



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Bolesław Rutkowski

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku

Immunosupresja po przeszczepieniu nerki u osób w podeszłym wieku

Immunosupresion after kidney transplantation in elderly recipients

ABSTRACT

In the first decades of the development of kidney transplants, this method was reserved for young people. The age limit underwent gradually increasing, while in the last decade, an indicator adopted in this area has become a biological age rather than chronological age.

It has to be remember that in the elderly, there are several, clinical, immunological and metabolic factors, which require great care in composing immunosuppressive therapy. According to my own clinical experience supported by data from the literature in older recipients should be aimed to determine the lowest effective doses of immu-

nosuppressive drugs. Unfortunately, there are no randomized clinical trials, which indicated that the effectiveness and safety of specific immunosuppressive regimens in this group of patients. There is therefore nothing else than to follow the principle based on pure pragmatics. This means that, as long as there is no basis for specific recommendations then immunosuppressive therapy in older renal transplant recipients should be conducted according to generally existing rules but also individualized, taking into account all the factors that are specific to old age.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 252–257

Key words: kidney transplantation, immunosupresion, elderly recipients

WSTĘP

Przeszczepienie nerek jest obecnie przyjętą i ogólnie zaakceptowaną metodą terapii nerkozastępczej. Na świecie żyje obecnie ponad pół miliona osób z funkcjonującym przeszczepem nerki, co stanowi około 25% osób leczonych nerkozastępczo [1]. W Polsce takich pacjentów jest obecnie blisko dwanaście tysięcy, co odpowiada blisko 1/3 ogółu chorych poddawanych terapii nerkozastępczej [2]. Należy przy tym dodać, że przeszczepianie nerek uzyskało status metody leczniczej najwcześniej spośród innych przeszczepów narządowych. Jednocześnie pacjenci z przeszczepioną nerką stanowią największą liczbowo grupę pośród osób z przeszczepionymi narządami unaczynionymi.

W pierwszych kilkudziesięciu latach rozwoju transplantacji nerek metoda ta była zarezerwowana dla osób młodych. Na przykład w momencie rozpoczynania działalności gdańskiego ośrodka transplantacyjnego w 1980 roku na listę oczekujących na przeszczepienie, zgodnie z obowiązującymi wówczas zasadami, kwalifikowano pacjentów dializowanych, którzy nie przekroczyli 50. roku życia. [3–4]. Granica ta ulegała stopniowemu podwyższaniu, natomiast w ciągu ostatniego dziesięciolecia przyjmowanym wskaźnikiem w tym zakresie stał się wiek biologiczny, a nie wiek metrykalny.

Celem niniejszego opracowania jest przedyskutowanie potencjalnych problemów, które stwarzać może zjawisko starzenia się populacji osób po przeszczepieniu nerki, oraz ich wpływu na rodzaj i sposób leczenia immunosupresyjnego.

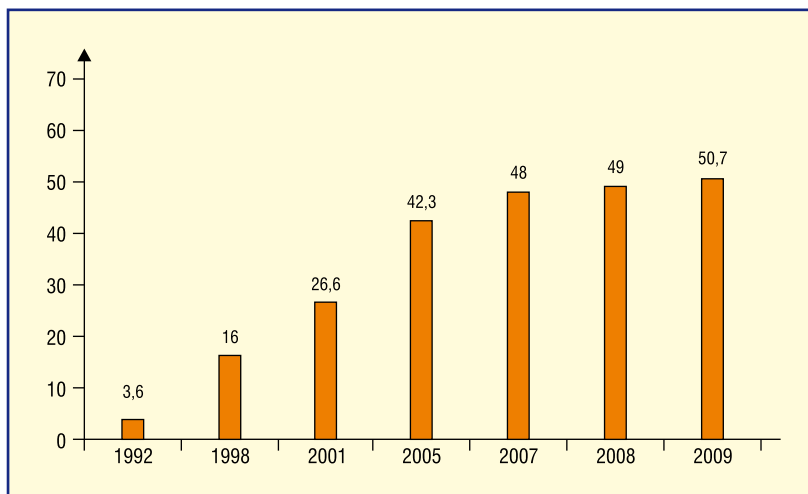
Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 05
faks: (58) 349 11 86

