

Magdalena Jankowska

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki u biorców w wieku podeszłym

Immunosuppressive treatment after kidney transplantation in elderly recipients

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:
Jankowska M. Immunosuppressive treatment after kidney transplantation in elderly recipients. Renal Disease and Transplantation Forum 2021; 2.
DOI: 10.5603/RDTF.2021.0008.
Należy cytować wersję pierwotną

ABSTRACT

The benefits of kidney transplantation warrant the offering this treatment to a growing population of elderly kidney failure patients. There are some challenges of transplantation in recipients older than 65 years of age, associated with less optimal function of organs from older donors, age-related differences in immune response, pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppres-

sive drugs, comorbidities and adverse events. There are few clinical trials evaluating the safety of modification immunosuppressive therapy in elderly. Current recommendations are based on the immunologic risk, but more studies are needed to investigate the safety, efficacy and target levels of immunosuppressive agents in elderly kidney transplant recipients.

Forum Nefrol Edu 2021, vol 1, no 2, 57–65

Keywords: kidney, transplantation, elderly

WSTĘP

Przeszczepienie nerki, w porównaniu z przewlekłymi dializami wiąże się wydłużeniem życia i poprawą jego jakości we wszystkich grupach wiekowych, także u osób powyżej 65. roku życia [1, 2]. Ten okres życia definiowany jest jako wiek podeszły. Prognozuje się, że do 2060 roku około 28% wszystkich mieszkańców Europy będzie w wieku podeszłym. Adekwatnie do tych prognoz w ostatnich dziesięcioleciach obserwuje się w Europie dynamiczny wzrost liczby przeszczepień nerek u biorców powyżej 65. roku życia [3]. Wyniki badań obserwacyjnych przemawiają za tym, aby wiek metrykalny nie tylko nie stanowił bariery dla pierwszego, ale także kolejnego przeszczepienia nerki [4]. Nie zmienia to jednak

faktu, że dostęp pacjentów w wieku podeszłym do leczenia metodą transplantacji jest nadal niewystarczający i zjawisko to jest szczególnie widoczne wśród osób powyżej 74. roku życia [5, 6].

STARZENIE SIĘ NERKI

Starzejąca się populacja biorców wymusza równoległe podnoszenie granicy wieku w populacji dawców nerki [7]. Obserwowane przesuwanie się tej granicy uzasadnione jest tym, że nawet ci biocyty powyżej 65. roku życia, którzy otrzymali przeszczep nerkowy od dawcy o rozszerzonych kryteriach, żyli prawie 4 lata dłużej w porównaniu z pacjentami na liście oczekujących na transplantację [8]. Wyniki transplantacji nerek od starszych dawców ule-

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Magdalena Jankowska
Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 81–211 Gdańsk

gają poprawie, jednak nadal prawdopodobieństwo 10-letniego przeżycia przeszczepu nerkowego od dawcy zmarłego w wieku 50–70 lat jest o 10% niższe od średniej europejskiej [9]. Mimo wyższego ryzyka niepowodzenia transplantacji nerki od dawcy starszego, szczególnie w grupie biorców młodszych, w wieku 20–50 lat, osoby w wieku podeszłym nieuchronnie będą stanowiły wzrastający odsetek dawców, a funkcja pozyskanych od nich narządów może być nieoptymalna [10].

Histopatologiczne zmiany w nerce związane z wiekiem polegają na zmniejszeniu całkowitej liczby nefronów i ich wielkości, zaniku cewek, włóknieniu śródmiąższu, pogrubieniu błony podstawnej kłębuszków, szkliwieniu kłębuszków i arteriosklerozie [11]. O ile wymienione zmiany są obecne w około 2,7% biopsji u dawców poniżej 30. roku życia, o tyle ich rozpowszechnienie wzrasta do 58% w wieku 60–69 lat oraz nawet 70% u dawców powyżej 70. roku życia [12]. Zmianom mikroskopowym w narządzie towarzyszą zmiany funkcjonalne polegające na redukcji filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), zmniejszeniu reabsorpcji sodu i sekrecji potasu w cewkach nerkowych oraz upośledzonym zagęszczaniu moczu [11]. Nie tylko więc wiek samego biorcy, ale także wiek przeszczepionego narządu może stanowić ważny element podczas planowania procesu terapeutycznego. Wiadomo, że częstość potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania nerki (BPAR, *biopsy-proven acute rejection*) jest wyższa w narządach od starszych dawców [13]. Jednym z powodów gorszej funkcji i krótszego przeżycia nerek od starszych dawców jest ich większa wrażliwość na uraz niedokrwiennie-reperfuzyjny, co z kolei przyczynia się do wzrostu ryzyka ostrego odrzucania oraz gorszej funkcji odległej narządu.

