

Modyfikacja leczenia immunosupresyjnego u starszych biorców przeszczepu – obecny stan wiedzy i nadchodzące wyzwania

Modification of immunosuppressive treatment in elderly organ graft recipients
– current state of knowledge and forthcoming challenges

Ewa Pawłowicz, Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Mimo że starsi pacjenci po przeszczepieniu nerki stanowią coraz liczniejszą populację, brak szczegółowych wytycznych dotyczących leczenia immunosupresyjnego w tej grupie wiekowej. Zmiany zachodzące z wiekiem w układzie odpornościowym powodują wzrost podatności tej grupy pacjentów na zakażenia, nowotwory, choroby autoimmunologiczne oraz zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej na szczepienie. U starszych pacjentów dochodzi ponadto do zmian w wielu narządach, co prowadzi do modyfikacji farmakokinetyki i farmakodynamiki leków. W efekcie grupa ta jest bardziej narażona na działania niepożądane leków oraz częstsze interakcje lekowe. Dotychczasowe dane wskazują, że starsi pacjenci mogliby odnieść korzyści z modyfikacji protokołów immunosupresyjnych, wciąż jednak nie ma ostatecznych dowodów na temat bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania. W artykule omówiono zmiany zachodzące wraz z wiekiem, mogące wpływać na leczenie immunosupresyjne, oraz podsumowano aktualne dane na temat stosowania poszczególnych grup leków immunosupresyjnych w populacji chorych powyżej 65. roku życia.

Słowa kluczowe: starzenie się, leczenie immunosupresyjne, przeszczepianie narządów, farmakokinetyka, farmakodynamika

