

Optimalizacja leczenia nerkozastępczego przy pomocy przeszczepienia nerki

Andrzej CHAMIENIA^{1,2}

Alicja DĘBSKA ŚLIZIEN¹

Bolesław RUTKOWSKI¹

¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik:
Prof. dr hab. med. Bolesław Rutkowski

²Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego
Katedry Pielęgniarstwa,
Gdański Uniwersytet Medyczny.
Kierownik: Dr n. med. Andrzej Chamienia

Słowa kluczowe:

- przeszczep wyprzedzający
- przeszczepienie od dawcy żywego
- starsi biocy przeszczepów
- leczenie immunosupresyjne
- generyczne leki immunosupresyjne

Key words:

- preemptive transplantation
- living kidney donor transplantation
- elderly kidney transplant recipients
- immunosuppression
- generic immunosuppressive drugs

Przeszczepianie nerek uważane jest za najlepszy sposób leczenia chorych z Przewlekłą Chorobą Nerek (PChN), jednak liczba przeszczepień nerek, tak w Polsce jak i w innych regionach, jest wciąż niewystarczająca. Także uzyskiwane czasy przeżycia przeszczepionych nerek nie poprawiają się znacząco w ostatnich latach. Odpowiednie działanie w niektórych obszarach związanych z leczeniem chorych przeszczepianiem nerek może przynieść korzystne zmiany. Do działań takich można zaliczyć: zwiększenie liczby przeszczepień wyprzedzających, które zapewniają najlepsze wyniki odległe dla biorców, skuteczniejsze pozyskiwanie żywych dawców, co nie tylko pozwoli na przeszczepy wyprzedzające, ale zapewni narządy znacznie lepszej jakości, w porównaniu do dawców zmarłych. Kolejnym działaniem może być zapewnienie dostępu do transplantacji chorym starszym i w podeszłym wieku, które może poprawić ich przeżycie i jakość życia. Bardzo duże znaczenie ma dobór optymalnego sposobu leczenia immunosupresyjnego z wykorzystaniem schematów o najwyższej skuteczności przy jednocześnie jak najmniejszej toksyczności. Generyczne leki immunosupresyjne wprowadzone do leczenia w ostatnich latach przyczyniają się do redukcji kosztów, co może stanowić przyczynek do zwiększenia budżetu programów transplantacyjnych i objęcia takim leczeniem większej grupy chorych. Należy jednak pamiętać, że leki te muszą spełniać kryteria biorównoważności i zmiana preparatów oryginalnych na generyczne musi być przeprowadzona pod nadzorem lekarza specjalisty. (NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 164-171)

Optimalization of renal replacement therapy by kidney transplantation

Transplantation is considered the best treatment for Chronic Kidney Disease (CKD) patients, however the number of transplantations both in Poland and other regions is still insufficient. In addition the survival of renal allografts has not improved significantly in recent years. Activity in selected areas of renal transplant programme may lead to favourable changes. Increasing the number of preemptive transplantations and recruitment of living donors may improve long term outcomes. Better access of elderly CKD patients to transplantation may prolong their lives and increase their quality of life. The choice of optimal immunosuppression is crucial to the success of transplant programmes. Immunosuppressive regimens of highest efficacy and, at the same time, lowest possible toxicity should be sought, with the utilization of new classes of drugs. Introduction of generics into the field of renal transplantation may lead to substantial savings for healthcare providers and contribute to increased numbers of transplants. However it must be remembered, that those drugs must fulfill strict bioequivalence criteria and switch to new formulations of immunosuppressants must be carefully supervised by trained professionals. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 164-171)

Wstęp

Przeszczepianie nerek uważane jest za najlepszy sposób leczenia chorych z Przewlekłą Chorobą Nerek (PChN), zapewniający im zarówno dłuższe przeżycie, jak też lepszą jakość życia. Jednak wobec rosnącej liczby pacjentów z PChN, co wynika m.in. ze starzenia się społeczeństwa oraz wzrostu częstości zachorowań na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze, liczba przeszczepień i czas przeżycia przeszczepionych nerek są wciąż niezadowalające. Rodzi to konieczność wnikliwego spojrzenia na aktualną praktykę kliniczną i wdrożenia zmian, które

przyczynią się do lepszego wykorzystania potencjału tej metody leczenia w różnych grupach chorych. W tej pracy na podstawie własnych doświadczeń oraz danych z piśmiennictwa przedstawiamy wybrane aspekty optymalizacji leczenia przeszczepieniem nerki, takie jak wybór optymalnego czasu przeszczepu, wykorzystanie dawców żywych, możliwość przeszczepiania chorych w wieku starszym oraz dobór najbardziej odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego z uwzględnieniem leków generycznych, których stosowanie powoduje obniżenie kosztów leczenia.

Adres do korespondencji:

Andrzej Chamienia
Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-259 Gdańsk
Tel. 58 3492550, Fax. 58 3492551
e-mail: chamien@gumed.edu.pl

Wybór najkorzystniejszego czasu przeszczepu - wyprzedzające przeszczepianie nerek

Jednym z ważnych czynników wpływających na wyniki przeszczepiania nerek jest czas trwania Przewlekłej Choroby Nerek (PChN), a w szczególności czas dializy przed przeszczepieniem. Dostępne dane rejestrowe, jak również obserwacje poszczególnych ośrodków transplantacyjnych wskazują, że czas dializoterapii przed transplantacją wpływa na ryzyko wystąpienia opóźnionej funkcji greftu ((ang. *Delayed Graft Function-DGF*) i istotnie pogarsza wyniki odległe. Wpływ ten jest najbardziej zauważalny dla pacjentów dializowanych dłużej niż 6 miesięcy, chociaż część publikacji wskazuje na fakt, że nawet krótszy czas dializ może mieć niekorzystne następstwa dla późniejszej transplantacji. Większość opublikowanych badań wskazuje także na większe ryzyko zgonu pacjentów dializowanych w porównaniu do grupy chorych przeszczepionych. Jedynie w okresie okołoperacyjnym ryzyko zgonu jest wyższe u chorych poddanych zabiegowi przeszczepienia [34, 48, 59, 62].

Istotny wpływ na ryzyko zgonu chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym i po rozpoczęciu dializ ma czas objęcia wysokospecjalistyczną opieką nefrologiczną. Największe korzyści odnoszą chorzy obciążeni dodatkowymi schorzeniami, takimi jak cukrzyca i choroba sercowo-naczyniowa, oraz chorzy w starszym wieku. Wiele opublikowanych badań oceniało wpływ czasu rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego na przeżycie pacjentów, jednak w większości nie potwierdzono znaczących korzyści z wcześniejszego włączenia chorych do programów dializacyjnych. W związku z tym należy stwierdzić, że brak jest dostatecznych podstaw do ustalenia ścisłych kryteriów rozpoczęcia leczenia np. na podstawie wyliczonych czy mierzonych klirensów kreatyniny (eGFR) i w każdym przypadku, oprócz danych laboratoryjnych, należy wnikliwie ocenić stan kliniczny chorego i obecność powikłań i chorób współistniejących, w szczególności cukrzycy [11, 56, 83, 84]. Jednym z działań mających na celu zmniejszenie wpływu dializoterapii na odległe wyniki przeszczepienia oraz zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów po transplantacji jest program przeszczepień wyprzedzających (ang. *pre-emptive transplantation*), definiowanych jako wykonane przed rozpoczęciem leczenia hemodializą lub dializą otrzewnową. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych z PChN, kwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego, brak jest dostatecznych danych odnośnie stopnia zaawansowania PChN, przy którym najlepiej wykonać przeszczep wyprzedzający. Zgodnie z obowiązującymi w Polsce zaleceniami chory może być kwalifikowany do takiego przeszczepu, jeżeli stwierdzono chorobę nerek o przewlekłym i postępującym przebiegu oraz eGFR poniżej 15 ml/min/1,73m² (lub poniżej 20 ml/min/1,73m² u chorych z nefropatią cukrzycową). Dane z piśmiennictwa wskazują jednak na stałą tendencję do wzrostu wielkości eGFR, przy którym wykonywane są wyprzedzające transplantacje [37]. Interesującą analizę charakterystyki pacjentów zgłoszonych na listę

oczekujących przed rozpoczęciem dializ i prawdopodobieństwa przeszczepu wyprzedzającego przedstawił badacz z Cleveland. Spośród wielu czynników związanych z szansami na przeszczepienie (wiek, płeć, rasa, status społeczny, wykształcenie i miejsce zamieszkania) zwrócili oni uwagę na fakt, że pacjenci z wyższym poziomem eGFR w chwili zgłoszenia mieli znacząco większe szanse na wyprzedzający przeszczep niezależnie od rodzaju dawcy (żywego lub zmarłego). Wskazuje to ponownie na znaczenie odpowiedniego czasu przekazywania chorych do opieki nefrologa na ich dalsze losy [27]. Większość opublikowanych badań wskazuje na lepsze krótko i długo-terminowe wyniki przeszczepień wyprzedzających, w porównaniu do przeszczepień wykonywanych u pacjentów uprzednio dializowanych, szczególnie w przypadku długiego czasu dializ. W szczególności zwraca się uwagę na niższą częstość DGF i konieczności dializ bezpośrednio po przeszczepieniu, niektórzy autorzy stwierdzili również mniejszą częstość subklinicznego ostrego odrzucania po 6 miesiącach od przeszczepu [50, 78].