STARZENIE SIĘ UKŁADU IMMUNOLOGICZNEGO I JEGO KONSEKWENCJE

Wraz z wiekiem i inwolucją grasicy dochodzi do zmniejszenia puli dziewiczych limfocytów T i nagromadzenia limfocytów T pamięci [14]. Zmniejsza się także tak zwany repertuar receptorów na komórkach T (m.in. dochodzi do utraty CD28) i obserwowane jest nadmierne uwalnianie cytokin prozapalnych [m.in. interleukiny (IL, *interleukin*)-2, -4, -6, -10, -17, czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor alpha*), interferonu gamma (IFN- γ , *interferon gamma*)], co prowadzi

Tabela 1. Fizjologiczne zmiany związane z wiekiem mające wpływ na farmakokinetykę i farmakodynamikę leczenia immunosupresyjnego

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Opóźnione opróżnianie żołądka • \uparrow pH w żołądku • Spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego • Ograniczenie trzewnego przepływu krwi • Zmniejszenie powierzchni jelita cienkiego • Zmiany ekspresji i aktywności glikoproteiny P • Zmniejszony przepływ krwi przez wątrobę • Zmiany ekspresji CYP 450 • Obniżony klirens nerkowy • Zmniejszenie stężenia albumin • Zmiana składu ciała (wzrost zawartości tkanki tłuszczowej) |
|--|

do zaburzeń równowagi pro- i przeciwzapalnej, autoimmunizacji i uogólnionego stanu zapalnego [15, 16]. Nadreprezentacja komórek T pamięci powoduje spadek liczby dziewiczych limfocytów B, a co za tym idzie — zmniejszony obrót dojrzałych limfocytów B, redukcję liczby plazmocytów w szpiku oraz zaburzenia w tworzeniu specyficznych przeciwciał [17]. W związku z powyższymi zmianami, u osób w wieku podeszłym obserwuje się deficyt immunologiczny, którego konsekwencją jest wzrost ryzyka powikłań infekcyjnych i zgonu spowodowanego infekcją [18]. Wraz z wiekiem obserwuje się więcej zakażeń oportunistycznych i nieoportunistycznych [19, 20]. Ryzyko infekcji jest podstawową przesłanką do redukcji siły immunosupresji w tej grupie wiekowej, szczególnie, że kolejną konsekwencją starzenia się układu immunologicznego jest zmniejszone ryzyko ostrego odrzucania, które jest nawet o 10% niższe niż w młodszych grupach wiekowych [19, 21, 22]. Niestety mniejsze ryzyko ostrego odrzucania wynikające z upośledzenia funkcji układu immunologicznego nie dotyczy biorców narządów od dawców o rozszerzonych kryteriach, w tym dawców starszych. W większości ośrodków transplantacyjnych taki dobór dawca–biorca bywa jednak regułą.

WPŁYW WIEKU NA FARMAKOKINETYKĘ I FARMAKODYNAMIKĘ LEKÓW

Na skutek postępujących z wiekiem zmian fizjologicznych wymienionych w tabeli 1, w wieku podeszłym zmienia się farmakokinetyka i farmakodynamika leków [22]. Wraz z wiekiem zmniejsza się wchłanianie leków i ich objętość dystrybucji, między innymi ze względu na zmiany zawartości wody, tkanki

mięśniowej oraz tłuszczowej w organizmie. Objętość dystrybucji rośnie dla leków lipofilnych, a mniejsza dla hydrofilnych. Wielkość wątroby oraz przepływ krwi przez wątrobę oraz funkcja nerek mają kluczowe znaczenie w procesie eliminacji leku [17]. Pomimo, że wiek ma najprawdopodobniej znikomy wpływ na wchłanianie leków na drodze transportu biernego, kluczowy dla biodostępności może być wzrost pH w żołądku obserwowany u osób starszych [23].

INHIBITORY KALCYNEURYNY

Pomimo najprawdopodobniej niezmiennego klirensu enzymatycznego wzrost objętości dystrybucji wpływa na działanie inhibitorów kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitors*), co może dodatkowo być potęgowane przez zmiany stężenia albuminy oraz niedokrwistość [24, 25]. W niewielkim badaniu obejmującym 25 pacjentów wykazano, że docelowy poziom C2 cyklosporyny (CsA, *cyclosporin A*) został osiągnięty u biorców powyżej 65. roku życia przy zastosowaniu niższych dawek niż u osób młodszych [26]. Co więcej, stężenie leku w limfocytach T w stosunku do stężenia we krwi pełnej było o 44% wyższe u starszych biorców [26]. O ile możliwe jest skorygowanie zbyt dużej dawki leku na podstawie monitorowania jego stężenia we krwi pełnej, o tyle wysokie stężenia CsA w limfocytach mogą pozostać niezauważone i wywierać efekt toksyczny mimo prawidłowych wartości C0 i C2 [22]. Zablokowanie szlaku kalcyneuryny wywiera efekt także poza komórkami układu immunologicznego — w kardiomiocytach, komórkach mięśni szkieletowych i neuronach [23].