Przedrukowano za zgodą z: Forum Nefrologiczne 2018; 11 (3): 205–211

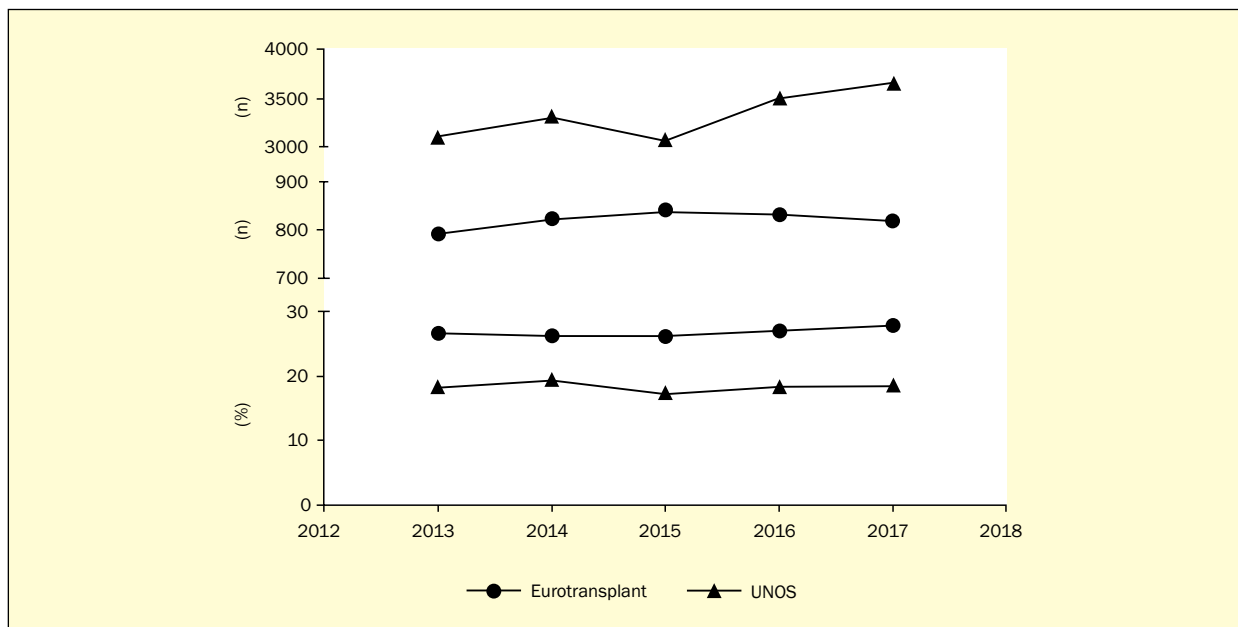
Wstęp

Populacja ludzi starszych zwiększa się szybko w ostatnich dekadach. Według prognoz opublikowanych w raporcie Organizacji Narodów Zjednoczonych [1] liczba osób w wieku 60 lat lub starszych podwoi się do roku 2050 i wzrośnie trzykrotnie do 2100 roku – wyniesie odpowiednio 2,1 oraz 3,1 mld. W skali świata populacja ta rośnie szybciej niż którakolwiek młodsza grupa wiekowa [1]. Te przemiany demograficzne przekładają się na zmianę struktury wiekowej pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek, a tym samym chorych w schyłkowym stadium niewydolności nerek – dializowanych oraz biorców przeszczepu nerki.

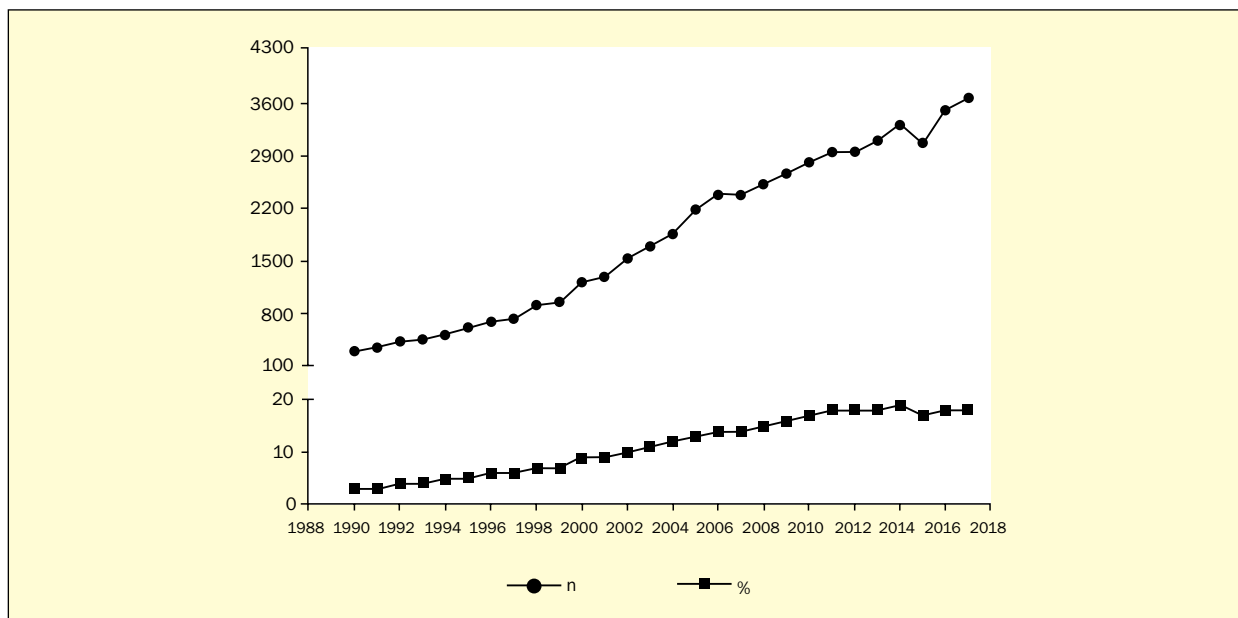
Wiek nie stanowi bezwzględnego kryterium dyskwalifikacji z zabiegu przeszczepienia nerki; ze względu na coraz lepsze wyniki leczenia wielu chorób współistniejących oraz coraz dłuższe przeżycie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek coraz więcej chorych po 65. roku życia trafia na listę oczekujących i otrzymuje przeszczep nerki.