DEMOGRAFIA I EPIDEMIOLOGIA

Na początku warto przypomnieć obecne trendy demograficzne, które zachodzą w populacji ludzkiej na całym świecie. Postępujący proces starzenia, szczególnie widoczny w krajach rozwiniętych, jest efektem znacznego wydłużania się przeciętnego życia. Proces ten najlepiej jest widoczny w takich krajach, jak Japonia czy kraje skandynawskie [5]. Również w naszym kraju obserwujemy podobne trendy, czego najlepszym dowodem jest fakt, że w ciągu ostatniego dwudziestolecia średni okres życia statystycznego Polaka wzrósł blisko o 6 lat. Obecnie średnie przeżycie kobiet wynosi w Polsce 80 lat, a mężczyzn — 71,3 [6]. Z badań epidemiologicznych, w tym również z polskiego pilotażu epidemiologicznego w ramach Programu Wczesnego Wykrywania Chorób Nerek w Polsce (PolNef), wynika natomiast jasno, że przewlekła choroba nerek występuje znacząco częściej wśród osób w wieku podeszłym [7–11]. Nic zatem dziwnego, że ta właśnie subpopulacja stanowi większość wśród osób ze schyłkową niewydolnością nerek. Dla przykładu średni wiek osób rozpoczynających dializoterapię wynosi w Belgii 68,6, we Włoszech — 66,9, a w Grecji — 66,8 roku. Podobna sytuacja zachodzi w pozostałych krajach zachodnioeuropejskich [12, 13].

W Polsce, tak jak w większości krajów należących do regionu Europy Środkowej i Wschodniej, po nadrobieniu zaległości związanych z dostępnością do leczenia nerkozastępczego obserwuje się podobne zjawisko [14–16]. Wystarczy wspomnieć, że obecnie 54% osób rozpoczynających leczenie dializami w Polsce to pacjenci powyżej 65. roku życia. Na rycinie 1 przedstawiono procentowy udział pacjentów w podeszłym wieku spośród leczonych dializami w Polsce od 1992 do 2009 roku. Z tego zestawienia wynika jasno, że ponad połowa chorych poddawanych dializoterapii w naszym kraju to osoby zaliczane do grupy w podeszłym wieku [2]. Opisane zjawiska demograficzne i epidemiologiczne wraz z rozwojem nowoczesnej anestezjologii, a także postępowymi technologicznymi chirurgii transplantacyjnej spowodowały wspomnianą już ewolucję poglądów związanych z kwalifikacją starszych chorych na listę oczekujących na przeszczepienie nerki. Widać to wyraźnie choćby z danych amerykańskiego rejestru *US Renal Data System*, z których wynika, że obecnie ponad 20% wśród oczekujących na przeszczepienie nerki w Stanach Zjednoczonych stanowią osoby, które ukończyły 65. rok życia [17]. W tabeli 1 zaprezentowano dane pochodzące z corocznego Raportu *Poltransplant*, z któ-



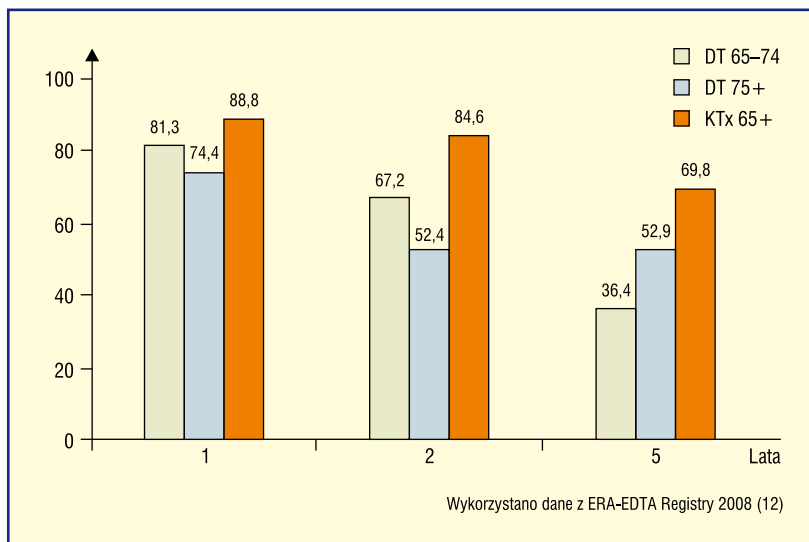
Rycina 1. Procentowy udział pacjentów w podeszłym wieku (> 65 rż.) pośród leczonych dializami w Polsce