Także w przypadku takrolimusu (TAC, *tacrolimus*) stężenie znormalizowane dawką leku względem masy ciała było o 50% wyższe u starszych biorców w porównaniu z młodymi, co zaobserwowano w dwóch niezależnych badaniach [27, 28]. Dotychczasowe dane wskazują, że niższe dawki inhibitorów kalcyneuryny są wystarczające do uzyskania docelowej ekspozycji na lek u osób w wieku podeszłym [23].

Miernikiem tempa metabolizmu TAC jest wskaźnik określający stosunek stężenia leku (C0) do jego dobowej dawki w mg (C/D *ratio*). Niskie wartości C/D *ratio* odzwierciedlają szybki metabolizm leku, co z kolei związane jest z wyższym ryzykiem szybkiego odrzucania i toksycznością. Starszy wiek wydaje się wiązać z wyższym C/D *ratio* i wolniejszym metabolizmem takrolimusu [29].

Dodatkowym aspektem w leczeniu TAC

jest obecność preparatów o różnej formulacji leku: postaci o natychmiastowym uwalnianiu (IR-TAC, *immediate-release tacrolimus*), postaci o przedłużonym uwalnianiu (PR-TAC, *prolonged-release tacrolimus*) oraz MeltDose o wydłużonym czasie uwalniania (LCP-TAC). Postać IR-TAC ma wąski indeks terapeutyczny oraz wysokie i zmienne osobniczo stężenia maksymalne, co może zwiększać ryzyko ostrego odrzucania oraz przyczyniać się do wystąpienia toksyczności leczenia, szczególnie powikłań neurologicznych i cukrzycy [27]. Formulacja LCP-TAC ma w stosunku do IR-TAC oraz ER-TAC wypłaszczony profil farmakokinetyczny z mniejszymi wahaniami pomiędzy stężeniem maksymalnym a minimalnym i wydłużony czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi [30]. Takrolimus LCP jest stopniowo uwalniany w dalszym odcinku jelita grubego, w którym metabolizm pierwszego przejścia jest minimalny ze względu na niższą aktywność CYP3A i, jak udowodniono ostatnio w badaniu retrospektywnym, wymaga znacząco niższych dawek do uzyskania efektu terapeutycznego u biorców w wieku podeszłym [31]. Być może jest to efekt rozproszenia substancji czynnej w macierzy polimerycznej, co zwiększa jej rozpuszczalność, a co za tym idzie — biodostępność [32].

MYKOFENOLANY

Oba dostępne preparaty będące inhibitorami dehydrogenazy inozynomonofosforanu (IMPDH, *inosine-5-monophosphate dehydrogenase*) występują w postaci proleku. Substancją czynną jest kwas mykofenolowy (MPA, *mycophenolic acid*). Pomimo dużej zmienności międzypersonicznej w zakresie dawek wymaganych do osiągnięcia terapeutycznej ekspozycji na MPA dostępne dane nie potwierdzają jej zależności od wieku [33, 34]. Wysoka aktywność IMPDH zarówno przed, jak i po transplantacji jest związana z większym ryzykiem ostrego odrzucania [35]. Nie ma jednak danych na temat zależności aktywności IMPDH od wieku. Kwas mykofenolowy nie jest lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym, nie ma więc konieczności monitorowania stężeń leku we krwi.

INHIBITORY MTOR

Nie ma danych oceniających farmakokinetykę inhibitorów mTOR u biorców w wieku podeszłym. Wiadomo jedynie, że klirens sirolimusu wykazuje odwróconą korelację z wiekiem [36]. Oba preparaty inhibitora mTOR są metabolizowane przez CYP450, więc wiek może

Tabela 2. Wybrane problemy wieku podeszłego wpływające na wyniki i powikłania leczenia immunosupresyjnego (zmodyfikowano na podstawie [40])

| Narząd lub układ | Zmiany związane z wiekiem | Konsekwencje |
|--------------------------|---|--|
| Centralny układ nerwowy | Zaburzenia funkcji poznawczych | Pomyłki w dawkowaniu leków, trudności w zrozumieniu i zapamiętaniu złożonych schematów terapeutycznych |
| Układ sercowo-naczyniowy | Zaburzenia funkcji śródbłonki naczyń (konstrykcja, zmiany proagregacyjne) | Wzrost ryzyka skurczu naczyń i powikłań zakrzepowo-zatorowych |
| | Ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego | Wzrost ryzyka upadków |
| Układ endokrynnny | Zmniejszona tolerancja glukozy, zmniejszona sekrecja insuliny | Wzrost ryzyka cukrzycy |
| | Zmniejszona produkcja hormonów tarczycy | Wzrost ryzyka niedoczynności tarczycy |
| Układ kostno-stawowy | Zmniejszona ilość tkanki mięśniowej | Wzrost ryzyka upadków, rhabdomyolizy, zapalenia mięśni |
| | Zmniejszona gęstość mineralna kości | Wzrost ryzyka osteopenii, osteoporozy i złamań |

potencjalnie wpływać na klirens leku poprzez funkcję wątroby. Niemniej jednak docelowe wartości C₀ dla inhibitora mTOR stosowanego wraz z inhibitorem kalcyneuryny pozostają takie same jak u biorców młodszych: > 3 ng/ml dla ewerolimusu oraz 5–15 ng/ml dla sirolimusu [37]. Dyskusyjne pozostaje, na ile oznaczone poziomy leku we krwi odpowiadają faktycznej inaktywacji kinazy p70S6, która jest biologicznym ekwiwalentem skuteczności leczenia [22].