Według danych amerykańskiej organizacji *United Network for Organ Sharing* (UNOS) w ostatnich 5 latach (2013–2017) wrosła liczba biorców nerek powyżej 65. roku życia, jednak procentowy udział tej grupy wśród wszystkich biorców nerek utrzymywał się na stałym poziomie. Według danych Eurotransplantu w ostatnich 5 latach nie obserwowano istotnego wzrostu liczby starszych biorców (ryc. 1).

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki, Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Pomorska 251, 92–213 Łódź, tel.: 42 201 44 00, faks: 42 201 44 01, e-mail: nefro@wp.pl



Rycina 1. Liczba biorców przeszczepów nerki powyżej 65. roku życia (n) oraz procentowy udział tej grupy pośród wszystkich biorców nerek (%) w latach 2013–2017 (na podstawie [33, 34])



Rycina 2. Liczba biorców przeszczepów nerki powyżej 65. roku życia (n) oraz procentowy udział tej grupy pośród wszystkich biorców nerek (%) w latach 1990–2017 (na podstawie [33])

Porównanie danych z kilku ostatnich lat do tych z początku lat 90. XX wieku wskazuje jednak na istotny wzrost udziału pacjentów po 65. roku życia w grupie biorców przeszczepów nerkowych: z 3% w 1990 roku do prawie 19% w roku 2017 (ryc. 2).

Z badań wynika, że starsi pacjenci po przeszczepieniu nerki żyją dłużej niż ich dializowani rówieśnicy. W siedmiu na osiem badań – analizowanych przez Hellemans i wsp. i opublikowanych w latach 1999–2014 – w których porównywano przeżycie starszych pacjentów po przeszczepieniu

pieniu nerki i chorych dializowanych oczekujących na przeszczepienie wykazano istotnie korzystniejsze rokowanie w tej pierwszej grupie. W przywoływanych badaniach grupę odniesienia stanowili chorzy na liście oczekujących, co pozwoliło na uniknięcie błędu wynikającego z porównywania przeżycia pacjentów zdyskwalifikowanych z przeszczepienia z uwagi na szczególnie duże ryzyko sercowo-naczyniowe czy inne obciążenia [2].

Mimo rosnącej liczby pacjentów po przeszczepieniu nerki powyżej 65. roku życia wciąż brak wyodrębnionych wytycznych w zakresie leczenia immunosupresyjnego w tej grupie chorych. W większości badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków immunosupresyjnych grupa pacjentów starszych jest niedoreprezentowana, co przekłada się na małą wiarygodność danych. Opracowanie schematów leczenia immunosupresyjnego dla chorych powyżej 65. roku życia jest konieczne ze względu na zmiany w zakresie funkcjonowania układu odpornościowego, a także inne istotne zmiany fizjologicznie związane ze starzeniem, które wpływają na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków immunosupresyjnych.

Poniżej szczegółowo omówiono zmiany związane ze starzeniem się organizmu wpływające na terapię immunosupresyjną, a także podsumowano dotychczasowe dane na temat leczenia immunosupresyjnego w grupie starszych chorych po przeszczepieniu nerki.

Układ odpornościowy w starszym wieku

Wraz z wiekiem w układzie odpornościowym zachodzą istotne zmiany, których poznanie i zrozumienie jest kluczowe dla indywidualizacji protokołów immunosupresyjnych w grupie starszych biorców narządów unaczynionych.

Zmiany te dotyczą odporności zarówno wrodzonej, jak i nabytej, a także funkcjonowania hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCs, *hematopoietic stem cells*).