W analizie przeszczepień *pre-emptive* w naszym ośrodku uzyskano podobne wyniki, w szczególności, jeżeli chodzi o częstość DGF. Czynniki sprzyjającymi dla przeszczepu wyprzedzającego były: młodszy wiek, wyższy stopień edukacji i aktywność zawodowa, dawca żywy i dłuższy czas specjalistycznej opieki nefrologicznej [16]. Podobne wyniki uzyskano biorąc pod uwagę tylko przeszczepienia od dawców zmarłych i analizując pary, w których drugą nerkę otrzymał chory dializowany [18].

Wyniki z piśmiennictwa, a także nasze własne doświadczenia wskazują na bardzo dobre wyniki przeszczepień wyprzedzających. Ta opcja leczenia powinna być oferowana wszystkim pacjentom pozostającym pod opieką nefrologa jako równorzędna do dializoterapii. Jak najwcześniejsze zgłoszenie na listę oczekujących istotnie zwiększa szanse pacjenta na przeszczepienie wyprzedzające. Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące przewagi przeszczepienia wyprzedzającego w przypadku pierwszej transplantacji, należałoby spodziewać się podobnych wyników w przypadku retransplantacji. Jednakże Goldfarb-Rumyantsev i wsp. w opublikowanej analizie retrospektywnej danych ze Stanów Zjednoczonych wykazali gorsze wyniki przeżycia przeszczepu (ale nie pacjentów) w przypadku wyprzedzającej retransplantacji w porównaniu do ponownych przeszczepień wykonanych po okresie dializoterapii [35].

Optymalny wybór dawcy - przeszczepianie od dawców żywych

Dawca zmarły

Większość danych pochodzących z rejestrów europejskich i amerykańskich wskazuje na znaczący wzrost wieku zmarłych dawców nerek akceptowanych do pobrania narządów w ostatnich latach. Podobne dane dotyczą również Polski [2, 26, 88]. Wzrastający wiek dawców niesie ze sobą pogorszenie jakości przeszczepianych nerek. Wraz z wiekiem dochodzi do rozwoju prze-

wlekłych zmian w nerkach, takich jak zmniejszenie liczby czynnych nefronów, włóknienie śródmiąższu i zmiany naczyniowe. Prowadzi to do pogorszenia czynności nerek, wyrażające się podwyższeniem poziomu kreatyniny w osoczu i obniżeniem wartości wyliczonego lub mierzonego klirensu kreatyniny. Zmniejszeniu ulega także rezerwa nerkowa, zapewniająca adaptację narządów do zmieniających się warunków środowiskowych. Przewlekłe zmiany nasilane są przez współistniejące obciążenia, takie jak nadciśnienie tętnicze, miażdżycza naczyń tętniczych i cukrzyca. Przewlekłe zmiany strukturalne i czynnościowe zwiększają podatność pobranych nerek na uszkodzenie związane z niedokrwiem i reperfuzją oraz przechowywaniem w niskich temperaturach [86]. Wyniki badań obserwacyjnych, jak również dane rejestrowe jednoznacznie wskazują, że wiek dawcy jest niezależnym czynnikiem rokowniczym przeżycia nerki przeszczepionej w dłuższym czasie [1, 74]. U biorców nerek od starszych dawców częściej obserwuje się opóźnione podjęcie funkcji greftu i ostre odrzucanie, co związane jest między innymi ze zwiększoną wrażliwością tych narządów na czynniki uszkadzające i ekspresją antygenów HLA i molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonnków naczyniowych. Dodatkowo wiele ośrodków przeszczepiających w coraz większym zakresie akceptuje dawców o tzw. rozszerzonych kryteriach (ang. *Extended Criteria Donor-ECD*). Grupa ta obejmuje dawców w wieku >60 lat oraz dawców w grupie wiekowej 50-59 lat z chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, udar mózgu jako przyczyna zgonu oraz obniżony wyjściowy klirens kreatyniny. Szczególną grupę dawców ECD stanowią dawcy po zatrzymaniu krążenia (ang. *Non Heart Beating Donor-NHBD*) [77]. Ta kategoria dawców nie jest w chwili obecnej akceptowana w Polsce. U biorców nerek od dawców ECD, częściej nawet niż w przypadku dawców starszych, spodziewać się należy wystąpienia DGF, a nawet braku podjęcia funkcji przez przeszczepioną nerkę. W niektórych ośrodkach wykonuje się tzw. biopsję zerową, która w przypadku dawców wysokiego ryzyka oceniana jest przed ostateczną decyzją o użyciu narządów do przeszczepienia; w przypadku stwierdzenia zaawansowanych zmian histopatologicznych nerek takich się nie przeszczepia. Nieliczne ośrodki w takich przypadkach decydują się na jednoczesne przeszczepienie dwóch nerek jednemu biorcy. Zabieg taki jest znacznie bardziej skomplikowany i niesie zwiększone ryzyko powikłań, głównie naczyniowych, jak zakrzepica tętnicza i żylna. Publikowane wyniki odległe są gorsze niż w przypadku przeszczepu pojedynczej nerki [15, 22].

Trzeba jednak podkreślić, że nawet w przypadku narządów pochodzących od dawców ECD niedawne publikacje wskazują na poprawę przeżycia biorców w porównaniu do pacjentów dializowanych pozostających na liście oczekujących. Przeżycie biorców jest jednocześnie porównywalne z grupą pacjentów poddanych „standardowej” terapii, obejmującą łącznie pacjentów pozostających na liście oczekujących (dializowanych) i biorców nerek od dawców nie-ECD. Korzyści te są najbardziej zaznaczone w

grupie pacjentów w wieku >40 lat i z cukrzycą, a także w Centrach Transplantacyjnych o najdłuższym okresie oczekiwania. Chociaż badanie to oparte jest na danych ze Stanów Zjednoczonych, sugerowany przez autorów algorytm pomocny w decyzji o akceptacji dawcy ECD przez biorcę, może być przydatny także w innych krajach [64].

Wiele programów transplantacyjnych, w tym także Eurotransplant, wprowadziło zasadę przeszczepiania nerek od starszych dawców dobranym wiekowo biorcom (Old to Old), rezygnując w wielu przypadkach z kryterium doboru immunologicznego, a zwracając większą uwagę na czas zimnego niedokrwienia. Wyniki takiego podejścia nie są zadowalające i sugeruje się zwrócenie większej uwagi na zgodność w układzie HLA, także w tej grupie pacjentów. Podejście takie zwiększa szanse na przeszczepienie dla biorców w starszym i podeszłym wieku, jednakże wymaga zaakceptowania prawdopodobnie gorszej czynności przeszczepu i skrócenia jego przeżycia [14, 66].