BELATACEPT

Belatacept jest selektywnym blokerem kostymulacji limfocytów T, odznaczającym się zależnym od dawki wiązaniem z receptorami CD86 [38]. Lek jest białkiem fuzyjnym, podawanym w infuzji dożylniej powtarzanej co cztery tygodnie. Farmakokinetyka leku jest zależna od masy ciała, odznacza się niewielką (< 30%) międzypersonalną zmiennością, a wpływ danych demograficznych, w tym wieku, jest zaniedbywalny [39]. Skumulowana częstość wytwarzania przeciwciał przeciwko belataceptowi wynosiła do 5,3% w czasie trzyletniej ekspozycji na lek i nie oceniono wpływu wieku na ten parametr [38].

INNE PROBLEMY WIEKU PODESZŁEGO WYWIERAJĄCE WPŁYW NA DECYZJE TERAPEUTYCZNE

Niezależnie od zmian w układzie immunologicznym oraz farmakokinetyce i farmakodynamice leków, także inne problemy wieku podeszłego powinny być brane pod uwagę w planowaniu terapii i jej indywidualizacji. Należą do nich: ograniczenie mobilności, unieruchomienie, zaburzenia stabilności postawy,

nietrzymanie zwieraczy, upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, niedożywienie, upośledzenie wzroku i słuchu, niesamodzielność i polipragmazja. Związane z wiekiem zmiany w poszczególnych narządach i układach mające wpływ na wyniki leczenia immunosupresyjnego i jego powikłania zostały przedstawione w tabeli 2.

STRATEGIE MODYFIKACJI LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO ADEKWATNIE DO WIEKU BIORCY

Paradoksalnie, osoby w wieku podeszłym, które zazwyczaj otrzymują najwięcej leków, są systematycznie wykluczane z badań klinicznych [17, 40]. Przyczynia się do tego kryterium wieku, ale także współchorobowość, która ogranicza szanse na spełnienie warunków zakwalifikowania się do badań 2. i 3. fazy. W konsekwencji wiedza o bezpieczeństwie i skuteczności leczenia tej grupy pacjentów jest niedostateczna i osoby starsze są często leczone na podstawie wyników uzyskanych w badaniach młodszych grup wiekowych, zbyt agresywnie w stosunku do swoich potrzeb, co zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań [19, 22].

MINIMALIZACJA IMMUNOSUPRESJI

Toksyczność leczenia immunosupresyjnego jest zależna od dawki i bezpośrednio związana z jego skutecznością, ale obserwowana jest także toksyczność wtórna, niezależna od celu terapeutycznego. Poprzez minimalizację leczenia immunosupresyjnego można ograniczyć powikłania nadmiernej immunosupresji oraz zapobiec wystąpieniu jej efektów ubocz-

Tabela 3. Różne strategie modyfikacji leczenia immunosupresyjnego oceniane u biorców w wieku podeszłym

- Zmniejszenie dawek stosowanych leków
- Opóźnione wprowadzenie CNI
- Wycofanie CNI i schematy z użyciem mTOR
- Belatacept
- Wczesne wycofanie steroidów
- Schematy bez stosowania steroidów
- Indukcja: anty IL-2R vs. ATG
- Zastosowanie leków o zmienionej formulacji

ATG [(anty-TG) — globuliny antytymocytarne; CNI (*calcineurin inhibitors*) — inhibitory kalcineuryny; IL-2R (*interleukin-2 receptor*) — receptor interleukiny 2

nych i powikłań [41]. Od wielu lat próby minimalizacji leczenia immunosupresyjnego były podstawową strategią indywidualizacji leczenia u biorców powyżej 65. roku życia [19, 42] (tab. 3). Wiąże się ona jednak z podstawowym niebezpieczeństwem w postaci zbyt małej immunosupresji oraz ostrego odrzucania przeszczepu. Wiadomo z kolei, że konsekwencje ostrego odrzucania, jeżeli wystąpi, są dla biorców w wieku podeszłym daleko bardziej negatywne niż w innych grupach wiekowych i wiążą się z wyższym ryzykiem utraty przeszczepu, a nawet życia [43, 44].

INHIBITORY KALCYNEURYNY

Jedne jak dotychczas badania randomizowane w populacji starszych biorców dotyczyły strategii opóźnionego (w 7. dobie po transplantacji) włączenia takrolimusu wraz z wczesnym wycofaniem steroidów [45] oraz wycofania się z leczenia takrolimusem [lub MMF (mykofenolan mofetylu)] po 6 tygodniach od transplantacji [46]. W obu przypadkach próba ograniczenia CNI zakończyła się niepowodzeniem, po części wynikającym z dużego odsetka dyskontynuacji (38 z 90 pacjentów w badaniu Meiera i wsp.).