Dane na temat zmniejszania się ogólnej liczby HSCs wraz z wiekiem są sprzeczne. Stwierdzono jednak, że ilościowo zaczynają przeważać mieloidalne komórki progenitorowe w porównaniu do prekursorów linii limfoidalnej. Zmiany te zachodzą na skutek zależnych od wieku modyfikacji epigenetycznych, które stabilizują szlak różnicowania w kierunku prekursorów mieloidalnych [3]. Wraz z wiekiem pogarsza się funkcja komórek progenitorowych – pośrednio wskazują na to gorsze wskaźniki przeżycia chorych po przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku kostnego, którzy otrzymali przeszczep od starszych dawców [4].

Mechanizmy odporności wrodzonej również podlegają zmianom wraz z wiekiem. U starszych pacjentów obserwowano pogorszenie fagocytarnych i migracyjnych zdolności komórek dendrytycznych [5], jednak produkcja cytokin prozapalnych w odpowiedzi na bodziec lipopolisacharydowy była większa [6]. Także makrofagi wydają się częściowo tracić swoje funkcje wraz z wiekiem; pogarsza się ich

potencjał fagocytarny, zmniejsza się produkcja cytokin i innych mediatorów [7]. Choć nie zmniejsza się liczba, to istotnie pogarsza się skuteczność mechanizmów obronnych zapewnianych przez neutrofile i komórki NK (*natural killers*): maleje ich zdolność do produkcji wolnych rodników tlenowych, do fagocytozy oraz produkcji licznych cytokin prozapalnych. Istotnie zmniejsza się także efektywność komórek NKT (*natural killer T lymphocyte*) [8].

Jedną z głównych zmian dotyczących odporności nabytej są morfologiczne i funkcjonalne zmiany inwolucyjne dotyczące grasicy. Już krótko po urodzeniu fragmenty grasicy, w których zachodzi różnicowanie limfocytów T, zmniejszają się średnio o 3% na rok i proces ten trwa z nieco mniejszą szybkością aż do późnej starości [9].

Zmiany inwolucyjne w grasicy przekładają się na zmniejszenie się populacji limfocytów T-„naiwnych” (Tab CD4+ i Tab CD8+), co odpowiada za modyfikację fenotypu i funkcji bardziej zróżnicowanych subpopulacji limfocytów T [10]. Aby przeciwdziałać zmniejszeniu z wiekiem ogólnej liczby limfocytów T, mechanizmy homeostatyczne prowadzą albo do podziałów już istniejących limfocytów, albo do wydłużenia czasu ich życia – oba mechanizmy wiążą się z obniżeniem ich efektywności [11].

W populacji limfocytów T CD4+ dochodzi z wiekiem do zmniejszenia produkcji cytokin prozapalnych, przede wszystkim interleukiny 2 (IL-2), a także do stłumienia kostymulacji z innymi komórkami układu odpornościowego. Zmniejsza się zróżnicowanie subpopulacji limfocytów T CD8+, wśród których zaczynają dominować komórki pamięci [8].

Ważnym zagadnieniem jest zachwianie równowagi między limfocytami Th17 a limfocytami T-regulatorowymi (T_{reg}): u osób starszych notowano istotne zwiększenie ilości limfocytów Th17 i zmniejszenie liczby T_{reg}. Wraz z modyfikacją profilu cytokin prozapalnych w starszym wieku powyższe zmiany prowadzą do rozregulowania odpornościowych mechanizmów homeostatycznych, co odpowiada za zwiększoną zapadalność na zakażenia w populacji starszych pacjentów [12].

Także odpowiedź humoralna podlega z upływem czasu zmianom. Podobnie jak w przypadku populacji limfocytów T, wraz z wiekiem rośnie liczba komórek pamięci typu B kosztem „dziewiczych” limfocytów B (niezawierających na swojej powierzchni cząsteczek CD27). Komórki pamięci przejawiają zmniejszoną zdolność do apoptozy; dochodzi do akumulacji poszczególnych subpopulacji. Prowadzi to do zmniejszenia potencjału różnicowania i może niekorzystnie wpływać na wyniki szczepień w populacji starszych pacjentów. Podstawą prawidłowego funkcjonowania limfocytów B są interakcje z innymi komórkami układu odpornościowego – w starszym wieku dochodzi do zmniejszenia efektywności tych interakcji [13]. Jak podają Aydar i wsp., komórki B osób starszych są o 70% gorzej stymulowane przez komórki dendrytyczne, co wynika z utraty na ich powierzchni czą-

