowi około 3,6% transplantacji [3], w Stanach Zjednoczonych 2,6% [14], w Polsce około 7,3% (Biuletyn Poltransplantu 2008). Poprawę sytuacji dać może wczesna edukacja, wczesne zgłaszanie chorych na listy biorców oraz pozyskiwanie dawców żywych.

W niniejszej pracy na podstawie doświadczeń gdańskiego ośrodka transplantacyjnego starano się pokazać funkcjonowanie systemu zgłaszania do leczenia nerkozastępczego w tym do transplantacji wyprzedzającej oraz zalety tej metody.

Materiał i metody

W okresie od 28.10.2003 do 31.12.2008 przeszczepiono w ośrodku gdańskim łącznie 427 nerek. Przeszczepienia wyprzedzające (4 - od dawców żywych, 39 - od dawców zmarłych) stanowiły 10% wszystkich wykonanych w tym okresie transplantacji nerek (TN). Ponadto jedna chora otrzymała re-transplantację wyprzedzającą (tabela I).

Nerkę otrzymało 43 chorych (19m, 24k) w wieku od 17 do 68 (śr 39,5) lat. Średnia wartość eGFR (skrótowy wzór MDRD) przed transplantacją wy-

nosiła 10,95 ml/min 1,73 m². Pacjenci pozostawali pod opieką nefrologiczną od 5 do 220 miesięcy (śr. 7,3 lat). 11 (26%) chorych przebywało pod opieką nefrologa ponad 5 a 17 (40%) chorych ponad 10 lat. Najkrótszy okres leczenia w poradni nefrologicznej wynosił 5 miesięcy a najdłuższy 18 lat. Pacjentów kwalifikowano do leczenia nerkozastępczego, gdy eGFR obniżał się poniżej 30 ml/min/1,73m². Preferowaną metodą była transplantacja wyprzedzająca a alternatywną hemodializa lub dializa otrzewnowa. Ponad 90% spośród chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wyprzedzającego otrzymało przeszczep zanim zaistniała konieczność dializowania. Niektórzy chorzy poddani transplantacji wyprzedzającej mieli już wykonany stały dostęp naczyniowy do hemodializ.

W tabeli II umieszczona jest charakterystyka biorców wyprzedzających transplantacji.

Aby uniknąć wpływu parametrów dawcy na wyniki transplantacji przeanalizowano dane 36/43 chorych poddanych wyprzedzającej transplantacji (*transplantation pre-emptive TPE*), którzy mieli wspólnego dawcę z chorym dializowanym (*pre-transplant dialysis PTD*). Przy porównywaniu grup TPE i PTD posługiwano się następującymi metodami statystycznymi. Dane ciągle przedstawiono jako średnia ± odchylenie standardowe, dane skategoryzowane przedstawiono jako częstości. Dane jakościowe porównano testem *Fishera*. Do analizy danych ciągłych zastosowano test *t-Studenta* lub *U Manna-Whitneya* (gdy wariancje nie były jednorodnie – test *Levene'a*). W analizie czasu przeżycia przeszczepów nerek zastosowano metodę *Kaplana-Meiera*, różnice w krzywych weryfikowano testem *log-rank*, *F-Coxa* lub *Gehana-Wilcoxon*. Do analizy wartości kreatyniny w surowicy i GFR w kolejnych miesiącach od przeszczepienia nerki w badanych grupach użyto jednowymiarowego testu istotności kowariancji (*ANCOVA*), z testem *post-hoc Tukeya*. Za granicę znamienności statystycznej przyjęto wartości $p < 0,05$. Analiza statystyczna wykonana została w oparciu o program *STATISTICA software for WINDOWS* (Statsoft version 7.1). Współchorobowość określano przy pomocy wskaźnika zachorowalności Charlsona (Charlson Comorbidity Index) [8].

Dokładna charakterystyka biorców pre-emptive oraz ich dializowanych par zawarła jest w tabeli III.