Wpływ wielkości dawki CNI na wyniki przeszczepienia nerki u biorców w wieku podeszłym był przedmiotem badania obserwacyjnego [47]. W badaniu porównano dwa docelowe poziomy TAC w grupie 88 pacjentów powyżej 60. roku życia (10–12 ng/ml vs. 8–10 ng/ml). Niższe poziomy docelowe wiązały się z poprawą przeżycia przeszczepu przy niezmiennym ryzyku ostrego odrzucania w czasie dwuletniej obserwacji [47].

INHIBITORY MTOR

Ostatnie doniesienia wskazują, że zablokowanie szlaku mTOR może mieć ochronny

wpływ na procesy immunosenescencji, a także na rozwój chorób degeneracyjnych typowych dla wieku podeszłego [48]. Możliwość zastąpienia CNI inhibitorem mTOR oceniono w badaniach retrospektywnych u biorców nerek o rozszerzonych kryteriach, w tym starszych [49], a także u biorców dwóch nerek [50, 51], z zastosowaniem czterolekowego schematu immunosupresji (indukcja basiliksimabem lub przeciwciałami antytymocytarnymi). W pierwszym z wymienionych badań wszyscy chorzy leczeni byli bez zastosowania CNI, chociaż część wymagała późniejszej konwersji z uwagi na wysoki odsetek ostrego odrzucania [49], dwa pozostałe porównywały wyniki leczenia sirolimusem i cyklosporyną [50, 51]. W grupie mTOR obserwowano mniejsze ryzyko infekcji CMV (cytomegalowirusu), za to wyższe ryzyko cukrzycy oraz białkomoczu. Odsetek dyskontynuacji w ramieniu z sirolimusem wynosił aż 24% [49].

BELATACEPT

Zastosowanie belataceptu, leku niedostępnego w Polsce, jest kolejną opcją wyeliminowania toksyczności CNI. Doświadczenie z lekiem u biorców w wieku podeszłym jest ograniczone, gdyż jedynie 15% uczestników badań BENEFIT (*Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial*) i BENEFIT-EXT (*Belatacept Evaluation of Nephroprotection and Efficacy as First-line Immunosuppression Trial — Extended Criteria Donors*) była powyżej 65. roku życia [52, 53]. Oba badania wykazały poprawę funkcji nerki i redukcję powikłań, także u biorców nerki o rozszerzonych kryteriach, u pacjentów leczonych belataceptem w porównaniu z cyklosporyną. Niestety wyniki zastąpienia belataceptem takrolimusu są daleko mniej korzystne [54].

GLIKOKORTYKOSTEROIDY

Ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów w postaci schematu leczenia bez steroidów, indukcji steroidami (5–7 dni) oraz wczesnego (do 3 miesięcy) odstawienia steroidów są szczególnie atrakcyjną potencjalną strategią poprawy wyników leczenia starszych biorców, przede wszystkim ze względu na zmniejszenie ryzyka cukrzycy, osteoporozy, jałowej martwicy kości, zaćmy, depresji czy pogorszenia funkcji kognitywnych. Pomimo wieloletnich prób stosowania tej strategii, nadal nie ma pewności, czy uzyskane korzyści przewyższają ryzyko utraty przeszczepionego narządu i związanej z nim wysokiej śmiertelno-

Tabela 4. Immunosupresja u starszego biorcy — zalecenie Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego [59]

| | |
|-------------------------------|---|
| Niskie ryzyko immunologiczne | Indukcja IL-2-RA + MMF + minimalizacja CNI + minimalizacja glikokortykosteroidów |
| Wysokie ryzyko immunologiczne | Indukcja przeciwciałami deplecyjnymi + CNI + MMF + Glikokortykosteroidy |

CNI (*calcineurin inhibitors*) — inhibitory kalcyneuryny; IL-2RA (*interleukin-2 receptor*) — receptor interleukiny 2; MMF — mykofenolan mofetylu

ści u biorców w wieku podeszłym. Retrospektywne badanie oceniające wczesne wycofanie steroidów u biorców w wieku powyżej i poniżej 60. roku życia nie wykazało różnic pomiędzy grupami w osiągnięciu złożonego punktu końcowego: przeżycia pacjenta, przeżycia narządu przeszczepionego, ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją (BPAR, *biopsy-proven acute rejection*) i wartości kreatyniny [55]. Z badania wykluczono biorców o podwyższonym ryzyku immunologicznym, optymalizowano dawkę CNI i poddawano pacjentów wnikliwej obserwacji [55].