Tabela 1. Procentowy udział pacjentów powyżej 60. roku życia na liście oczekujących na przeszczepienie nerki w Polsce

Rok	2008	2009	2010
Liczba oczekujących na przeszczep nerki	2651	2604	2581
Liczba nowych zgłoszeń	1030	1124	1340
Pacjenci powyżej 60. rż. na liście oczekujących, n (%)	192 (7,20%)	227 (8,70%)	387 (15%)

Dane uzyskano z Raportu *Poltransplant* 2011 [18]

rych wynika, że procent osób powyżej 60. roku życia na liście oczekujących na przeszczepienie uległ podwojeniu w ciągu ostatnich 3 lat [18]. Ma to oczywiście wpływ na liczbę pacjentów w podeszłym wieku poddanych temu zabiegowi. W 2009 roku takich chorych było w naszym kraju 17,3%, natomiast w ośrodku gdańskim w ostatnim roku 20% spośród 86 chorych, u których dokonano przeszczepu nerki, stanowili pacjenci w wieku powyżej 60 lat. Przeszczepienie nerek u osób starszych stało się zatem przyjętą regułą we wszystkich cywilizowanych krajach świata, a na korzyści z tego faktu płynące dla pacjentów z tej grupy wiekowej wyraźnie wskazują dane z europejskiego rejestru *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA), przedstawione na rycinie 2. Ukazują one, że w obserwacji wieloletniej przeżycie pacjentów w podeszłym wieku po przeszczepieniu nerki ulega znacznemu wydłużeniu w porównaniu z osobami leczonymi przewlekłymi dializami [12]. Do dłuższego przeżycia należy dodać znacząco lepszy komfort i jakość życia.



Rycina 2. Porównanie przeżycia pacjentów w podeszłym wieku leczonych dializami (DT) v. przeszczepienie nerek (KTx) w 12 krajach europejskich w latach 1999–2003

Tabela 2. Zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków immunosupresyjnych, które mogą występować u osób w podeszłym wieku

Zależne od wieku zmiany w motoryce przewodu pokarmowego (opóźnione opróżnianie żołądka, wydłużony czas pasażu jelitowego) — zmniejszona absorpcja leków (np. inhibitorów kalcyneuryny, kwasu mykofenolowego)
Zmniejszony wątrobowy i trzewny przepływ krwi — upośledzenie usuwania leków (np. inhibitorów kalcyneuryny)
Zmniejszona mikrosomalna aktywność cytochromu P450 — wolniejsza eliminacja inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów TOR, leków sterydowych
Mniejsze wiązanie z białkami — większa dostępność wolnych aktywnych form leku (np. kwasu mykofenolowego)
Zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej — kumulacja leków lipofilnych (np. inhibitorów kalcyneuryny)
Zmniejszony przepływ krwi przez nerki oraz zmniejszona filtracja kłębuszkowa — gorsza eliminacja leków