Dla 5 biorców PTD była to druga transplantacja. Przyczyna utraty nerek było: 1- zakrzepica w pierwszych dobach po transplantacji, 4- przewlekła niewydolność nerki o różnej etiologii w okresie od 2 do 11 lat po

transplantacji. Znamienne więcej biorców PTD dla utrzymania odpowiednich wartości hemoglobiny w okresie przed transplantacją otrzymywało ESA (*erythropoiesis stimulating agents - ESA*) ($p < 0,05$). Współczynnik zachorowalności Charlsona był niższy w grupie PTD (2,4 vs 2,8). Biocy TPE znamienne krócej czekali na transplantację ($p < 0,05$). Protokoły immunosupresyjne były porównywalne. Najczęściej stosowano protokoły oparte o cyklosporynę lub takrolimus w połączeniu z mykofenolanem mofetilu i steroidami.

W tabeli IV umieszczona jest charakterystyka dawców, którzy z założenia badania byli ci sami w obu grupach. Prawie 95% dawców należało do kategorii A lub B. Tylko 5,5% dawców należało do kategorii C czyli byli to dawcy hemodynamicznie niestabilni oraz będący w oligo/anurii mimo stosowania amin presyjnych oraz furosemidu. Średnia wartość eGFR (C-G) u dawców wynosiła 103,9 ml/min/1,73m².

Wyniki

Roczna przeżywalność biorców wyprzedzających transplantacji wynosiła 100%, a roczna przeżywalność nerek 95,3% (2 nerki stracono: 1 - zakrzepica żyły nerkowej w 1 dobie, 1 - zakrzepica jednej z gałęzi tętnicy nerkowej i martwica 1/3 nerki z zaciekiem moczu w 11 dobie). Roczna przeżywalność pozostałych 384 biorców będących wcześniej w programie dializ wynosiła 98%, a stratyfikowana zgonem przeżywalność ich nerek wynosiła 94,7%. W grupie wyprzedzających biorców nerek w okresie obserwacji wynoszącym od 6 do 60 miesięcy zmarł 1 pacjent (13 m-cy po TN), przyczyną zgonu był rak płuca (był to zgon z funkcjonującą nerką). Nerki straciło w sumie 4 chorych. Przyczyną utraty nerki była w dwóch przypadkach zakrzepica naczyń nerkowych (opisana wcześniej), w jednym przypadku utrata nerki po samowolnym odstawieniu immunosupresji (po 2 latach), jeden chory utracił nerkę z powodu przewlekłej nefropatii (po 3 latach). Średnie stężenie kreatyniny podczas ostatniej wizyty wynosiło 1,37 (0,86 - 2,18) mg/dl a średni eGFR 54,3 ml/min (skrótowy wzór MDRD).

Jak wcześniej wspomniano, aby uniknąć wpływu parametrów zależnych od dawcy na wyniki transplantacji przeanalizowano i porównano wyniki w grupie TPE i PTD.

W tabeli V przedstawiono przebieg po-transplantacyjny u chorych obu grup. Pacjenci PTD doświadczyli znamienne częściej DGF (*delayed graft function*) i wymagali dziesięciokrotnie więcej zabiegów he-

Tabela I
Przeszczepienia wyprzedzające nerki w gdańskim ośrodku transplantacyjnym.
Pre-emptive kidney transplantations in Gdańsk transplantation centre.

Rok	Przeszczepienia wyprzedzające n (%)
2003	1 (1,1)
2004	10 (11,1)
2005	11 (11,9)
2006	6 (6,9)
2007	11 (14,5)
2008	4 (6,2) + 1 re-transplantacja wyprzedzająca
ogółem	43 (10)

Tabela II
Charakterystyka wszystkich biorców wyprzedzających transplantacji nerki.
General characteristics of pre-emptive kidney recipients.

Wiek chorych (lata)	17 - 68 śr 39,5
Płeć	19 m, 24 k
Kreatynina w sur. przed transplantacją [mg/dl]	3,6 -11,1 śr 6,89
eGFR (skrótowy wzór MDRD) [ml/min/1,73m ²]	5,7-17,62 śr. 10,95
Opieka nefrologiczna przed TN (m-ce)	5-220 śr. 87,6 (7,3 lat)
Czas oczekiwania na przeszczepienie nerki (miesiące)	1-9 śr. 3,3
16 (37%) osób otrzymywało ESA	Hb śr 11,33 g/dl chorzy z ESA Hb śr 11,22 g/dl chorzy bez ESA - Hb śr 11,33 g/dl

Tabela III
Charakterystyka biorców pre-emptive (TPE) oraz ich dializowanych par (PTD).
Characteristics of pre-emptive patients (TPE) and their pre-transplantation dialysis pairs (PTD).