LECZENIE INDUKCYJNE

Decyzja o zastosowaniu leków powodujących deplecję limfocytów (przeciwciała poliklonalne lub monoklonalne przeciwciała anty CD-25) uzależniona jest od oceny ryzyka immunologicznego, niezależnie od wieku biorcy [56]. Nie ma dowodów, że limfopenia po zastosowaniu przeciwciał deplecyjnych utrzymuje się dłużej u osób starszych [22]. Do niedawna uznawano, że u starszych biorców przeciwciała blokujące receptor dla interleukiny 2 (IL-2RA) mają przewagę nad poliklonalnymi przeciwciałami antytymocytarnymi z uwagi na większy profil bezpieczeństwa [22]. Ostatnie dane wskazują jednak, że zastosowanie ATG nawet u biorców niskiego ryzyka immunologicznego mających powyżej 65. lat, nie wiązało się z wyższym ryzykiem powikłań, a pozwalało na ograniczenie wystąpienia przypadków cukrzycy potransplantacyjnej dzięki możliwości obniżenia dawek takrolimusu [57].

ZMIANA FORMULACJI LEKÓW

W analizie zbiorczej biorców powyżej 65. roku życia z dwóch badań klinicznych porównujących różne formułacje takrolimusu podgrupa 32 pacjentów leczona LCP-TAC miała mniejsze ryzyko niepowodzenia leczenia (definiowanego jako BPAR, utrata nerki prze-

szczepionej, zgonu oraz utraty z obserwacji) w porównaniu z grupą 52 pacjentów otrzymujących IR-TAC (odpowiednio: brak niepowodzeń vs. 13%) [58]. Z ostatnio opublikowanych danych z badania retrospektywnego wynika, że starsi biorcy wymagali znacznie niższych dawek LCPT-TAC do osiągnięcia poziomów terapeutycznych [31].

ZALECENIA POLSKIEGO TOWARZYSTWA TRANSPLANTACYJNEGO

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki u biorców w wieku podeszłym (tab. 4) są zgodne z propozycją schematów immunosupresji opracowaną przez grupę roboczą ERA-EDTA DESCARTES (*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association — Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States*) [59]. Autorzy zaleceń podkreślają szczególną konieczność indywidualizacji leczenia w tej populacji pacjentów, która powinna uwzględnić poza czynnikami ryzyka związanymi z dawką także duże ryzyko chorób współistniejących u biorcy.

PODSUMOWANIE

Przeszczepienie nerki u biorcy w wieku podeszłym może stanowić wyzwanie związane z nieoptymalną funkcją narządu przeszczepionego, pobranego zazwyczaj od również nieoptymalnego dawcy, ale także spowodowane dużą współchorobowością biorcy, starzeniem się jego układu immunologicznego, znaczną podatnością na powikłania oraz polipragmatyzą. Wraz z wiekiem pacjenta zmienia się farmakokinetyka i farmakodynamika stosowanych leków, co prowadzi do ich zwiększonej toksyczności i związanych z nią powikłań.

Starzenie się układu immunologicznego związane jest z mniejszą częstością procesu ostrego odrzucania, ale prowadzi do ekspotencjalnego wzrostu ryzyka infekcji, chorób sercowo-naczyniowych, autoimmunologicznych, nowotworowych i neurodegeneracyjnych. Wobec braku rozstrzygających dowodów pochodzą-

cych z dużych badań randomizowanych obecne zalecenia opierają się głównie na opiniach ekspertów i sugerują kierowanie się ryzykiem immunologicznym przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu przeciwciał deplecyjnych oraz minimalizacji dawek inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów w tej grupie biorców.

STRESZCZENIE

Przeszczepienie nerki jest opcją leczenia coraz częściej oferowaną pacjentom z niewydolnością nerek w wieku podeszłym. Za takim postępowaniem przemawiają liczne korzyści w postaci wydłużenia i poprawy jakości życia pacjentów. Przeszczepienie nerki pacjentom powyżej 65. roku życia wiąże się jednak również z ryzykiem mniej optymalnej funkcji narządu przeszczepionego od starszego dawcy — związanych z wiekiem zmian w odpowiedzi immunologicznej, farmakokine-tyce i farmakodynamice stosowanych leków immunosupresyjnych oraz obecnością chorób towarzyszących

i ryzykiem rozwoju działań niepożądanych leczenia. Jedynie pojedyncze badania kliniczne oceniały bezpieczeństwo modyfikacji leczenia immunosupresyjnego w starszej grupie biorców. Aktualne zalecenia sugerują kierowanie się ryzykiem immunologicznym przy podejmowaniu decyzji o leczeniu immunosupresyjnym w tej grupie wiekowej, jednak konieczne jest podjęcie badań nad skutecznością, bezpieczeństwem i docelowymi poziomami leków immunosupresyjnych u biorców w wieku podeszłym.