Dawca żywy

Jednym z kierunków działań pozwalających zwiększyć liczbę dawców, a także w znacznym stopniu ograniczyć wpływ niekorzystnych czynników związanych z jakością narządów pochodzących od dawców zmarłych jest przeszczepianie nerek od dawców żywych. Ten sposób leczenia ma długą historię, bowiem w pierwszym udanym przeszczepie nerki w 1954 roku dawcą był 23-letni brat bliźniak chorego [65]. Do chwili obecnej programy przeszczepień od żywych dawców stały się powszechne w wielu krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych i w niektórych programach transplantacyjnych dawcy żywi stanowią ponad 50% wszystkich dawców [26, 88]. Jednym z czynników pozwalających zwiększyć liczbę żywych dawców, było wprowadzenie w wielu ośrodkach pobrania metodą laparoskopową. Metoda ta zmniejsza nasilenie dolegliwości dawcy po pobraniu i istotnie skraca czas hospitalizacji i rekonwalescencji [19, 23]. Wyniki odległe przeszczepień od dawców żywych, zarówno w danych rejestrowych, jak również w obserwacjach prospektywnych są znacząco lepsze w porównaniu do przeszczepień od dawców zmarłych [97]. W wielu przypadkach przeszczepienie nerki od dawcy żywego pozwala na skrócenie czasu oczekiwania na przeszczep, a nawet na przeszczep wyprzedzający, bez potrzeby dializoterapii [13, 16, 59]. Podstawowe znaczenie dla rozwoju przeszczepień od żywych dawców ma ich bezpieczeństwo, stan zdrowia i funkcja nerek w odległej perspektywie czasowej. Opublikowane dane dotyczące dawców żywych wskazują, że ryzyko pogorszenia stanu zdrowia, zgonu lub wystąpienia przewlekłej choroby nerek jest bardzo niskie, pod warunkiem wnikliwej oceny stanu zdrowia dawcy w momencie kwalifikacji [30, 28, 44]. W ostatnim czasie w wielu ośrodkach transplantacyjnych akceptowani są także żywi dawcy obciążeni dodatkowymi schorzeniami, przede wszystkim nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Trzeba jednak pamiętać, że w przypadku tej grupy dawców brak jest dostatecznie długich okresów obserwacji pozwalających w

pełni oszacować ryzyko odległe [85]. Podobnie jak w przypadku dawców zmarłych obserwuje się wzrost wieku dawców żywych, co związane jest z częstszym występowaniem białkomoczu u biorców, gorszą czynnością nerki przeszczepionej po 1 roku oraz gorszym przeżyciem greftu w grupie biorców poniżej 50 roku życia [69]. Liczba przeszczepień od dawców żywych w Polsce jest niewielka, według danych Poltransplantu w 2010 roku było to 4,9% wszystkich przeszczepień nerek [7]. Różnica w liczbie dawców żywych pomiędzy naszym krajem, a innymi krajami europejskimi, czy Stanami Zjednoczonymi pokazuje istotny potencjał możliwości zwiększenia liczby dawców, a tym samym liczby przeszczepień. W opublikowanych ostatnio wynikach z naszego Ośrodka podsumowano program przeszczepień od żywych dawców rozpoczęty w 1999 roku. W tym okresie przeszczepy od żywych dawców stanowiły 3,3% wszystkich przeszczepień. Czas dializ przed przeszczepem był istotnie krótszy dla biorców nerek od żywych dawców, w 18% przypadków procedura została wykonana w trybie wyprzedzającym. Wyniki 5-letniej obserwacji wykazały bardzo dobrą funkcję greftu, nie zidentyfikowano istotnych zagrożeń dla dawców [9]. Przedstawione dane wskazują, że przeszczepienie od dawcy żywego pozwala na uzyskanie bardzo dobrych wyników odległych i uniknięcie wielu problemów związanych z jakością nerek pobranych do przeszczepienia od dawców zmarłych. Celowe jest więc podjęcie działań pozwalających na zwiększenie liczby dawców, zarówno spokrewnionych jak i niespokrewnionych.

Przeszczepienie nerki jako optymalna terapia nerkozastępcza u chorych w wieku starszym

Wraz ze wzrostem długości życia w większości regionów, w szczególności w krajach rozwiniętych, wzrasta liczba osób w wieku starszym, u których zgodnie z obowiązującymi wytycznymi zdiagnozowano Przewlekłą Chorobę Nerek (PChN). W większości rozpoznane takie stawiane jest na podstawie obniżonej wartości wyliczonego klirensu kreatyniny (eGFR) poniżej 60 ml/min i zdecydowana większość chorych klasyfikowana jest w stadium 1-3 PChN. Według niektórych publikacji liczba chorych z PChN, rozpoznana na podstawie wytycznych KDIGO, sięga 35% populacji w wieku > 65 lat. U większości tych osób, o ile nie zadziałają dodatkowe czynniki uszkadzające (zmiany naczyniowe, odwodnienie, badania z użyciem kontrastu) funkcja nerek pozostaje stabilna i progresja w kierunku zaawansowanych stadiów choroby nerek jest rzadka. Obserwacje te skłoniły niektórych nefrologów do sugestii, aby w grupie wiekowej >65 roku życia, a w szczególności u chorych powyżej 80 roku życia, zmodyfikować kryteria rozpoznawania PChN i nie ograniczać się jedynie do oceny eGFR w odniesieniu do wartości przyjętych dla populacji ogólnej. Autorzy ci proponują zwrócenie większej uwagi na to czy poziom funkcji nerek u danego chorego jest wystarczający do utrzymania homeostazy (tzn. czy nie występują następstwa pod postacią zaburzeń gospodarki wodno-sodowej, niedokrwie-

ność z niedoboru erytropoetyny lub wtórna nadczynność przytarczyc) oraz czy występują następstwa uszkodzenia nerek, z których najbardziej istotnym rokowniczo wydaje się występowanie białkomoczu. Przy takim podejściu rozpoznanie PChN zostanie w tej populacji ograniczone do pacjentów zagrożonych postępującą utratą funkcji nerek, którzy prawdopodobnie mogą odnieść korzyść z objęcia opieką specjalistyczną. Trzeba jednak pamiętać, że chorzy starsi (>65 r.ż., a w szczególności >80 r.ż.) charakteryzują się zmniejszeniem rezerwy nerkowej, co zwiększa ryzyko przedawkowania niektórych leków, jak również ostrego uszkodzenia nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego [32, 41, 45, 87, 96].

Pomimo wspomnianych problemów związanych z definicją i diagnozowaniem PChN u starszych osób, częstość występowania zaawansowanej choroby nerek, wymagającej leczenia nerkozastępczego wzrasta z wiekiem. Dane brytyjskie wskazują na znaczący wzrost zapadalności wraz z wiekiem; wynosiła ona 150 pmp w grupie wiekowej 45-64 lat i 325 pmp wśród chorych >65 r.ż.). Podobna tendencja obserwowana jest w innych krajach europejskich i Stanach Zjednoczonych. Także w Polsce liczba pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. rozpoczynających leczenie nerkozastępcze, jak również wśród chorych pozostających na dializie znacząco wzrosła w ostatnich latach i należy sądzić, że tendencja ta będzie się utrzymywała [5, 25, 80, 88].

Ponieważ przeszczepienie nerki oferuje istotne korzyści dla chorych (zmniejszenie chorobowości i śmiertelności) w porównaniu do dializoterapii w ogólnej populacji chorych dializowanych, w świetle przytoczonych danych epidemiologicznych, należy ocenić czy i jakie korzyści odnoszą starsi chorzy po transplantacji. We wcześniejszych publikacjach oceniających przeżycie chorych po przeszczepie w stosunku do kandydatów do przeszczepu, pozostających na liście oczekujących, liczba chorych z tej grupy wiekowej była niewielka [98]. W opublikowanej ostatnio pracy Rao i wsp. opartej o rejestr OPTN/SRRTR ze Stanów Zjednoczonych autorzy wykazali wśród chorych w wieku > 70 lat istotnie mniejszą śmiertelność po przeszczepie w stosunku do chorych pozostających na dializie. Co więcej szacowane wydłużenie przeżycia w grupie przeszczepionych pacjentów w wieku >75 lat wyniosło 4 lata [76]. Podobne dane opublikowali Oniscu i wsp. w populacji chorych > 60 roku życia. Chociaż śmiertelność w pierwszych 30 dniach była wyższa w grupie chorych przeszczepionych, to w okresie 30-365 dnia, a szczególnie powyżej 1 roku była istotnie niższa w porównaniu do chorych pozostających na dializie [71]. Podobne dane dotyczą także populacji Australii [46]. W przeciwieństwie do powyższych danych niedawno opublikowana analiza Veroux i wsp. z Włoch wskazuje na gorsze przeżycie przeszczepionych chorych powyżej 65 r.ż. w 3 letniej obserwacji w porównaniu do pozostających na dializie. Najgorsze wyniki dotyczące przeżycia pacjentów i nerek zaobserwowano u biorców, dla których dawcą była osoba w wieku >65 lat [91]. Obserwowane różnice częściowo mogą wynikać z faktu, że śmiertelność wśród chorych na