Parametr	TPE n=36	PTD n=36	Znamiennosc
Wiek (lata)	18-68 (śr 40,9)	19-77 (śr 44,2)	NS
Płeć	14 m 22 k	26 m 12k	NS
Rodzaj dializy		CADO- 10; HD - 26	
Czas trwania (miesiące)		3,5 - 180 (śr 37,9)	
Oczekiwanie na TN (miesiące)	1 - 9 (śr 3,3)	1 - 120 (śr 23)	Test U P<0,05
Wskaźnik współchorobowości Chalsona	2,4	2,8	NS
Liczba chorych leczonych ESA	13	27	Test Fishera P<0,05
Hb	9,38 - 14,5 (śr 11,38)	9,2 - 14,8 (śr 11,48)	NS
Liczba niezgodności	3,1	2,8	NS
PRA max/przed TN	0,6/0	15,5/2,9	NS
Schematy immunosupresji n (%)			
AZA, CsA, P	5 (14)	5 (14)	NS
AZA, TAC, P	1 (2,8)	0	NS
MMF, CsA, P	17 (47)	16 (44,4)	NS
MMF, TAC, P	6 (16,7)	6 (16,7)	NS
TAC, RAPA, P	1 (2,8)	3(8,3)	NS
MMF, CsA, P, indukcja (anty-CD25)	3 (8,3)	2 (5,5)	NS
MMF, TAC, P, ATG indukcja	1 (2,8)	4 (9)	
MMF, CsA, P, ATG indukcja	1(2,8)	0	
MMF, TAC, RAPA, P	1(2,8)	0	
Niedokrwienie zimne (minuty)	120 - 1006 (śr 551)	101 - 1091 (śr 602)	NS
Niedokrwienie ciepłe (minuty)	14 - 44 (śr 28,2)	15-49 (śr 27,8)	NS

P-prednizon, CsA-cyklosporyna, TAC-takrolimus, RAPA-sirolimus, AZA- azatiopryna, MMF- mykofenolan mofetilu

modializ w porównaniu do chorych TPE. Czas i liczba hospitalizacji w pierwszym roku po TN nie różniły się znamienne aczkolwiek chorzy PTD byli częściej i średnio niemal tydzień dłużej hospitalizowani.

Do najczęstszych powikłań internistycznych należały zakażenia układu moczowego i infekcje CMV (tabela VI). Infekcje CMV występowały dwukrotnie częściej u chorych TPE (więcej chorych CMV IgG negatyw-

nych). Wśród powikłań chirurgicznych w obu grupach dominowały krwiaki okolicy przeszczepionej nerki, limfocele i zacieki moczu. Liczba reoperacji była nieznamiennie wyższa u chorych PTD. Obie grupy nie różniły się znamienne pod względem rocznej przeżywalności nerek oraz pacjentów. W okresie 5-letniej obserwacji w każdej z grup doszło do jednego zgonu, w grupie TPE z powodu raka płuca po 13 miesiącach od transplantacji, w grupie PTD z powodu posocznicy po 7 miesiącach po przeszczepieniu - oba zgony z funkcjonującą nerką. Oprócz wymienionych zgonów z funkcjonującą nerką, nerkę straciło po 4 chorych w grupie TPE i PTD.

Pacjenci w grupie TPE w każdym okresie obserwacji mieli znamienne niższe średnie stężenia kreatyniny (Tabela VII), nie różnili się jednak pod względem średniej wartości eGFR oraz przeżywalności nerek w całym okresie obserwacji (rycina 1).