steczek kostymulujących (CD40 lub CD27) [14]. Ponadto zwraca się uwagę, że z wiekiem dochodzi do zmniejszania się powinowactwa przeciwciał oraz do redukcji efektywności tak zwanego przełączania klas (*isotype switching*) – procesu wymiany części stałej łańcucha ciężkiego przeciwciała podczas przekształcania się limfocyta B do komórki plazmatycznej [13].

Ciekawy punkt widzenia zmian zachodzących w układzie odpornościowym przedstawiła Gubbels Bupp, która w swojej pracy podsumowała wpływ płci na starzenie się układu odpornościowego. Stwierdziła ona, że zmiany te przebiegają u mężczyzn z większą intensywnością niż u kobiet [15].

Powyżej opisane zmiany zachodzące z wiekiem w układzie odpornościowym wiążą się ze zwiększoną podatnością na zakażenia i złośliwy proces rozrostowy czy choroby autoimmunologiczne oraz z ograniczoną odpowiedzią na szczepienia. Mogą jednak odpowiadać także za obserwowaną w grupie starszych biorców zmniejszoną częstość ostrego odrzucania przeszczepu; stwierdzono bowiem odwrotnie proporcjonalną zależność między częstością występowania epizodów ostrego odrzucania a wiekiem biorców [16]. Ma to związek z istotnymi modyfikacjami w zakresie szlaków CD28-CTLA4 i CD40-CD40L oraz z pogorszeniem skuteczności kostymulacji [17]. Malejącej z wiekiem częstości epizodów ostrego odrzucania greftu towarzyszy jednak rosnąca śmiertelność biorców przeszczepów w wyniku infekcji [18].

Pozostałe zmiany związane ze starzeniem wpływające na farmakoterapię

Zmiany zachodzące w różnych narządach i układach fizjologiczne dla starzenia wpływają na modyfikację procesów farmakokinetycznych.

Po pierwsze, u osób starszych dochodzi do zwiększenia pH soku żołądkowego; może się to wiązać z niewielkim zmniejszeniem absorpcji, jednak efekt ten rzadko jest istotny klinicznie. Ponadto mamy do czynienia z opóźnionym opróżnianiem żołądka, zmniejszonym trzewnym przepływem krwi, zmniejszoną powierzchnią absorpcji oraz upośledzeniem motoryki całego przewodu pokarmowego.

Zmiany w zakresie składu ciała w populacji ludzi starszych sprowadzają się do zwiększenia procentowego udziału tkanki tłuszczowej i do zmniejszenia objętości osocza, wody ogólnoustrojowej (aż o 17% w porównaniu z populacją ogólną) i pozanaczyniowej. Zwiększenie objętości tkanki tłuszczowej wpływa na zwiększenie objętości dystrybucji leków o charakterze hydrofobowym. Z kolei zmniejszenie ilości wody ogólnoustrojowej wiąże się ze zwiększeniem w osoczu stężenia leków hydrofilnych. Zmniejszone stężenie albumin odpowiada za zwiększenie w osoczu wolnej frakcji wielu leków, a zwiększone stężenie kwaśnej alfa-1 glikoproteiny powoduje zmniejszenie w osoczu wolnej frakcji leków o odczynie zasadowym. Oprócz tego występuje zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę i zmniejszenie masy wątroby,

co przekłada się na redukcję efektu „pierwszego przejścia” oraz upośledzenie 1. fazy metabolizmu wielu leków. Obserwuje się także zmniejszenie aktywności enzymów, kluczowego dla metabolizmu leków, kompleksu cytochromu P450. Upośledzenie filtracji kłębuszkowej u osób starszych może prowadzić do zmniejszenia efektywności usuwania metabolitów leków eliminowanych z moczem [19].