Forum Nefrol Edu 2021, tom 1, nr 2, 57–65

Słowa kluczowe: nerki, transplantacja, osoby starsze

Piśmiennictwo

1. Tonelli M., Wiebe N., Knoll G. i wsp. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011; 11 (10): 2093–2109.
2. Heldal K., Hartmann A., Grootendorst D.C. i wsp. Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010; 25 (5): 1680–1687.
3. de Fijter J.W. Counselling the elderly between hope and reality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26 (7): 2079–2081.
4. Heldal K., Hartmann A., Lønning K. i wsp. Should patients older than 65 years be offered a second kidney transplant? *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 13.
5. Pippas M., Stel V.S., Kramer A. i wsp. Access to kidney transplantation in European adults aged 75–84 years and related outcomes: an analysis of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Transpl. Int.* 2018; 31 (5): 540–553.
6. Segall L., Nistor I., Pascual J. i wsp. Criteria for and Appropriateness of Renal Transplantation in Elderly Patients With End-Stage Renal Disease. *Transplantation* 2016; 100 (10): e55–e65.
7. Peters-Sengers H., Berger S.P., Heemskerk M.B.A. i wsp. Stretching the Limits of Renal Transplantation in Elderly Recipients of Grafts from Elderly Deceased Donors. *2016 JASN* 2017, 28 (2) 621–631.
8. Ojo A.O., Hanson J.A., Meier-Kriesche H. i wsp. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001; 12 (3): 589–597.
9. Pippas M., Jager K.J., Caskey F. i wsp. Kidney transplant outcomes from older deceased donors: a paired kidney analysis by the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry. *Transplant International.* 2018; 31 (7): 708–719.
10. Pippas M., Jager K.J., Åsberg A. i wsp. Young deceased donor kidneys show a survival benefit over older donor kidneys in transplant recipients aged 20–50 years: a study by the ERA-EDTA Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020; 35 (3): 534–543.
11. O’Sullivan E.D., Hughes J., Ferenbach D.A. Renal Aging: Causes and Consequences. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28 (2): 407–420.
12. Rule A.D., Amer H., Cornell L.D. i wsp. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (9): 561–567.
13. de Fijter J.W. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging.* 2005; 22 (5): 433–449.
14. Klinger M., Banasik M. Immunological characteristics of the elderly allograft recipient. *Transplant Rev. (Orlando)* 2015; 29 (4): 219–223.
15. Tylutka A., Zembroń-Lacny A. Immunological aging and clinical consequences. *2020 (74): 259–270.*
16. Jankowska M., Marszałł M., Dębska-Ślizień A. i wsp. Vitamin B6 and the immunity in kidney transplant recipients. *J. Ren. Nutr.* 2013; 23 (1): 57–64.
17. Krenzien F., ElKhal A., Quante M. i wsp. A Rationale for Age-Adapted Immunosuppression in Organ Transplantation. *Transplantation* 2015; 99 (11): 2258–2268.
18. Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Hanson J.A. i wsp. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2001; 59 (4): 1539–1543.
19. Meier-Kriesche H.U., Ojo A., Hanson J. i wsp. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2000; 69 (5): 885–889.
20. Meier-Kriesche H.U., Friedman G., Jacobs M. i wsp. Infectious complications in geriatric renal transplant patients: comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation* 1999; 68 (10): 1496–1502.