Dyskusja

Wyprzedzające przeszczepienie nerki jest wynikiem pewnej ewolucji w myśleniu o PChN i jej leczeniu. Aktualnie celem leczenia jest nie tylko przedłużenie życia chorym ze schyłkową niewydolnością nerek, ale również zapewnianie im jak najlepszej jakości życia. Sprawnie funkcjonujący system umożliwił wczesną identyfikację chorych z PChN i optymalne, jak najdłuższe leczenie zachowawcze. Umożliwia też ustalenie odpowiedniej metody leczenia nerkozastępczego oraz rozpoczęcie tegoż leczenia w optymalnym dla chorego okresie. Pacjent powinien być zakwalifikowany do preferowanej metody oraz do metody alternatywnej np. wyprzedzająca transplantacja vs dializa otrzewnowa lub wyprzedzająca transplantacja vs hemodializa [12]. Wcześniejsza edukacja chorego umożliwiła świadome podejmowanie przez niego decyzji oraz czynny udział w przygotowaniu do zgłoszenia, jeżeli preferowaną metodą jest wyprzedzająca transplantacja. Pacjent będący pod opieką poradni nefrologicznej musi przejść przez system kwalifikacji do transplantacji podobnie jak chory dializowany. Zaangażowanie chorego może znacznie przyspieszyć proces kwalifikacji. Po przeprowadzeniu procesu kwalifikacji pacjenta można umieścić na liście oczekujących pod warunkiem, że: wykazano stały postęp i nieodwracalność choroby nerek, a eGFR obniża się poniżej 15 ml/min /1,73m². Pacjenci z cukrzycą powinni być rozważani pod kątem przeszczepienia wyprzedzającego (samej nerki lub nerki z trzustką lub nerki od dawcy żywego), gdy eGFR spada poniżej 25 ml/min a umieszczani na liście oczekujących, gdy eGFR wynosi poniżej 20 ml/min [5]. Konieczność ustalenia metody alternatywnej wynika z faktu, że nie ma żadnych gwarancji na przeszczepienie nerki zanim zajdzie konieczność dializowania. Niekiedy istnieje konieczność rozpoczęcia leczenia dializami. Mimo, że plan przeszczepienia nerki przed dializami się nie powiódł to jednak pacjent rozpoczyna leczenie dializami już jako oczekujący na transplantację. Skraca to diametralnie czas oczekiwania, który w Polsce wynosił w 2007 roku dwa lata trzy miesiące od momentu rozpoczęcia dializ.

W Polsce pacjenci zgłoszeni do trans-

Tabela IV
Charakterystyka dawców.
Donors' characteristics.

Parametr	Dane
Wiek (lata) zakres (x±SD)	17- 63 (43 ± 13,8)
Płeć (k/m)	26 /10
Kategoria A/B/C (n%)	15 (41,7)/19 (52,8)/2 (5,5)
Przyczyna zgonu (%)	
Uraz	75
Udar (mózgowo-naczyniowa)	23
Inne	12
eGFR ml/min/1,73m ² (x±SD) (Cockcroft-Gault)	103,9 ± 30,7

Tabela V
Przebieg potransplantacyjny u chorych pre-emptive (TPE) oraz ich dializowanych par (PTD).
Post-transplantation follow up in pre-emptive patients (TPE) and their pre-transplantation dialysis pairs (PTD).

Parametr	TPE n=36	PTD n=36	Znamiennosc
ATN (%)	6 (17)	6 (17)	NS
AR (%)	10 (28)	12 (33)	NS
Liczba wykonywanych biopsji nerki	6	7	NS
DGF (%)	7 zabiegów u 4 chorych (11)	76 zabiegów u 10 chorych (28)	Test U <0,05
Dni hospitalizacji	8 - 43 (śr 19,7)	10-97 (śr 26)	NS
Liczba hospitalizacji	47 u 20 chorych	69 u 24 chorych	
Aktywnosc zawodowa i nauka	70%	21%	Test Fishera P<0,05

Tabela VI
Powiklania u chorych pre-emptive (TPE) oraz ich dializowanych par (PTD).
Post-transplantation complications in pre-emptive patients (TPE) and their pre-transplantation dialysis pairs (PTD).