CZYNNIKI WPLYWAJĄCE NA LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE U OSÓB W WIEKU PODESZŁYM

Jest rzeczą wiadomą, że wiek podeszły wiąże się z zaburzeniami struktury i funkcji wielu narządów [19–20]. Należą do nich także wątroba i nerki, które odgrywają zasadniczą rolę w metabolizmie i wydalaniu wielu leków, w tym także leków immunosupresyjnych. Zmiany w motoryce i odczynowości soków żołądkowych i jelitowych również mogą wpływać na wchłanianie leków immunosupresyjnych z przewodu pokarmowego. Większa skłonność do gromadzenia się tkanki tłuszczowej u osób starszych może prowadzić do

kumulacji leków lipofilnych, do których należą na przykład inhibitory kalcyneuryny. Te i inne czynniki mogą wpływać na zmiany w farmakokinetyce i farmakodynamice leków immunosupresyjnych u osób w podeszłym wieku (tab. 2). Należy jednak pamiętać, że wymienione zaburzenia nie dotyczą w jednakowym stopniu wszystkich pacjentów po przeszczepieniu nerki. Ponadto, jak wspomniano, na listę oczekujących kwalifikowane są osoby w bardzo dobrym stanie, oddającym odpowiedni status wieku biologicznego. Są to zatem pacjenci, u których zmiany narządowe związane z wiekiem nie są wyrażone w znaczący sposób. Drugą grupę czynników, które mogą wpływać na problemy z leczeniem immunosupresyjnym, przedstawiono w tabeli 3. Jak widać są wśród nich takie, które powodują mniejszą częstość występowania ostrego odrzucania [21]. Dlatego rzadko u tego typu pacjentów istnieje konieczność uciekania się do leczenia indukcyjnego, a także po wstępnym okresie można zastosować niższe dawki leków niż u osób młodych [22]. Z jednej strony zmiany w odczynowości immunologicznej u osób starszych związane są z zaburzeniami kondycji i funkcji komórek T-CD4⁺. Jak wykazano w badaniach pochodzących z ośrodka gdańskiego, u osób w podeszłym wieku, u których rozwinęło się ostre odrzucanie, obserwowano zmniejszenie zdolności proliferacji tych komórek. Towarzystwo im skrócenie telomerów oraz zmniejszanie proporcji komórek T-CD28⁺. Zjawiska takiego nie obserwowano u osób, u których nie doszło do występowania ostrego odrzucania [23]. Dodatkowo można znaleźć sugestie dotyczące upośledzenia produkcji niektórych cytokin, na przykład IL-2. Wszystko to może brać udział w ogólnie określanym zjawisku starzenia immunologicznego (*immunosenescence*). Należy jednak zauważyć, że u pacjentów w podeszłym wieku występuje wiele czynników, które mogą prowadzić do większej skłonności do rozwoju przewlekłego odrzucania — CAN/IFTA. Należą do nich choćby upośledzenie procesów naprawczych czy też większa wrażliwość na leki z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Trzeba także pamiętać, że ta grupa chorych może być obciążona częstszym występowaniem niektórych powikłań metabolicznym (np. zaburzenia gospodarki węglowodanowo-lipidowej) lub klinicznych (np. nadciśnienie tętnicze). Planując i monitorując leczenie immunosupresyjne u osób w podeszłym wieku, należy brać te wszystkie elementy pod uwagę.

WŁAŚCIWOŚCI LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Dobór leków immunosupresyjnych w dużym stopniu powinien być uzależniony od współistniejących u danego pacjenta zespołów klinicznych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy osteoporoza [24]. Wiadomo, że wśród biorców w podeszłym wieku istnieje duża grupa osób, które przebyły w przeszłości nowotwór. Należy wziąć pod uwagę stopień zaawansowania zaburzeń lipidowych, które częściej występują u osób w podeszłym wieku niż u młodszych biorców nerki [24, 25]. Ryzyko nasilania się powyższych powikłań klinicznych i/lub metabolicznych związane ze stosowaniem poszczególnych leków mających zastosowanie w immunosupresji po przeszczepieniu nerki przedstawiono w tabeli 4. Należy dodać, że ustalenie zarówno rodzajów leków użytych w immunosupresji u osób w wieku podeszłym, jak też ich dawkowanie jest swego rodzaju balansowaniem pomiędzy immunosupresją optymalną, czyli zapobiegającą ostremu odrzuceniu, a immunosupresją zbyt silną, mogącą powodować zwiększoną częstość infekcji. Wiadomo, że umieralność z powodu infekcji występuje znacznie częściej u biorców w podeszłym wieku [26]. Wybrany schemat immunosupresji powinien się wykazywać jak najmniejszą nefrotoksycznością,