Starzenie organizmu wpływa także istotnie na farmakodynamikę przez zmniejszenie gęstości i powinowactwa receptorów, upośledzenie mechanizmów przesyłania sygnałów oraz odpowiedzi komórkowej na otrzymany bodziec [20].

Ponadto należy pamiętać, że pacjenci powyżej 65. roku życia, w związku z często spotykaną u nich wielochorobowością, są szczególnie narażeni na występowanie interakcji lekowych [21]. Jest to szczególnie istotne w perspektywie leczenia immunosupresyjnego – interakcje leków o wąskim oknie terapeutycznym z innymi preparatami mogą prowadzić do klinicznie istotnych zmian stężenia terapeutycznego.

Wzrastająca wraz z wiekiem częstość występowania procesów otepiennych różnego pochodzenia oraz pogorszenie funkcji poznawczych mogą istotnie wpływać na stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, także odnośnie do leczenia immunosupresyjnego.

Leczenie immunosupresyjne a starzejąca się populacja biorców

Choć u zdecydowanej większości biorców po 65. roku życia stosowane są te same protokoły leczenia immunosupresyjnego co w populacji ogólnej, to powyżej opisane zmiany zachodzące w organizmie wraz z wiekiem sugerują, że celowe byłoby rozważenie modyfikacji schematów leczenia. Ze względu na ogólnoswiatowe zmiany demograficzne populacja osób starszych staje się coraz częściej przedmiotem badań we wszystkich dziedzinach medycyny. Oryginalnych badań na temat przeszczepiania narządów u ludzi starszych i opieki po przeszczepieniu wciąż jest jednak niewiele. Szczególnie dotyczy to randomizowanych badań klinicznych porównujących różne schematy leczenia immunosupresyjnego w tej grupie biorców [22]. Poniżej omówiono dotychczasowe dane na temat leczenia poszczególnymi lekami immunosupresyjnymi biorców powyżej 65. roku życia.

Inhibitory kalcyneuryny stanowią najważniejszą składową protokołów immunosupresyjnych po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Wydaje się, że to właśnie na temat tej grupy leków w odniesieniu do podeszłego wieku pacjentów wiemy jak dotąd najwięcej.

Wyniki badań, w których porównywano parametry farmakokinetyczne takrolimusu u młodszych i starszych biorców, wskazują, że mniejsze dawki stosowane w tej drugiej populacji wciąż mogą być skuteczne przy zachowanym profilu bezpieczeństwa. W wielośrodkowym badaniu, do którego zakwalifikowano aż 374 biorców nerki powyżej

65. roku życia, Jacobs i wsp. po raz pierwszy udowodnili, że starsi pacjenci wymagają stosowania mniejszych dawek inhibitorów kalcyneuryny dla osiągnięcia podobnych C_0 i postulowali stosowanie mniejszych dawek w tej populacji chorych [23]. Podobne wnioski wyciągnęli David-Neto i wsp., którzy porównywali grupę chorych powyżej 65. roku życia z osobami po przeszczepieniu w wieku średnio 35 ± 6 lat. Wykazano, że pomimo stosowania takrolimusu w dawkach odpowiednio $8,6 \pm 4,8$ mg i $12,1 \pm 5,1$ mg w obu populacjach stężenie C_0 się nie różniło. U pacjentów starszych obserwowano istotnie większe stężenie C_{max} w porównaniu z grupą kontrolną [24]. Przeprowadzono mniej badań dotyczących cyklosporyny, jednak w tych dotychczas opublikowanych osiągnęto podobne wyniki.

Objektem badań w odniesieniu do wieku chorych po przeszczepieniu były także działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny, przede wszystkim nefro- i neurotoksyczność. Inhibitory kalcyneuryny mogą powodować uszkodzenie nerek o charakterze ostrym lub przewlekłym. Khan i wsp. badali wpływ równoczesnego stosowania inhibitorów kalcyneuryny i innych nefrotoksycznych leków, takich jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki aminoglikozydowe czy inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, na występowanie i przebieg ostrego uszkodzenia nerki przeszczepionej. Ponieważ populacja starszych biorców jest *a priori* narażona na większe ryzyko ostrego uszkodzenia graftu, stosowanie powyższych leków powinno być w niej ograniczone do koniecznego minimum [25].