Parametr	TPE n=36	PTD n=36
Roczna przeżywalność pacjentów	100	97,2
Roczna przeżywalność nerek stratyfikowana zgonem	94,4	91,6
Przyczyny utraty nerek (okres obserwacji 6-60 miesięcy)	1- zakrzepica żyły nerkowej (1 doba) 1- zakrzepica tętnicy nerkowej i martwica nerki z zaciekiem moczu (11 doba) 1- zaprzestanie IS po 24 m-cach 1-CAN po 36 m-cach	1 - pierwotny brak funkcji -podejrzanie niedokrwienia nerki i AR - usunięcie nerki po 3 m-cach 1- FSGS - utrata 7 m-cy po TN 1 - podejrzanie nieprzestrzegania zasad IS - utrata po 8 miesiącach 1- CAN - podejrzanie nieprzestrzegania zasad IS - utrata po 3 latach
Przyczyny zgonów	1 - rak płuca (w 13 miesiącu po TN)	1- posocznica (7 miesięcy po TN)
ZUM	42 u 18 chorych	37 u 17 chorych
CMV	13	7
Krwiak okolicy nerki	2	2
PTDM	2	4
Zaciek moczu	5	5
Limfocele	4	8
Zwężenie moczowodu	2	3
Reoperacja	12	16

plantacji wyprzedzających stanowią około 4,86% wszystkich oczekujących. W gdańskim ośrodku transplantacyjnym odsetek ten wynosi 19%. Dzieje się tak, ponieważ większość chorych w zaawansowanych stadiach PChN przebywa pod opieką poradni nefrologicznych i gdy eGFR obniża się poniżej

30 ml/min przeprowadzany jest proces kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego. Wielu chorych preferuje zgłoszenie do transplantacji wyprzedzającej i aktywnie współpracuje w procesie przygotowania do zgłoszenia.

W naszym materiale czas oczekiwania

na transplantację chorych zgłoszonych wyprzedzająco wynosił średnio 3 miesiące i był znamienne krótszy niż u ich dializowanych par (śr. 23 miesiące od zgłoszenia, śr. 38 miesięcy od rozpoczęcia dializ). Pacjenci, którym dano szansę na transplantację wyprzedzającą w większości przypadków otrzymali ją w okresie przeddializacyjnym (około 90%), a ci, u których rozpoczęto dializy, zazwyczaj w krótkim czasie od ich rozpoczęcia znaleźli się wśród kandydatów do przeszczepienia. Nie byli zatem przez dłuższy czas narażeni na ryzyko związane z dializami. W tym miejscu warto podkreślić powszechnie uznany fakt, że pacjenci z PChN są grupą szczególnego ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego (choroba niedokrwienia serca, choroby naczyń obwodowych). Ryzyko to rośnie w miarę postępu choroby, a co gorsze nasila się u chorych dializowanych (niezależnie od metody) [13]. Pacjenci, którym przeszczepiono nerkę wyprzedzająco w 5 okresie PChN, jeżeli funkcja przeszczepionej nerki jest zadawalająca, mogą przejść do 2-3 okresu PChN. Tym samym ryzyko zgonu w wyniku schorzeń układu sercowo-naczyniowego diametralnie maleje. Opisywani chorzy w momencie przeszczepienia znajdowali się w 5 okresie PChN (śr. eGFR 10,95 ml/min), dzięki transplantacji uniknęli dializ i przesunęli się w klasyfikacji PChN do okresu 3 (śr. eGFR 54,3 ml/min).

Im dłużej trwa leczenie dializami tym gorsze są wyniki transplantacji. Wykazano, że przeżywalność nerek oraz biorców pogarsza się w miarę upływu czasu spędzonego na dializie [6,9,10]. Trudno jest znaleźć odpowiedź na pytanie dlaczego tak jest, ponieważ najprawdopodobniej ani funkcja nerek własnych ani tempo spadku filtracji kłębuszkowej nie tłumaczą lepszej przeżywalności nerek przeszczepionych wyprzedzająco. Wyłumaczeniem jest najprawdopodobniej lepsza przeżywalność biorców, którzy otrzymali nerki zanim zostali dializowani [6]. W naszym materiale roczna przeżywalność zarówno biorców (100%) jak i nerek (94,4%) w grupie TPE nie różniła się statystycznie od obserwowanej u biorców PTD (odpowiednio 97,2% i 91,6).