liście oczekujących w ośrodkach europejskich jest niższa niż w Stanach Zjednoczonych, a jednocześnie w Europie w większym stopniu akceptowani są biorcy o rozszerzonych kryteriach. Drugim ważnym elementem oceny wyników przeszczepiania w wieku starszym jest czas przeżycia greftu i przyczyny jego utraty. Zależne jest ono od wielu czynników, zarówno po stronie biorcy, jak i dawcy. Dostępne dane wskazują na gorsze przeżycie przeszczepionych nerek w populacji starszych biorców w porównaniu do grupy o niższym wieku, jednakże przyczyny utraty przeszczepów w tych dwóch grupach są odmienne. Wśród starszych biorców dominuje zgon z funkcjonującym przeszczepem (głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i infekcji), wśród młodszych przyczyny immunologiczne (ostre odrzucanie, nawrót glomerulopatii i glomerulopatia *de novo*, niestosowanie się do zaleceń itp.). Jeżeli z analizy przeżycia greftu wyeliminuje się pacjentów, którzy zmarli z funkcjonującą nerką, przeżycia greftu w grupie starszych biorców stają się porównywalne z młodszymi. Tłumaczone jest to częściowo mniejszą reaktywnością układu immunologicznego związaną z procesem starzenia i mniejszą częstością odrzucania. Wyjątkiem są przeszczepy pochodzące od starszych dawców o rozszerzonych kryteriach, przeszczepiane w programach Old to Old np. w systemie Eurotransplant [14, 49, 61, 63, 72, 99].

Na podstawie przedstawionych danych odnoszących się zarówno do wydłużenia przeżycia biorców, jak i zadowalających wyników przeżycia przeszczepów w większości publikacji, a także obserwowaną poprawę jakości życia pacjentów w starszym wieku po przeszczepie, chorzy ci w coraz większym stopniu akceptowani są na listy oczekujących w większych programach transplantacyjnych. W Stanach Zjednoczonych na przestrzeni dekady 1998-2008 liczba oczekujących w wieku >65 lat podwoiła się, podobnie jak liczba przeszczepionych biorców. Również dane Poltransplantu i rejestrów europejskich wskazują na szybko rosnącą liczbę zgłoszonych pacjentów w tej grupie wiekowej [2, 97]. Analiza dostępu starszych pacjentów z zaawansowaną PChN do transplantacji wykazuje, że jest ona znacznie gorsza niż w młodszych grupach wiekowych. Co ciekawe dla wielu ze starszych pacjentów możliwe jest zidentyfikowanie odpowiedniego dawcy żywego, tym bardziej że coraz częściej akceptowani są dawcy żywi w wieku powyżej 55 lat [36, 52].

Osobnym problemem pozostaje wybór leczenia immunosupresyjnego u starszych biorców. Wcześniejsze publikacje wskazywały na mniejszą częstość ostrego odrzucania w tej grupie pacjentów, jednakże różnice te uległy zmniejszeniu w ostatnich latach. Co więcej, wystąpienie epizodów odrzucania wydaje się mieć istotny wpływ na wyniki odległe, w większym stopniu niż u młodszych biorców. Szczególnie istotne jest to także w przypadku wzrastającego wieku dawców. Na podstawie obecnego stanu wiedzy należy stwierdzić, że dla większości biorców w wieku >65 roku życia podstawowym schematem immunosupresji pozostaje terapia trójlekowa, uzupełniona w zależności od preferencji ośrodka o indukację przeciwcia-

łami mono- lub poliklonalnymi, przy czym profil działań niepożądanych wskazuje na większe bezpieczeństwo tych pierwszych w tej grupie chorych. Ze względu na ryzyko powikłań, takich jak cukrzyca potransplantacyjna oraz potencjalna nefrotoksyczność prowadzone są próby zastosowania protokołów immunosupresyjnych z eliminacją lub ograniczeniem inhibitorów kalcyneuryny i opublikowane wyniki są zachęcające. Decyzja o wyborze immunosupresji musi uwzględniać stopień ryzyka wystąpienia dwóch najczęstszych następstw leczenia u starszych biorców: infekcji i chorób nowotworowych. Mimo, że stosowanie Sirolimusu i Ewerolimusu zmniejsza ryzyko nowotworów u chorych po przeszczepie, brak jest dostatecznych danych w odniesieniu do stosowania tych leków u biorców w wieku starszym i podeszłym. W każdym przypadku decyzja o leczeniu immunosupresyjnym i formie indukcji musi uwzględniać indywidualne czynniki ryzyka występujące u biorcy, jego stan immunizacji oraz wiek dawcy i jakość przeszczepianego narządu. Zagadnienia dotyczące immunosupresji w wieku starszym i możliwych interakcji lekowych i farmakologii leków immunosupresyjnych zostały szczegółowo omówione w niedawnych publikacjach [12, 53].

W każdym przypadku chory w wieku starszym i podeszłym, w zaawansowanym stadium PChN, kwalifikowany do leczenia nerkozastępczego powinien być rozważany jako potencjalny biorca nerki. Dane z piśmiennictwa wskazują, że obecnie dostęp tej grupy chorych do transplantacji jest niedostateczny. Wynika to częściowo z konieczności bardzo wnikliwego procesu kwalifikacji, uwzględniającego występujące u danego chorego choroby współistniejące i powikłania, w szczególności choroby układu sercowo-naczyniowego i wywiad chorób nowotworowych, a także stan psychiczny, rodzinny, możliwość współpracy z chorym i jego otoczeniem. Wydaje się jednak, że przy uwzględnieniu starannego procesu kwalifikacyjnego, przeszczepianie nerek u coraz starszych chorych może być optymalnym sposobem leczenia [29].

W opublikowanym podsumowaniu doświadczeń własnych uwzględniono 44 chorych w wieku 60-72 lata, przeszczepionych w okresie 2000-2005. Analizowano tylko takie przeszczepienia, w których biorcą drugiej nerki pochodzącej od tego samego dawcy był pacjent <60 roku życia (średnio 40±12 lat). Podejście takie eliminuje wpływ czynników zależnych od dawcy na wyniki przeszczepienia. Podobnie do danych z piśmiennictwa, najczęstsze powikłania w grupie starszych biorców dotyczyły układu sercowo-naczyniowego, a zgon z funkcjonującą nerką był najczęstszą przyczyną utraty greftu. Nie stwierdzono istotnych różnic w rocznym przeżyciu pacjentów i przeszczepów, także po odrzuceniu zgonów w obu grupach chorych. Wyniki te potwierdzają możliwość uzyskania zadowalających krótkoterminowych wyników w przeszczepianiu starszych biorców, pod warunkiem odpowiedniej kwalifikacji i leczenia powikłań sercowo-naczyniowych przed przeszczepieniem [18].

Optymalizacja leczenia immunosupresyjnego:

Sukces w transplantacji nerek jest nierozzerwalnie związany z odpowiednim leczeniem immunosupresyjnym. W początkowym okresie historii transplantacji brak odpowiednio silnych leków hamujących odpowiedź immunologiczną na przeszczepiony narząd skutkowało bardzo wysoką częstością ostrego odrzucania i utraty przeszczepów w pierwszym roku po transplantacji. Dopiero wprowadzenie do leczenia nowej grupy leków, inhibitorów kalcyneuryny (ang. *calcineurin inhibitors*-CNI)- początkowo cyklosporyny, a następnie takrolimusu, pozwoliło na znaczącą redukcję częstości odrzucania i uzyskanie satysfakcjonującego przeżycia przeszczepionych nerek i pacjentów. Skuteczność tej grupy leków została potwierdzona w licznych randomizowanych badaniach klinicznych, a także w danych rejestrowych [59]. Kolejna istotna zmiana w leczeniu immunosupresyjnym stała się faktem w latach 90. wraz z wprowadzeniem do szerokiego stosowania pochodnych kwasu mykofenolowego-MPA (mykofenolanu mofetilu i mykofenolanu sodu), które, stosowane razem z CNI wpłynęły na dalszą redukcję częstości epizodów ostrego odrzucania (do wartości nawet < 10% w niektórych badaniach oceniających leczenie skojarzone takrolimusem i MPA) [51, 81]. W chwili obecnej pochodne MPA praktycznie całkowicie wyparły wcześniej stosowaną azatioprynę z leczenia chorych po przeszczepie narządów unaczynionych. Dodatkowo na coraz większą skalę stosowane jest tzw. leczenie indukcyjne, przy użyciu przeciwciał poliklonalnych lub monoklonalnych. Przeciwciała poliklonalne (ATG, Thymoglobulina) wpływają na zmniejszenie liczby limfocytów (głównie limfocytów T) i zmniejszają ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania, szczególnie w grupach chorych podwyższonego ryzyka immunologicznego (wcześniejsza immunizacja, drugi i kolejne przeszczepy). Wprowadzone do leczenia później przeciwciała monoklonalne (daklizumab i basiliximab) są skierowane przeciwko receptorom dla interleukiny 2 (IL-2) na aktywowanych limfocytach T. Ich działanie jest bardziej wybiórcze, a obserwowane skutki uboczne, takie jak infekcje czy, w dłuższym okresie obserwacji, choroby nowotworowe występują z mniejszą częstością niż w przypadku przeciwciał poliklonalnych [6]. Od ponad 20 lat tzw. trójlekowe schematy immunosupresji (CNI + MPA + steroidy), uzupełnione w wielu przypadkach o leczenie indukcyjne stanowią podstawę leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie nerki. Leczenie to pozwoliło osiągnąć bardzo dobre krótko- i długoterminowe efekty przeszczepiania, chociaż w ostatnim czasie pojawiają się wątpliwości, czy osiągnięty postęp w zakresie wydłużenia czasu przeżycia przeszczepu jest satysfakcjonujący. Dostępne dane rejestrowe wskazują jednak na stałą poprawę uzyskiwanych wyników, chociaż zmiany te nie są spektakularne. Trzeba jednak pamiętać, że w okresie ostatnich dwóch dekad nastąpiły głębokie zmiany demograficzne w populacji kandydatów oczekujących na przeszczep, o czym wspomniano już wcześniej. Znacząco też zmienił się profil dawców

(wzrost wieku, zmiana przyczyn zgonu, dawcy ECD), co także omówiono we wcześniejszej części artykułu. Uzyskiwany w tym kontekście postęp w długości przeżycia przeszczepów nerek należy więc uznać za znaczące osiągnięcie [54].

Jednym z najważniejszych mechanizmów pogarszających długoterminowo funkcję przeszczepionej nerki jest proces przewlekłego uszkodzenia przeszczepu, określany początkowo mianem przewlekłej nefropatii przeszczepu (ang. *chronic allograft nephropathy-CAN*), potem włóknieniem śródmiąższowym i zanikiem cewek (ang. *interstitial fibrosis/tubular atrophy-IF/TA*), a ostatnio znany jako przewlekłe uszkodzenie nerki przeszczepionej (ang. *chronic allograft dysfunction-CAD*). Jest to niespecyficzny proces prowadzący do stopniowej utraty funkcji przeszczepionej nerki, wyrażającej się stopniową utratą czynnych nefronów i spadkiem GFR. Uważa się obecnie, że jest on wynikiem wypadkowej działania różnych czynników uszkadzających, zarówno immunologicznych, jak i nieimmunologicznych. Wśród tych pierwszych wymienić należy ostre i podkliniczne odrzucanie, występowanie przeciwciał specyficznych dla antygenów dawcy (*DSA-donor specific antibodies*) u biorcy przed przeszczepieniem lub pojawiających się de novo po przeszczepie, proces zapalny w nerce przeszczepionej i epizody późnego ostrego odrzucania związane często z niedostateczną immunosupresją, która spowodowana może być nadmiernym obniżeniem dawek leków lub wynika z nie stosowania się pacjentów do zaleceń (ang. *non compliance*) [38].

Wśród przyczyn nieimmunologicznych oprócz tych samych czynników, które odgrywają rolę w progresji uszkodzenia nerek własnych, jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe czy palenie tytoniu, ważną rolę przypisywana jest toksyczności leków immunosupresyjnych, głównie inhibitorów kalcyneuryny. Już w latach 70. ubiegłego wieku opisano ostre uszkodzenie nerek po zastosowaniu cyklosporyny, zależne głównie od zmian hemodynamicznych. Podobnie, choć mniej nasilone zaburzenia (głównie obkurczenie naczyń) opisano w przypadku takrolimusu. Wydaje się, że te ostre zmiany są, przynajmniej częściowo, odwracalne. Przewlekłą nefrotoksyczność cyklosporyny opisano po raz pierwszy wśród biorców przeszczepów innych narządów niż nerka, a w późniejszym okresie wiele publikacji wskazywało na ten właśnie mechanizm, jako główną przyczynę przewlekłego uszkodzenia przeszczepionych nerek [3, 10].

W ostatnim czasie pojawiły się sugestie, że chociaż ostre objawy nefrotoksyczności CNI są bezsporne, to znaczenie tego mechanizmu w długim okresie nie zostało jednoznacznie dowiedzione [31, 57]. Nie bez znaczenia jest też wpływ cyklosporyny na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, głównie nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i gospodarkę węglowodanową. Dane eksperymentalne i wyniki badań klinicznych, także analizy niektórych rejestrów wskazują na mniejszą toksyczność takrolimusu w porównaniu z cyklosporyną. Lek ten w mniejszym stopniu wpływa na podniesienie ciśnienia tętniczego i zaburzenia lipidowe, związany jest jednak z większą często-

ścią nieprawidłowej tolerancji węglowodanów i cukrzycy [95]. Opublikowane dane dotyczące zamiany cyklosporyny na takrolimus, dokonywanej głównie w grupach chorych z pogarszającą się czynnością przeszczepionych nerek sugerują poprawę czynności graftu i korzystne zmiany w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Także nasze własne roczne obserwacje grupy 21 pacjentów z pogorszeniem czynności przeszczepu, u których dokonano zmiany leczenia z cyklosporyny na takrolimus wskazywało na korzystny efekt takiej zmiany na stabilizację funkcji graftu i poprawę kontroli ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych [8]. W pracach z dostatecznie długim okresem obserwacji po konwersji leczenia immunosupresyjnego nie stwierdzono jednak istotnych zmian w przeżyciu przeszczepu. Także opublikowane dane rejestrowe nie wykazały istotnych różnic w długości przeżycia pacjentów i przeszczepionych nerek pomiędzy dwoma inhibitorami kalcyneuryny [47, 73].

W związku z powszechnie akceptowanym poglądem, że długoterminowe stosowanie CNI przyczynia się do pogorszenia funkcji przeszczepu wskutek nefrotoksyczności tej klasy leków, podejmowano próby zastosowania leczenia immunosupresyjnego z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny. Wyniki wczesnych badań, w których stosowano steroidy i azatioprynę nie były zachęcające. Także późniejsze badania, w których jako leczenie podtrzymujące, po odstawieniu CNI oparte było na MMF i steroidach, wykazywały wyraźnie gorsze przeżycie przeszczepu w porównaniu do kontynuacji CNI. Jednym z powodów był wzrost częstości ostrego odrzucania po odstawieniu CNI. Podobne badania oparte na inhibitorach mTOR (sirolimus), wykazały znacznie wyższą częstość ostrego odrzucania, a wyniki 12 i 24-miesięcznej obserwacji nie wykazały istotnych różnic w przeżyciu przeszczepu, mimo numerycznie wyższych wartości GFR [4, 33, 55]. W badaniu SYMPHONY w grupie pacjentów leczonych indukacją daklizumabem, MMF i sirolimusem obserwowano gorsze wyniki w porównaniu z pacjentami otrzymującymi cyklosporynę, a w szczególności niskie dawki takrolimusu [21]. Także wyniki retrospektywnej analizy danych rejestrowych wskazują na gorsze wyniki w grupach pacjentów leczonych rapamycyną i MMF, w porównaniu do otrzymujących CNI w skojarzeniu z MMF. Z drugiej strony wyniki niektórych prospektywnych badań oceniających efekt wczesnej konwersji (3-6 miesięcy od przeszczepienia) z leczenia CNI na ewerolimus lub sirolimus wykazują lepszą funkcję przeszczepu ocenianą przy pomocy wyliczonego lub mierzonego klirensu kreatyniny. W badaniach tych nie obserwowano jednak istotnie lepszego przeżycia pacjentów lub przeszczepów, a okresy obserwacji były stosunkowo krótkie [39, 70]. Można więc stwierdzić, że w chwili obecnej leczenie immunosupresyjne z wyłączeniem CNI nie ma dostatecznie udokumentowanej przewagi nad standardowymi protokołami immunosupresji, na co wskazuje także opublikowana niedawno meta-analiza [81].