Populacja biorców narządów unaczynionych powyżej 65. roku życia jest również bardziej narażona na neurotoksyczność związaną ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny. Prawdopodobnie jest to związane z zależnym od wieku zmniejszeniem w komórkach ośrodkowego układu nerwowego ekspresji i aktywności glikoproteiny P – białka odpowiedzialnego za usuwanie z organizmu leków i zapobieganie ich akumulacji [26].

W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie obserwowano istotnych klinicznie zmian dotyczących farmakokinetyki i farmakodynamiki kwasu mykofenolowego w grupie starszych biorców [27].

Rozważa się różne strategie leczenia glukokortykosteroidami po przeszczepieniu nerki w populacji starszych biorców, szczególnie w perspektywie toczącej się obecnie dyskusji na temat wczesnego wycofania lub zmniejszenia dawek glukokortykoidów w leczeniu immunosupresyjnym. Skutki wczesnego wycofania lub redukcji steroidów mogą być inne w grupie starszych biorców niż w populacji ogólnej, ale wydaje się, że mogliby oni skorzystać na takiej strategii z uwagi na większą podatność na działania niepożądane tej grupy leków, takich jak rozwój cukrzycy potransplantacyjnej, osteoporoza czy choroby układu sercowo-naczyniowego [28].

Wydaje się, że stosowanie ewerolimusu w populacji starszych biorców może być korzystne, szczególnie dla

uniknięcia toksyczności inhibitorów kalcyneuryny i z uwagi na zwiększone ryzyko nowotworzenia w tej grupie wiekowej [29].

W odniesieniu do terapii indukcyjnej postuluje się pominięcie bazyliksymabu w populacji starszych biorców. Po pierwsze, jest to związane ze zmniejszoną aktywnością IL-2 w tej populacji; ponadto długi czas półtrwania bazyliksymabu nie pozwala na szybką redukcję leczenia immunosupresyjnego w przypadku ciężkich zakażeń, częstszych w grupie starszych pacjentów [30].

Wyniki powyżej przedstawionych badań wydają się sugerować celowość rozważenia zmniejszenia całkowitej siły immunosupresji w grupie starszych biorców. Wciąż jednak nie wiadomo, jak duża redukcja dawek pozwoli na odniesienie istotnych klinicznie korzyści w tej populacji chorych. Na to pytanie mogą odpowiedzieć jedynie wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo dotychczas stosowanych protokołów z nowymi, zredukowanymi schematami, opracowanymi z myślą o starszych pacjentach.

Obecnie trwa też poszukiwanie wiarygodnych markerów, które odzwierciedlałyby nie tylko farmakokinetyczne, ale także farmakodynamiczne efekty działania leków immunosupresyjnych; takie kinetyczno-dynamiczne podejście istotnie udoskonaliłoby monitorowanie leczenia. Rozwiązaniem idealnym byłoby znalezienie swoistego „immunomierza”, który pozwoliłby na identyfikowanie pacjentów ze zbyt małą lub zbyt dużą immunosupresją [31].

W niedawno opublikowanym raporcie z prac grupy ekspertów opisano trzy rodzaje możliwych biomarkerów, umożliwiających kompleksową ocenę skuteczności leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych:

- biomarkery związane z ryzykiem odrzucenia graftu (alloreaktywność a tolerancja);
- biomarkery odzwierciedlające indywidualną odpowiedź na leczenie immunosupresyjne;
- biomarkery związane z uszkodzeniem przeszczepionego narządu.

W raporcie zwrócono również uwagę na znaczenie farmakogenetyki jako ważnego narzędzia pozwalającego na indywidualizację protokołów immunosupresyjnych [32].