Tabela 3. Czynniki wpływające na ostre i przewlekłe odrzucenie przeszczepionej nerki u starszych biorców

Mniejsza skłonność do ostrego odrzucenia
Zmiany funkcjonalne i fenotypowe limfocytów T
Zmieniona proliferacyjna odpowiedź limfocytów T na stymulację antygenową (zmiany w produkcji cytokin)
Oslabione przekazywanie sygnałów, co prowadzi do zmniejszonej odpowiedzi cytokinowej i proliferacyjnej
Zmniejszona produkcja IL-2 i zmniejszona gęstość receptorów dla IL-2 na komórkach układu immunologicznego; obniżona aktywacja czynników jądrowych w aktywowanych limfocytach T
Zwiększony poziom cytokin zapalnych (IL-6, IF- α)
Zmiany aktywności makrofagów
Większa skłonność do rozwoju CAN/IFTA
Upośledzone procesy naprawcze
Częstsze występowanie oraz większe nasilenie niektórych powikłań klinicznych i metabolicznych <ul style="list-style-type: none"> — nadciśnienie tętnicze — zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej — hiperhomocysteinemia
Większa wrażliwość na inhibitory kalcyneuryny

CAN/IFTA (*chronic allograft nephropathy/intertitial fibrosis and tubular atrophy*) — przewlekła nefropatia przeszczepu/włóknienie śródmiąższu z zanikiem cewek nerkowych

ponieważ jak wspomniano wcześniej, u osób w podeszłym wieku występuje większa podatność na nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny.

Tabela 4. Potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań klinicznych i metabolicznych poszczególnych leków immunosupresyjnych u starszych biorców

	Cyklosporyna	Takrolimus	Glikokortykosteroidy	Sirolimus/ /Everolimus	Mykofenolan mofetilu/ /Mykofenolan sodu	Azatiopryna	Leki stosowane w terapii indukcyjnej
Hipertlipidemia	++	+	++	+++	-	-	-
Nadciśnienie	++	+	++	-	-	-	-
Cukrzyca	+	++	+++	+	-	-	-
Dysfunkcja przeszczepu	++	++	-	+/-	-	-	-
Upośledzone gojenie rany, limfocele	-	-	+	+	-	-	-
Osteoporoza	-	-	+	-	-	-	-
Infekcje	+	+	+	+	+	+	++
Nowotwory	+	+	+/-	-	-/+	+	++

+ zwiększenia ryzyka; - brak negatywnego wpływu

Tabela 5. Proponowane protokoły immunosupresyjne u biorców w podeszłym wieku

CsA lub TAC + P + SRL lub EVL — bardzo niskie dawki; utrzymywanie niskich stężeń leków
CsA lub TAC + P + MMF lub MPS — bardzo niskie dawki; utrzymywanie niskich stężeń leków
Basiliksimab lub Daclizumab + CsA lub TAC + P (mniej powikłań infekcyjnych)
Protokoły z szybkim odstawieniem hormonów sterydowych

CsA — cyklosporyna, TAC — takrolimus, P — prednizon, SRL — sirolimus, EVL — ewerolimus, MMF — mykofenolan mofetilu, MPS — mykofenolan sodu

▶▶ Wybrany schemat immunosupresji powinien się wykazywać jak najmniejszą nefrotoksycznością ◀◀

▶▶ Powszechna zasada indywidualizacji immunosupresji powinna być szczególnie przestrzegana u biorców w podeszłym wieku ◀◀

Można stwierdzić, że powszechna zasada indywidualizacji immunosupresji powinna być szczególnie przestrzegana u biorców w podeszłym wieku. Przykładowe schematy leczenia immunosupresyjnego stosowanego u starszych pacjentów po przeszczepieniu nerki przedstawiono w tabeli 5. Jak widać, cechują się one ogólną zasadą polegającą na stosowaniu jak najmniejszych i jednocześnie skutecznych dawek inhibitorów kalcyneuryny [22, 24, 27]. Należy pamiętać o stosowaniu minimalnych, skutecznych dawek mykofenalanu mofetilu lub leków pochodnych, a także o szybkim wycofywaniu się ze stosowania hormonów glukokortykosteroidowych. Ma to na celu obniżenie ryzyka rozwoju infekcji. Warto pamiętać, że u osób obciążonych wywiadem nowotworowym powinno się stosować schematy terapii z zastosowaniem pochodnych mTOR (*mammalian target of rapamycin*).