Nie należy jednak zapominać o nowych lekach immunosupresyjnych, które znajdują się w trakcie badań klinicznych. Należy do nich belatacept, selektywny bloker sygnału

costymulacji. Opublikowane ostatnio wyniki 3-letniej obserwacji pacjentów w badaniach BENEFIT i BENEFIT-EXT wskazują na znacząco lepszą funkcję przeszczepionych nerek w grupach leczonych różnymi dawkami belataceptu w porównaniu do leczonych cyklosporyną, przy podobnym przeżyciu pacjentów z funkcjonującym przeszczepem. Wśród chorych leczonych belataceptem obserwowano wyższą częstość choroby limfoproliferacyjnej (*Post Transplant Lymphoproliferative Disorder-PTLD*); dotyczyło to wyłącznie chorych, u których w chwili przeszczepu nie wykrywano przeciwciał anti-EBV. Być może taki sposób leczenia pozwoli wyeliminować CNI w wybranych grupach pacjentów po przeszczepieniu nerki i wpłynąć na poprawę odległych wyników, wymaga to jednak dalszych badań [90, 92].

Wyniki wstępnych badań innych nowych leków i przeciwciał wydają się obiecujące, jednak ich zastosowanie w praktyce klinicznej wymaga przeprowadzenia odpowiednio liczebnych i dobrze zaprojektowanych badań klinicznych [94].

Aspekty ekonomiczne - stosowanie generycznych leków immunosupresyjnych

Jak już wspomniano wcześniej w tym artykule, przeszczepianie nerek stanowi najlepszą, z punktu widzenia korzyści dla pacjenta, metodę leczenia nerkozastępczego. Jednocześnie ten sposób leczenia pozwala na oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej, gdyż koszty opieki nad chorym po przeszczepie są o ponad 50% niższe, w porównaniu do leczenia hemodializami, czy też dializą otrzewnową. Najważniejszym składnikiem kosztów leczenia chorego po przeszczepieniu nerki są koszty refundacji leków immunosupresyjnych, które chorzy ci muszą przyjmować długoterminowo. W wyniku wygaśnięcia w ostatnich latach szeregu patentów, chroniących oryginalne leki immunosupresyjne, na rynku pojawiają się kolejne preparaty generyczne, początkowo cyklosporyny, później także takrolimusu, a ostatnio mykofenolanu mofetilu. Wprowadzenie leków generycznych pozwala na znaczne ograniczenie kosztów leczenia immunosupresyjnego ponoszonych przez płatników; w wielu krajach systemy ubezpieczeniowe wymuszają stosowanie leków generycznych w miejsce oryginalnych, właśnie ze względu na spodziewane oszczędności.

Najważniejsze leki immunosupresyjne, przede wszystkim CNI, a w mniejszym stopniu także mykofenolany, należą do leków o tzw. wąskim zakresie terapeutycznym (*narrow therapeutic index drugs-NTIDs*) i wymagają ścisłego monitorowania poziomów. Zastępowanie tych leków preparatami generycznymi wzbudza kontrowersje w środowisku transplantologów i rodzi obawy o odległe wyniki przeszczepiania nerek. Z tego powodu pojawiły się ostatnio wytyczne towarzystw naukowych odnoszące się do procesu zamiany preparatów oryginalnych NTID na generyki [89]. Co prawda ostatnie wytyczne FDA i EMA zastrzyły kryteria biorównoważności dla leków z grupy NTID, do których należą przede wszystkim

kim inhibitory kalcyneuryny, jednak niektóre leki generyczne zostały zarejestrowane przed tą zmianą kryteriów. Ponadto trzeba pamiętać, że do rejestracji wystarczy wykazanie biorównoważności leku generycznego i preparatu oryginalnego w grupach zdrowych ochotników, co nie jest jednoznaczne z uzyskiwaniem podobnych wyników w grupach chorych po przeszczepieniu nerek, zarówno jeżeli chodzi o poziomy leków, jak też twarde punkty końcowe, jak przeżycie pacjentów i ich przeszczepów [42].

Dlatego ważne jest prowadzenie obserwacji klinicznych dotyczących stosowania generycznych leków immunosupresyjnych w leczeniu pacjentów po przeszczepieniu.

Pierwsze opublikowane obserwacje dotyczące porównania różnych preparatów cyklosporyny z oryginalnym preparatem (Neoral) u stabilnych biorców przeszczepu nerki, a następnie również pacjentów przeszczepionych *de novo*. Wyniki tych obserwacji wskazywały na konieczność modyfikacji dawek u znacznej części chorych, jednak nie wykazano istotnego wpływu zmiany preparatu na wyniki leczenia lub występowania reakcji niepożądanych [43, 75, 93]. Także wyniki przeprowadzonego w Polsce badania wielośrodkowego nowej, generycznej postaci cyklosporyny wskazują na porównywalne z lekiem oryginalnym wyniki leczenia (jeżeli chodzi o częstość ostrego odrzucenia, przeżycie pacjentów i przeszczepów oraz profil działań niepożądanych) [20].

Znacznie mniej obserwacji dotyczy stosowania generycznych preparatów takrolimusu. Wcześniejsze badania prowadzone były w większości w krajach rozwijających się i dotyczyły niewielkich grup pacjentów [40, 68]. Ostatnio opublikowane wyniki badania *Momper* i wsp. u 103 stabilnych pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub nerki wskazują na dużą zmienność uzyskiwanych poziomów takrolimusu po konwersji na lek generyczny. Co prawda nie obserwowano incydentów ostrego odrzucenia, ale autorzy zwracają uwagę na konieczność ścisłego monitorowania poziomów leku w trakcie konwersji, gdyż średni spadek poziomów leków wynosił 1.98 ng/mL i 0.87 ng/mL odpowiednio u chorych po przeszczepie wątroby i nerki [67]. McDevitt i wsp. opublikowali podobne wyniki obserwacji wielośrodkowej; w tym przypadku różnice poziomów były mniejsze, jednak 21% pacjentów wymagało modyfikacji dawek [58].

Nieliczne publikacje dotyczą leczenia generycznymi preparatami pochodnych kwasu mykofenolowego. Wstępne publikacje odnosiły się do stosowania generyków mykofenolanu mofetilu u zdrowych ochotników. Nasze własne wyniki porównujące stosowanie leku oryginalnego (Cell Cept) i generycznego (Myfenax) w dwóch grupach chorych, którzy otrzymali nerki od tego samego dawcy (*paired kidney analysis*) wykazały brak istotnych różnic w zakresie częstości odrzucenia, opóźnionej funkcji przeszczepu lub przeżycia pacjentów w ciągu 6-cio miesięcznej obserwacji [79].

Przedstawione powyżej dane wskazują na możliwość bezpiecznego stosowania generycznych preparatów leków immunosupresyjnych u chorych po przeszczepie nerki, niezbędne jest jednak ścisłe monitorowanie pacjentów i poziomów leków we krwi,

właściwa edukacja chorych i współpraca z farmaceutami wydającymi leki chorym, aby uniknąć niekontrolowanej zamiany preparatów oryginalnych i różnych postaci leków generycznych [24].