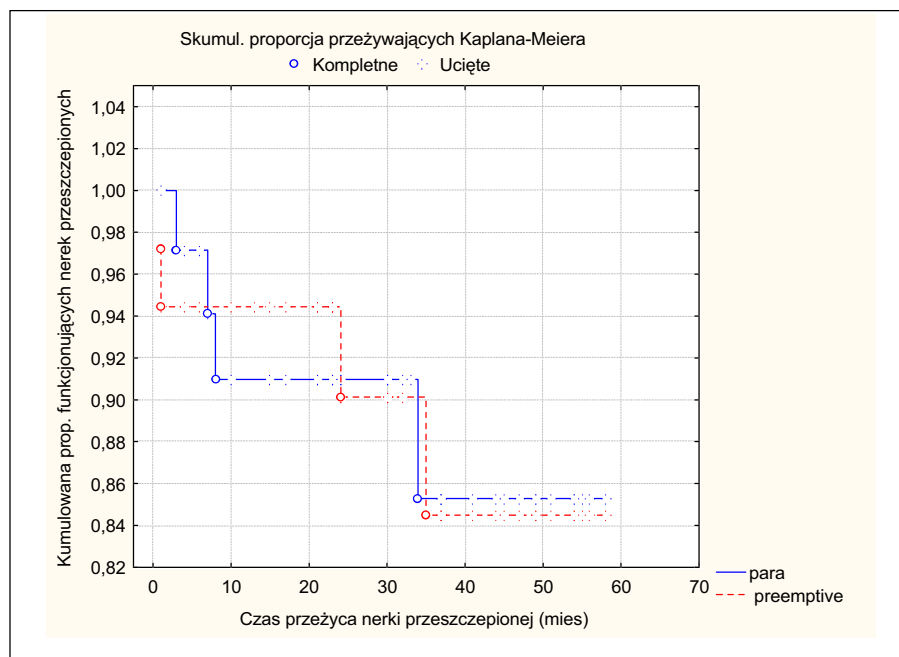
Rozpoczęcie leczenia dializami zmusza większość chorych do zmiany dotychczasowego trybu życia. Dla większości jest to stres uniemożliwiający kontynuowanie nauki czy też pracy zawodowej. O ile widmo dializoterapii stanowi dla większości zwłaszcza młodych ludzi katastrofę w ich życiu to transplantacja nerki odbierana jest pozytywnie, ponieważ daje szansę na kontynuowanie dotychczasowego trybu życia. Ze społecznego punktu widzenia system opieki zdrowotnej powinien być nastawiony na promowanie metod leczenia, które nie zmuszają pacjenta do przerwania nauki i pracy nie produkują tym samym kolejnych rzesz rencistów. Wyprzedzająca transplantacja jest właśnie taką metodą. Dzięki niej większość pacjentów wraca do nauki i pracy w ciągu kilku tygodni, a są i tacy, którzy dotychczasowych aktywności nie przerwali. W naszym materiale aż 70% chorych z grupy TPE utrzymywała aktywnosc zawodową lub naukę zarówno przed jak i po transplantacji (70% vs 21%). Wykazano tym samym, że promowanie tej metody leczenia nerkoza-

Tabela VII

Średnie stężenia kreatyniny i wyliczonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (MDRD) u chorych pre-emptive (TPE) oraz ich dializowanych par (PTD).

Mean plasma creatinine concentration and eGFR (MDRD) in pre-emptive patients (TPE) and their pre-transplantation dialysis pairs (PTD).

Parametr	TPE kreatynina/eGFR n=36	PTD kreatynina/eGFR n=36	Znamiennosc kreatynina/eGFR ANCOVA, post hoc test Tukeya
przy wypisie	1,41 / 54,6	1,56 / 51,3	P<0,05/NS
Po 3 m-cach	1,37 / 55,4	1,47 / 52,9	P<0,05/NS
Po 6 m-cach	1,39 / 54,0	1,54 / 51,2	P<0,05/NS
Po 12 m-cach	1,44 / 53,3	1,46 / 54	P<0,05/NS
przy ostatniej wizycie (czas obserwacji od 6 do 60 miesięcy)	1,33 / 55,5	1,51 / 56,8	P<0,05/NS



Rycina 1

Przeżywalność nerek u chorych pre-emptive (TPE) oraz ich dializowanych par (PTD).

Kaplan-Meier curve of graft survival in pre-emptive patients (TPE) and their pre-transplantation dialysis pairs (PTD).

stępczego zmniejsza pośrednio społeczne koszty leczenia nerkozastępczego.