Wracając do właściwości samych leków immunosupresyjnych, trzeba przypomnieć, że istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące na

gorszą eliminację cyklosporyny u osób w podeszłym wieku [28]. Niektóre dane wskazują także, że trójlekowa terapia z zastosowaniem starego leku, jaki stanowi azatropyna, jest u starszych biorców bezpieczniejsza niż schematy z użyciem mykofenolanu mofetilu [29].

PODSUMOWANIE

Należy raz jeszcze podkreślić, że u osób w podeszłym wieku istnieje wiele czynników klinicznych, immunologicznych i metabolicznych, które nakazują dużą ostrożność w komponowaniu leczenia immunosupresyjnego [30]. Zgodnie z własnym doświadczeniem klinicznym popartym danymi z piśmiennictwa, u starszych biorców należy dążyć do ustalenia najniższych skutecznych dawek leków immunosupresyjnych [31–32]. Niestety, jak do tej pory brak randomizowanych badań klinicznych, które wskazywałyby na efektywność i bezpieczeństwo określonych schematów immunosupresyjnych u tej grupy pacjentów. Nie pozostaje zatem nic innego niż postępować zgodnie z zasadą przedstawioną przez znawcę tych zagadnień Danovitcha [24]. Stwierdził on, że dopóki brak tego typu badań, leczenie immunosupresyjne u starszych biorców przeszczepu nerki powinno być prowadzone według powszechnie istniejących zasad, ale jednocześnie indywidualizowane z uwzględnieniem wszystkich czynników, które są specyficzne dla wieku podeszłego.

STRESZCZENIE

W pierwszych kilkudziesięciu latach rozwoju transplantacji nerek metoda ta była zarezerwowana dla osób młodych. Granica wieku ulegała stopniowemu podwyższaniu, natomiast w ciągu ostatniego 10-lecia przyjmowanym wskaźnikiem w tym zakresie stał się wiek biologiczny, a nie wiek metrykalny. Należy podkreślić, że u osób w podeszłym wieku istnieje wiele czynników klinicznych, immunologicznych i metabolicznych, które nakazują dużą ostrożność w komponowaniu leczenia immunosupresyjnego. Zgodnie z własnym doświadczeniem klinicznym popartym danymi z piśmiennictwa, u starszych biorców należy dążyć do ustalenia najniższych skutecznych dawek leków

immunosupresyjnych. Niestety, dotychczas brakuje randomizowanych badań klinicznych, które wskazywałyby na efektywność i bezpieczeństwo określonych schematów immunosupresyjnych w tej grupie pacjentów. Należy zatem postępować zgodnie z zasadą opartą na czystej pragmatyce. Oznacza to, że dopóki nie ma specjalnych zaleceń, leczenie immunosupresyjne u starszych biorców przeszczepu nerki powinno być prowadzone według powszechnie istniejących zasad, ale jednocześnie indywidualizowane z uwzględnieniem wszystkich czynników, które są specyficzne dla wieku podeszłego.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 252–257