Podsumowanie

Liczba przeszczepień nerek, tak w Polsce jak i w innych regionach, jest wciąż niewystarczająca, co spowodowane jest rosnącą liczbą chorych z PChN, leczonych zachowawczo i dializowanych. Także uzyskiwane czasy przeżycia przeszczepionych nerek nie poprawiają się znacząco w ostatnich latach. Prowadzi to do wydłużania listy oczekujących na przeszczep i czasu oczekiwania. Zwrócenie uwagi na niektóre problemy związane z leczeniem chorych przeszczepianiem nerek może przynieść korzystne zmiany. Zwiększenie liczby przeszczepień wyprzedzających, które zapewniają najlepsze wyniki odległe dla biorców, może przyczynić się do uzyskania poprawy w zakresie czasu przeżycia przeszczepionych narządów i opóźnić rozwój przewlekłych zmian w przeszczepionych narządach. Pomocne może być skuteczniejsze pozyskiwanie żywych dawców; przeszczepianie narządów od takich dawców nie tylko pozwala na przeszczepy wyprzedzające, ale zapewnia narządy znacznie lepszej jakości, w porównaniu do dawców zmarłych. Ponieważ w ostatnim czasie znacząco zwiększył się wiek chorych leczonych nerkozastępczo, zapewnienie także tej grupie chorych dostępu do transplantacji może poprawić ich przeżycie i jakość życia. Bardzo duże znaczenie ma dobór optymalnego sposobu leczenia immunosupresyjnego z wykorzystaniem schematów o najwyższej skuteczności przy jednocześnie jak najmniejszej toksyczności. Odpowiedni dobór inhibitora kalcyneuryny, stosowanie leczenia indukcyjnego, wczesna rezygnacja z leczenia podtrzymującego inhibitorem kalcyneuryny z użyciem inhibitorów mTOR, a także wprowadzenie nowych leków, takich jak Belatacept, może przyczynić się do ograniczenia rozwoju przewlekłych zmian w nerce przeszczepionej, a tym samym poprawę odległych wyników. Nie bez znaczenia pozostają też aspekty ekonomiczne. Wprowadzenie kosztów leczenia chorego z przeszczepioną nerką są znacząco niższe od tych ponoszonych na dializoterapię, to koszt refundacji leków immunosupresyjnych stanowi istotne obciążenie dla płatników. Generyczne leki immunosupresyjne wprowadzone do leczenia w ostatnich latach przyczyniają się do redukcji kosztów, co może stanowić przyczynek do zwiększenia budżetu programów transplantacyjnych i objęcia takim leczeniem większej grupy chorych. Należy jednak pamiętać, że leki te muszą spełniać kryteria biorównoważności i zmiana preparatów oryginalnych na generyczne musi być przeprowadzona pod nadzorem lekarza specjalisty.

Piśmiennictwo

1. Basar H., Soran A., Shapiro R. et al.: Renal transplantation in recipients over the age of 60: the impact of donor age. *Transplantation* 1999, 67, 1191.
2. Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji Poltransplant. 2012, 1, 20.

3. Bloom R.D., Reese P.P.: Chronic kidney disease after nonrenal solid-organ transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 18(12), 3031.
4. Büchler M., Caillard S., Barbier S. et al.: Sirolimus versus cyclosporine in kidney recipients receiving thymoglobulin R, mycophenolate mofetil and a 6-month course of steroids. *Am. J. Transplant.* 2007; 7, 2522.
5. Byrne C., Ford D., Gilg J., Ansell D., Feehally J.: UK ESRD Incident rates in 2008: national and centre-specific analyses. *UK Renal Registry 12th Annual Report, 2009*, Bristol, UK Renal Registry.
6. Cai J., Terasaki P.L.: Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation* 2010, 90, 1511.
7. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do spraw Transplantacji "Poltransplant". *Biuletyn Informacyjny*. 2011, 1, 19.
8. Chamienia A., Biedunkiewicz B., Król E. et al.: One-year observation of kidney allograft recipients converted from cyclosporine microemulsion to tacrolimus. *Transplant. Proc.* 2006, 38, 81.
9. Chamienia A., Dębska-Słizień A., Rutkowski B. et al.: 11-Year Single-Center Experience in Living-Donor Kidney Transplantation in Poland. *Transplant. Proc.* 2011, 43, 2911.
10. Chapman J.R. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 693.
11. Cooper B.A., Branley P., Bulfone L. et al.: A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N. Engl. J. Med.* 2010, 363, 609.
12. Danovitch G.M., Gill J., Bunnapradist S.: Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007, 84, 285.
13. Davis C.L.: Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010, 19, 592.
14. de Fijter J.W.: An old virtue to improve senior programs. *Transplant. Int.* 2009, 22, 259.
15. De Serres S.A., Caumartin Y., Noël R. et al.: Dual-kidney transplants as an alternative for very marginal donors: long-term follow-up in 63 patients. *Transplantation* 2010, 90, 1125.
16. Dębska-Słizień A., Wołyniec W., Chamienia A. et al.: A single center experience in preemptive kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2006, 38, 49.
17. Dębska-Słizień A., Jankowska M.M., Wołyniec W. et al.: A single-center experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation*. 2007, 83, 1188.
18. Dębska-Słizień A., Bzoma B., Rutkowski B.: Adult pre-emptive kidney transplantation: a paired kidney analysis. *Transpl. Int.* 2011, 24, e59.
19. Dols L.F.C., Kok N.F.M., Ijzermans J.N.M.: Live donor nephrectomy: a review of evidence for surgical techniques. *Transpl. Int.* 2010, 23, 121.
20. Durlik M., Paczek L., Rutkowski B. et al.: The efficacy and safety of ciclosporin (Equoral®) capsules after renal transplantation: A multicentre, open-label, phase IV clinical trial. *Ann. Transplant.* 2010, 15, 51.
21. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al.: ELITE-Symphony study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2562.
22. Ekser B., Furian L., Broggiato A., Silvestre C. et al.: Technical aspects of unilateral dual kidney transplantation from expanded criteria donors: experience of 100 patients. *Am. J. Transplant.* 2010, 10, 2000.
23. Eng M.: The role of laparoscopic donor nephrectomy in renal transplantation. *Am. Surg.* 2010, 76, 349.
24. Ensor C.R., Trofe-Clark J. et al.: Generic maintenance immunosuppression in solid organ transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2011, 31, 1111.
25. ERA-EDTA Registry: Annual report 2005: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, 2005.
26. Eurotransplant International Foundation Annual Report, 2009.
27. Fissell R.B., Srinivas T., Fatica R. et al.: Preemptive