Obok wspomnianego w poprzednim akapicie, pośredniego wpływu na koszty leczenia, przeszczepienie wyprzedzające jest metodą, której bezpośrednie koszty (leki, opieka medyczna, etc.) są w długoterminowym wymiarze znacząco mniejsze niż ponoszone w przypadku pozostałych metod leczenia nerkozastępczego (hemodializa, dializa otrzewnowa) [1]. Wyniki naszej pracy potwierdziły wcześniejsze doniesienia. W naszym materiale na bezpośrednie koszty leczenia składało się: dializowanie 36 chorych przez okres średnio 38 miesięcy zanim zostali przeszczepieni, natomiast częściej stosowanie ESA celem uzyskania zadawalających i porównywalnych z pacjentami leczonymi zachowawczo stężeń hemoglobiny, a ponadto w okresie posttransplantacyjnym dziesięciokrotnie częściej konieczność wykonania zabiegów hemodializy oraz niemal o tydzień dłuższy czas hospitalizacji.

Przeciwnicy wyprzedzającego przeszczepiania nerek przytaczają następują-

ce argumenty przeciw jego propagowaniu:

1. Wydłużenie czasu oczekiwania na przeszczepienie nerki pacjentów dializowanych.

2. Trudność w wyborze optymalnego momentu kwalifikacji do przeszczepienia.

3. Niewykorzystanie efektu immunosupresyjnego mocznicy, który potencjalnie zmniejszałby ryzyko odrzucania przeszczepionej nerki.

4. Ryzyko nie dostosowywania się chorych do zaleceń spowodowane nie zaznaniem uciążliwości leczenia dializami.

Najsilniejszym argumentem przeciw jest wydłużanie oczekiwania na transplantację chorych już dializowanych. Jednak obecnie w Polsce pacjenci zgłoszeni na listę oczekujących w okresie wyprzedzającym nie mają żadnych preferencji przy alokacji nerek. Wręcz przeciwnie pacjenci dializowani otrzymują dodatkowe punkty za każdy rok spędzony na dializie. Głównym atutem pacjentów zgłaszanych w okresie przeddializacyjnym jest ich zazwyczaj dobry stan zdrowia, czyli brak schorzeń współistniejących, których liczba narasta w miarę czasu spędzo-

nego na dializie i które często stanowią tzw. czasowe przeciwwskazanie do transplantacji, czyli uniemożliwiają jej wykonanie w danym momencie. Potwierdzają to wyniki prezentowanej pracy. Indeks współchorobowości Charlsona był wyższy w grupie PTD niż u chorych TPE (2,8 vs 2,4). Ponadto w ośrodkach dializujących zgodnie z obowiązującymi zasadami tzn. przeprowadzających coroczną ocenę każdego pacjenta pod względem możliwości zgłoszenia do transplantacji, jest coraz mniej pacjentów spełniających kryteria do zgłoszenia. W związku z tym listy oczekujących na transplantację chorych dializowanych nie są obszerne i zgłaszanie chorych jeszcze nie dializowanych umożliwia stały wpływ nowych kandydatów do transplantacji [11]. Co do wyboru odpowiedniego momentu do transplantacji to powolny ale stały spadek eGFR, poniżej 15 ml/min powinien być przekonywującym argumentem za wykonaniem transplantacji ponieważ można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, że w okresie najbliższych kilku miesięcy zaistnieje konieczność dializowania. Co więcej lekarz prowadzący w odpowiednim momencie powinien zaplanować założenie dostępu do alternatywnej metody nerkozastępczej, ponieważ nie ma gwarancji na transplantację, a rozpoczynanie dializ na cewniku czasowym do hemodializy stanowi porażkę całego procesu kwalifikacji do leczenia nerkozastępczego. Co do korzystnego wpływu zmodyfikowanej mocznicy u chorych dializowanych na ryzyko odrzucania przeszczepionej nerki to nie zostało to potwierdzone [2,6,9]. Również w naszym materiale odsetek odrzucania w grupach TPE i PTD nie różnił się statystycznie (28% vs 33%). Niestosowywanie się do zaleceń lekarskich i ryzyko z tym związane w postaci np. odrzucania nerki zdarza się w dość dużym odsetku u chorych po transplantacji nerki (około 20%) i nie jest typowe tylko dla chorych, którzy nie zaznali uciążliwości leczenia dializami [4]. Wynika ono z braku w wielu ośrodkach nefrologicznych i transplantacyjnych programów edukacyjnych. Edukacja chorych z PChN powinna być wieloetapowa i dotyczyć również wczesnego i późnego okresu po transplantacji (1 i 9-12 m-c po transplantacji). W opisywanym materiale ten problem również został zaobserwowany mianowicie 1 chory z grupy TPE i 2 z grupy PTD stracili nerki na skutek niestosowywania się do zaleceń stosowania leczenia immunosupresyjnego.