Słowa kluczowe: przeszczepienie nerki, immunosupresja, starsi biorcy

1. ESRD patients in 2009: a global perspective. Fresenius Medical Care, Niemcy 2010.
2. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2008. Drukonsul, Gdańsk 2010.
3. Rutkowski B., Niemierko M., Labon M. i wsp. Results of maintenance dialysis therapy, vascular access, general data, mode of dialysis therapy. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1987; 78: 8–13.
4. Rutkowski B., Dybicki J., Manitus A. i wsp. Wyniki przeszczepiania nerek w ośrodku gdańskim w okresie 1980–1988. *Ann. Acad. Med. Gedan.* 1989; 19: 11–17.
5. World population ageing 1950–2050. Department of Economic and Social Affairs, New York 2006.
6. Narodowy Program Zdrowia na 2007–2015. Ministerstwo Zdrowia RP, Warszawa 2010.
7. Król E., Rutkowski B., Kraszewska E. i wsp. Early detection of chronic renal disease — result of the PolNef study. *Am. J. Nephrol.* 2008; 29: 264–273.
8. Król E., Rutkowski B., Czarniak P. i wsp. Aging or comorbid conditions: what is the main cause of kidney damage? *J. Nephrol.* 2010; 23 (4): 444–452.
9. Coresh J., Astor B.C., Greene T. i wsp. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 1–12.
10. Stevens L.A., Viswanathan G., Weiner D.E. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2010; 17 (4): 293–301.
11. Abdelhafiz A.H., Brwon S.H.M., Bello A., El Nahas M. Chronic kidney disease in older people: physiology, pathology or both? *Nephron. Clin. Pract.* 2010; 116: 19–24.
12. ERA-EDTA Registry 2007 Annual Report. *Acad. Med. Center Department of Medical Information, Amsterdam* 2009.
13. Luke R.G., Beck L.H. Gerontologizing nephrology. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 1824–1827.
14. Rutkowski B. Highligths of epidemiology of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 4–10.
15. Rutkowski B. Availability of renal replacement therapy in Central and Eastern Europe. *Ethn. Dis.* 2009; 19: 18–23.
16. Rutkowski B. Postępy w leczeniu nerkozastępczym w Polsce i na świecie. *Przew. Lek.* 2010; 117 (2): 64–69.
17. United States Renal Data System, USRDS 2002. Annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetic and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda 2009.
18. Raport Poltransplant 2010. Poltransplant, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2011.
19. Rutkowski B., Chodorowski Z., Rutkowski P. Choroby nerek u ludzi w wieku podeszłym. W: Książek A., Rutkowski B. *Nefrologia*. Wyd. Czelej, Lublin 2004: 594–606.
20. Rutkowski B. Zaburzenia struktury i funkcji nerek w podeszłym wieku. *Gerontol. Pol.* 2005; 13: 211–217.
21. Bradley B.A. Rejection and recipient age. *Transplant. Immunol.* 2002; 10: 125–132.
22. Meier-Kriesche H.U., Kaplan B. Immunosupresion in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging* 2001; 18: 751–759.
23. Trzonkowski P., Dębska-Ślizień 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: 96–104.
24. Danovitch G.M., Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 84: 285–291.
25. Kisielnicka E., Zdrojewski Z., Wróblewska M. i wsp. Does immunosuppressive regimen influence the lipid disturbances in kidney recipients? *Am. J. Nephrol.* 2000; 20: 385.
26. Meier-Kriesche H.U., Ojo A.O., Hanson J.A. i wsp. Exponentially increased risk of infectious death in older renal recipients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1539–1543.
27. Bradley B.A., Takemoto S., Gjertson D. i wsp. Elderly transplant recipients may require less immunosuppression. *Transplant. Proc.* 2001; 33: 1115–1116.
28. Falck P., Åsberg A., Byberg K.T. i wsp. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (> 65 years) kidney transplantation recipients. *Transplantation* 2008; 86: 1379–1383.
29. Johnson D.W., Nicol D.L., Purdie D.M. i wsp. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients? *Transplantation* 2002; 73 (7): 1158–1163.
30. Rutkowski B. Czy nefrologia staje się gerontonefrologią? *Przew. Lek.* 2011; 123 (1): 810–883.
31. Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Wolyniec W. i wsp. A single centre experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation* 2007; 83: 1188–1192.
32. Heldal K., Leivestad T., Hartmann A. i wsp. Kidney transplantation in the elderly — the Norwegian experience. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1026–1031.