- renal transplant candidate survival, access to care, and renal function at listing. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 3321.
28. **Foley R.N., Ibrahim H.N.:** Long-term outcomes of kidney donors. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010, 19, 129.
 29. **Friedman A.L.:** Cautious renal transplantation for the elderly is realistic. *Nephron Clin. Pract.* 2011, 119 (Suppl. 1), c14.
 30. **Gai M., Giunti S., Lanfranco G., Segoloni G.P.:** Potential risks of living kidney donation-a review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007, 22, 3122.
 31. **Gaston R.S.:** Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity: reflections on an evolving paradigm. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 2029.
 32. **Glasscock R.J., Oreopoulos D.G.:** Aging and chronic kidney disease. *Nephron Clin. Pract.* 2011, 119 (Suppl. 1), c1.
 33. **Glotz D., Charpentier B., Abramovicz D. et al.:** Thymoglobulin induction and sirolimus versus tacrolimus in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2010, 89, 1511.
 34. **Goldfarb-Rumyantzev A., Hurdle J.F., Scandling J. et al.:** Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005, 20, 167.
 35. **Goldfarb-Rumyantzev A.S., Hurdle J.F., Baird B.C. et al.:** The role of pre-emptive re-transplant in graft and recipient outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006, 21, 1355.
 36. **Grams M.E., Kucirka L.M., Hanrahan C.F. et al.:** Candidacy for kidney transplantation of older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012, 60, 1.
 37. **Grams M.E., Massie A.B., Coresh J., Segev D.L.:** Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 22, 1615.
 38. **Grinyó J.M., Bestard O., Torras J., Cruzado J.M.:** Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney. Int. Suppl.* 2010, 119, S66.
 39. **Guba M., Pratschke J., Hugo C. et al.:** SMART-Study Group. Early conversion to a sirolimus-based, calcineurin-inhibitor-free immunosuppression in the SMART trial: observational results at 24 and 36 months after transplantation. *Transpl. Int.* 2012, 25, 416.
 40. **Guleria S., Kamboj M., Chatterjee A. et al.:** Generic tacrolimus (Pan Graf) in renal transplantation: an experience of 155 recipients in India. *Transplant. Proc.* 2008, 40, 2237.
 41. **Hallan I.S., Orth S.R.:** The conundrum of chronic kidney disease classification and end-stage renal risk prediction in the elderly - what is the right approach? *Nephron Clin. Pract.* 2010, 116, c307.
 42. **Harrison J.J., Schiff J.R., Coursol C.J. et al.:** Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation* 2012, 93, 657.
 43. **Hibberd A.D., Trevillian P.R., Roger S.D. et al.:** Assessment of the bioequivalence of a generic cyclosporine A by a randomized controlled trial in stable renal recipients. *Transplantation* 2006, 81, 711.
 44. **Ibrahim H.N., Foley R., Tan L. et al.:** Long-term consequences of kidney donation. *N. Engl. J. Med.* 2009, 360, 459.
 45. **James M.T., Hemmelgarn B.R., Tonelli M.:** Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet* 2010, 375, 1296.
 46. **Johnson D.W., Herzig K., Purdie D. et al.:** A comparison of the effects of dialysis and renal transplantation on the survival of older uremic patients. *Transplantation* 2000, 69, 794.
 47. **Kaplan B., Schold J.D., Meier-Kriesche H.U.:** Long-term graft survival with neoral and tacrolimus: a paired kidney analysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, 14, 2980.
 48. **Keith D.S., Cantarovich M., Paraskevas S., Tchervenkov J.:** Duration of dialysis pre-transplantation is an important risk factor for delayed recovery of renal function following deceased donor kidney transplantation. *Transpl. Int.* 2008, 21, 126.
 49. **Keith D.S., Cantarovich M., Paraskevas S., Tchervenkov J.:** Recipient age and risk of chronic allograft nephropathy in primary deceased donor kidney transplant. *Transpl. Int.* 2006, 19, 649.
 50. **Kessler M., Ladriere M., Giral M. et al.:** Does pre-emptive kidney transplantation for a deceased donor improve outcomes? Results from a French transplant network. *Transpl. Int.* 2011, 24, 266.
 51. **Knight S.R., Russell N.K., Barcena L., Morris P.J.:** Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009, 87, 785.
 52. **Knoll G.A.:** Is kidney transplantation for everyone? The example of the older dialysis patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 2040.
 53. **Kuypers D.R.:** Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. *Drugs Aging* 2009, 26, 715.
 54. **Lamb K.E., Lodhi S., Meier-Kriesche H.U.:** Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 450.
 55. **Larson T.S., Dean P.G., Stegall M.D. et al.:** Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: A randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 514.
 56. **Liberek T., Warzocha A., Galgowska J. et al.:** When to initiate dialysis-is early start always better? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011, 26, 2087.
 57. **Matas A.J.:** Chronic progressive calcineurin nephrotoxicity: an overstated concept. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 687.
 58. **McDevitt-Potter L.M., Sadaka B., Tichy E.M. et al.:** A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation* 2011, 92, 653.
 59. **Meier-Kriesche H.U., Kaplan B.:** Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002, 74, 1377.
 60. **Meier-Kriesche H.U., Li S., Gruessner R.W. et al.:** Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am. J. Transplant.* 2006, 6, 1111.
 61. **Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Cibrik D.M. et al.:** Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000, 70, 306.
 62. **Meier-Kriesche H.U., Schold J.D.:** The impact of pretransplant dialysis on outcomes in renal transplantation. *Semin. Dial.* 2005, 18, 499.
 63. **Mendonca H.M., Dos Reis M.A., de Castro de Cintra Sesso R. et al.:** Renal transplantation outcomes: a comparative analysis between elderly and younger recipients. *Clin. Transplant.* 2007, 21, 755.
 64. **Merion R.M., Ashby V.B., Wolfe R.A. et al.:** Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005, 294, 2726.
 65. **Merrill J.P., Murray J.E., Harrison J.H. et al.:** Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *JAMA.* 1956, 160, 277.
 66. **Moers C., Kornmann N.S., Leuvenink H.G., Ploeg R.J.:** The influence of deceased donor age and old-for-old allocation on kidney transplant outcome. *Transplantation* 2009, 88, 542.
 67. **Momper J.D., Ridenour T.A., Schonder K.S. et al.:** The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am. J. Transplant.* 2011, 11, 1861.
 68. **Müller H., Solari S., Zuniga C., Pedreras C. et al.:** Immunosuppression with generic tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients: preliminary report in Chile. *Transplant. Proc.* 2008, 40, 705.
 69. **Noppakuna K., Cosio F.G., Deanc P.G. et al.:** Living donor age and kidney transplant outcomes. *Am. J. Transpl.* 2011, 11, 1279.
 70. **Novoa P.A., Grinyó J.M., Ramos F.J. et al.:** De novo use of everolimus with elimination or minimization of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 2011, 43, 3331.
 71. **Oniscu G.C., Brown H., Forsythe J.L.:** How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19, 945.
 72. **Oniscu G.C., Brown H., Forsythe J.L.:** How old is old for transplantation? *Am. J. Transplant.* 2004, 4, 2067.
 73. **Opelz G., Döhler B.:** Collaborative Transplant Study. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation.* 2009, 87, 795.
 74. **Oppenheimer F., Aljama P., Asensio Peinado C. et al.:** The impact of donor age on the results of renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004, 19(Suppl 3), 11.
 75. **Qazi Y.A., Forrest A., Tornatore K., Venuto R.C.:** The clinical impact of 1:1 conversion from Neoral to a generic cyclosporine (Gengraf) in renal transplant recipients with stable graft function. *Clin. Transplant.* 2006, 20, 313.
 76. **Rao P.S., Merion R.M., Ashby V.B. et al.:** Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation.* 2007, 83, 1069.
 77. **Rao P.S., Ojo A.:** The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD—fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 1827.
 78. **Rigo D.H., Ziraldo L., Di Monte L. et al.:** Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant. Proc.* 2011, 43, 3355.
 79. **Rutkowski B., Bzoma B., Dębska-Ślizień A., Chamienia A.:** Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients-preliminary results of 6-month observation. *Ann. Transplant.* 2011, 16, 74.
 80. **Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. et al.:** Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce- 2009. *Drukonsul, Gdańsk,* 2010.
 81. **Sharif A., Shabir S., Chand S. et al.:** Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 22, 2107.
 82. **Sommerer C., Glander P., Arns W. et al.:** Safety and efficacy of intensified versus standard dosing regimens of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant patients. *Transplantation* 2011, 91, 779.
 83. **Stel V.S., Dekker F.W., Ansell D. et al.:** Residual renal function at the start of dialysis and clinical outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 3175.
 84. **Tattersall J., Greenwood R., Farrington K.:** Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am. J. Nephrol.* 1995, 15, 283.
 85. **Textor S., Sandra Taler S.:** Expanding criteria for living kidney donors: what are the limits? *Transplant. Rev.* 2008, 22, 187.
 86. **Timsit M.O., Yuan X., Floerchinger B. et al.:** Consequences of transplant quality on chronic allograft nephropathy. *Kidney Int. Suppl.* 2010, 119, S54.
 87. **Tonelli M. et al., for the Alberta Kidney Disease Network:** Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease. *Ann. Intern. Med.* 2011, 154, 12.
 88. **US Renal Data System:** USRDS 2010 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. Bethesda, Md: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, 2010.
 89. **van Gelder T.:** ESOT Advisory Committee on Generic Substitution. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl. Int.* 2011, 24, 1135.
 90. **Vanrenterghem Y., Bresnahan B., Campistol J. et al.:** Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). *Transplantation.* 2011, 91, 976.
 91. **Veroux M., Grosso G., Corona D. et al.:** Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012, 27, 1663.

92. **Vincenti F., Larsen C.P., Alberu J. et al.**: Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2012, 12, 210.
93. **Vitko S., Ferkl M.**: Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney. Int. Suppl.* 2010, 115, S12.
94. **Webber A., Hirose R., Vincenti F.**: Novel strategies in immunosuppression: issues in perspective. *Transplantation.* 2011, 91, 1057.
95. **Webster A., Woodroffe R.C., Taylor R.S. et al.**: Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005, 19, CD003961.
96. **Winearls C.G., Glasscock R.J.**: Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin. Pract.* 2011, 119 (Suppl. 1), c2.
97. **Wolfe R.A., Roys E.C. Merion R.M.**: Trends in organ donation and transplantation in the United States, 1999-2008. *Am. J. Transpl.* 2010, 10, 961.
98. **Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L. et al.**: 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.
99. **Wu C., Shapiro R., Tan H, Basu A. et al.**: Kidney transplantation in elderly people: the influence of recipient comorbidity and living kidney donors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008, 56, 231.