21. Trzonkowski P, Debska-Slizień A., Jankowska M. i wsp. Immunosenescence increases the rate of acceptance of kidney allotransplants in elderly recipients through exhaustion of CD4+ T-cells. *Mech Ageing Dev.* 2010; 131 (2): 96–104.
22. Shi Y.Y., Hesselink D.A., van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant Rev. (Orlando)* 2015; 29 (4): 224–230.
23. Cossart A.R., Isbel N.M., Scuderi C. i wsp. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in Relation to Calcineurin Usage in Elderly Kidney Transplant Recipients. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 635165.
24. Shi S., Mörike K., Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64 (2): 183–199.
25. Mangoni A.A., Jackson S.H. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 57 (1): 6–14.
26. Falck P, Asberg A., Byberg K.T. i wsp. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (> 65 years) kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86 (10): 1379–1383.
27. Jacobson P.A., Schladt D., Oetting W.S. i wsp. Lower calcineurin inhibitor doses in older compared to younger kidney transplant recipients yield similar troughs. *Am. J. Transplant.* 2012; 12 (12): 3326–3336.
28. David-Neto E., Romano P, Kamada Triboni A.H. i wsp. Longitudinal Pharmacokinetics of Tacrolimus in Elderly Compared With Younger Recipients in the First 6 Months After Renal Transplantation. *Transplantation* 2017; 101 (6): 1365–1372.
29. Thölk G., Fortmann C., Koch R. i wsp. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS One* 2014; 9 (10): e111128.
30. Oberbauer R., Bestard O., Furian L. i wsp. Optimization of tacrolimus in kidney transplantation: New pharmacokinetic perspectives. *Transplant Rev. (Orlando)* 2020; 34 (2): 100531.
31. January S.E., Hagopian J.C., Nesselhauf N.M. i wsp. Clinical Experience with Extended-Release Tacrolimus in Older Adult Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Cohort Study. *Drugs & Aging* 2021.
32. Sánchez Fructuoso A., Ruiz J.C., Franco A. i wsp. Effectiveness and safety of the conversion to MeltDose. *Clin Transplant.* 2020; 34 (1): e13767.
33. Tang J.T., Winter B.C., Hesselink D.A. i wsp. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 83 (4): 812–822.
34. Miura M., Satoh S., Kagaya H. i wsp. No impact of age on dose-adjusted pharmacokinetics of tacrolimus, mycophenolic acid and prednisolone 1 month after renal transplantation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 65 (10): 1047–1053.
35. Staatz C.E., Tett S.E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch. Toxicol.* 2014; 88 (7): 1351–1389.
36. Dansirikul C., Morris R.G., Tett S.E. i wsp. A Bayesian approach for population pharmacokinetic modelling of sirolimus. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 62 (4): 420–434.
37. Shihab F., Christians U., Smith L. i wsp. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol.* 2014; 31 (1): 22–32.
38. Shen J., Townsend R., You X. i wsp. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of belatacept in adult kidney transplant recipients. *Clin Drug Investig.* 2014; 34 (2): 117–126.
39. Zhou Z., Shen J., Hong Y. i wsp. Time-varying belatacept exposure and its relationship to efficacy/safety responses in kidney-transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 92 (2): 251–257.
40. Fialová D., Laffon B., Marinković V. i wsp. Medication use in older patients and age-blind approach: narrative literature review (insufficient evidence on the efficacy and safety of drugs in older age, frequent use of PIMs and polypharmacy, and underuse of highly beneficial nonpharmacological strategies). *Eur J Clin Pharmacol.* 2019; 75 (4): 451–466.
41. Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U. Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3 (suppl. 2): 101–116.
42. Meier-Kriesche H.U., Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging* 2001; 18 (10): 751–759.
43. Meier-Kriesche H.U., Srinivas T.R., Kaplan B. Interaction between acute rejection and recipient age on long-term renal allograft survival. *Transplant Proc.* 2001; 33 (7–8): 3425–3426.
44. Meier-Kriesche H.U., Kaplan B. Death after graft loss: a novel endpoint for renal transplantation. *Transplant Proc.* 2001; 33 (7–8): 3405–3406.
45. Andrés A., Budde K., Clavien P.A. i wsp. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation* 2009; 88 (9): 1101–1108.
46. Meier M., Bode W., Nitschke M. i wsp. High rejection rates with low dose immunosuppression in old for old kidney transplantation (2011). *Transplantationsmedizin: Organ der Deutschen Transplantationsgesellschaft*, 118–126.
47. Badowski M., Gurk-Turner C., Cangro C. i wsp. The impact of reduced immunosuppression on graft outcomes in elderly renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009; 23(6): 930-7.
48. Mannick J.B., Del Giudice G., Lattanzi M. i wsp. mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci Transl Med.* 2014; 6 (268): 268ra179.
49. Diekmann F., Campistol J.M., Saval N. i wsp. Sequential quadruple immunosuppression including sirolimus in extended criteria and nonheartbeating donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2007; 84(3): 429-32.
50. Furian L., Baldan N., Margani G. i wsp. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in dual kidney transplantation from elderly donors. *Clinical Transplantation* 2007; 21 (1): 57–62.
51. Cruzado J.M., Bestard O., Riera L. i wsp. Immunosuppression for Dual Kidney Transplantation with Marginal Organs: The Old Is Better Yet. *American Journal of Transplantation.* 2007; 7(3): 639-44.
52. Vincenti F., Charpentier B., Vanrenterghem Y. i wsp. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* 2010; 10 (3): 535–546.
53. Durrbach A., Pestana J.M., Pearson T. i wsp. A phase III study of belatacept versus cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT study). *Am J Transplant.* 2010; 10 (3): 547–557.

54. Kumar J., Reccia I., Virdis F. i wsp. Belatacept in renal transplantation in comparison to tacrolimus and molecular understanding of resistance pattern: Meta-analysis and systematic review. *World J Transplant.* 2021; 11 (3): 70–86.
55. Alsheikh R., Gabardi S. Post-Renal Transplantation Outcomes in Elderly Patients Compared to Younger Patients in the Setting of Early Steroid Withdrawal. *Progress in Transplantation* 2018; 28 (4): 322–329.
56. Gill J., Sampaio M., Gill J.S i wsp. Induction Immunosuppressive Therapy in the Elderly Kidney Transplant Recipient in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 6 (5): 1168–1178.
57. Masset C., Boucquemont J., Garandeu C. i wsp. Induction Therapy in Elderly Kidney Transplant Recipients With Low Immunological Risk. *Transplantation* 2020; 104 (3): 613–622.
58. Bunnapradist S., Rostaing L., Alloway R.R. i wsp. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl. Int.* 2016; 29 (5): 603–611.
59. Durlík M., Przybyłowski P. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa 2018.