Podsumowanie

W prezentowanej grupie chorych zgłoszenie chorych do transplantacji wyprzedzającej poprzedzał zazwyczaj długi okres pozostawania pod opieką nefrologiczną (śr. 7,3 lat). Wyniki transplantacji pod względem przeżywalności pacjentów oraz nerek w grupach TPE i PTD były porównywalne. Na uwagę zasługuje fakt, że znamiennie więcej pacjentów z grupy TPE pracowała lub uczyła się zarówno przed jak i po transplantacji. Bezpośrednie nakłady na leczenie schyłkowej niewydolności nerek u chorych PTD były znamiennie wyższe. Składały się na nie: leczenie dializami 36 chorych (obie formy) przez okres średnio 38 miesięcy przed transplantacją, częściej sto-

sowanie czynników stymulujących erytropo-
ezę, dziesięciokrotnie częściej niż w grupie
TPE konieczność wykonania hemodializy po
przeszczepieniu nerki oraz o niemal tydzień
dłuższy czas hospitalizacji po transplanta-
cji.

Wnioski

1. Długoterminowa opieka nefrologiczna u chorego z przewlekłą chorobą nerek oraz wyprzedzające przeszczepienie nerki zmniejszają pośrednio i bezpośrednio koszty leczenia nerkozastępczego.
2. Roczna przeżywalność chorych oraz nerek u pacjentów poddanych wyprzedzającemu przeszczepieniu nerki w ośrodku gdańskim nie różni się od stwierdzanej u chorych wcześniej dializowanych.
3. Oczekiwanie na wyprzedzającą transplantację jest znamienne krótsze niż u chorych już dializowanych.

Piśmiennictwo

1. **Abecassis M., Bartlett S.T., Collins A.J. et al.:** Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: A National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 3, 471.
2. **Dębska-Ślizień A., Wołyniec W., Chamienia A. et al.:** A single center experience in pre-emptive kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2006, 38, 49.
3. **ERA-EDTA Registry. Annual report 2005:** European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, 2005.
4. **European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1):** Non-Compliance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (Suppl. 7), 23.
5. **European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1):** Pre-emptive transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000, 15 (Suppl. 7), 30.
6. **Gill J.S., Tomelli M., Johnson N., Pereira B.J.G.:** Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? *Transplantation* 2009, 78, 873.
7. **Harada H., Seki T., Nonomura K. et al.:** Pre-emptive renal transplantation in children. *Int. J. Urology* 2001, 8, 205.
8. **Hemmergarm B.R., Manns B.J., Quan H. et al.:** Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am. J. Kidney Dis.* 2003, 42, 125.
9. **Kasiske B.I., Snyder J., Matas A.J. et al.:** Preemptive kidney transplantation. The advantage and the advantaged. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002, 13, 1358.
10. **Meier-Kreische H.U., Kaplan B.:** Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcome. *Transplantation* 2002, 74, 1377.
11. **Perez-Flores I., Sanches-Fructuoso A., Calvo N. et al.:** Preemptive kidney transplant from diseased donors: An advantage in relation to reduced waiting list. *Transplant. Proc.* 2007, 39, 2123.
12. **Rutkowski B., Dębska-Ślizień A.:** Kwalifikacja do leczenia nerkozastępczego. W: Rutkowski B. (red) Leczenie nerkozastępcze. Wyd. Czelej 2007.
13. **Sarnak M.J., Levy A.S., Schoolwerth A.C. et al.:** Kidney disease as risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003, 108, 2154. US Renal Data System.: USRDS 2007 Annual data report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease 2007.