Z uwagi na kompleksowość fizjologicznych zmian zachodzących w starszym wieku oraz wyjątkową podatność populacji starszych biorców na toksyczność leków immunosupresyjnych znalezienie biomarkera specyficznego dla tej populacji jest szczególnie ważne. Docelowo powinien on odzwierciedlać fizjologicznie zmniejszoną immunoreaktywność starszego pacjenta [31].

Podsumowanie

Powyżej przedstawione dane pokazują, że pacjenci po przeszczepieniu nerki powyżej 65. roku życia stanowią szczególną grupę biorców. Zmiany fizjologiczne związane ze

starzeniem się organizmu, zachodzące nie tylko w układzie odpornościowym, ale także w innych układach i narządach, a wpływające na losy leków w ustroju, powinny być uwzględniane przy planowaniu leczenia immunosupresyjnego u starszych biorców przeszczepów. Wydaje się, że populacja

ta może odnieść istotne klinicznie korzyści z indywidualizacji protokołów immunosupresyjnych, jednak konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo zmodyfikowanego leczenia w porównaniu do klasycznych schematów.

Abstract

Older people are growing population among kidney transplant recipients. However, specific recommendations on immunosuppressive regimens in this group are lacking. Immunosenescence comprises increased susceptibility to infections, malignancies and autoimmune disease, whereas decreased response to vaccinations is observed in this group. In elderly, many changes brought on by natural age advancement lead to modification in pharmacokinetics and pharmacodynamics. As a result, this population is prone to more severe adverse events and drug-drug interactions than it is observed in younger patients. Current data suggest, that modifications in immunosuppressive protocols might be beneficial in this group, but more reliable data on efficiency and safety are needed. In this paper, age-related changes that influence immunosuppressive therapy are discussed and current state of knowledge about immunosuppression in elderly is summarized.

Key words: aging, immunosuppressive therapy, organ transplantation, pharmacokinetics, pharmacodynamics

Piśmiennictwo

1. United Nations. World Population Prospects: Key findings & advanced tables. The 2017 Revision, https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/wpp2017_keyfindings.pdf.
2. Hellemans R., Stel V.S., Jager K.J. i wsp. Do elderly recipients really benefit from kidney transplantation? *Transplant. Rev.* 2015; 4: 197–201.
3. Cho R.H., Sieburg H.B., Müller-Sieburg C.E. A new mechanism for the aging of hematopoietic stem cells: aging changes the clonal composition of the stem cell compartment but not individual stem cells. *Blood* 2008; 111: 5553–5561.
4. Kollman C., Howe C.W., Anasetti C. i wsp. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001; 98: 2043–2051.
5. Agraval A., Tay J., Ton S. i wsp. Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J. Immunol.* 2007; 182: 1138–1145.
6. Nomellini V., Gomez C.R., Kovacs E.J. Aging and impairment of innate immunity. *Contrib. Microbiol.* 2008; 15: 188–205.
7. Mahub S., Brubacker A.L., Kovacs E.J. Aging of the innate immune system: an update. *Curr. Immunol. Rev.* 2011; 7: 104–115.
8. McKay D., Jameson J. Kidney transplantation and the ageing immune system. *J. Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 700–708.
9. Steinmann G.G., Klaus B., Müller-Hermelink H.K. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scand. J. Immunol.* 1985; 22: 563–575.
10. Rezzani R., Nardo L., Favero G. i wsp. Thymus and aging: morphological, radiological and functional overview. *Age* 2014; 36: 313–351.
11. Aspinall R., Andrew D. Thymic involution in aging. *J. Clin. Immunol.* 2000; 20: 250–256.
12. Schmitt V., Rink L., Uciechowski P. The Th1/Treg balance is distributed during aging. *Exp. Gerontol.* 2013; 48: 1379–1386.
13. Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. *Transplant Int.* 2009; 22: 1041–1050.
14. Aydar Y., Balogh P., Tew J.G. i wsp. Age related depression of FDC accessory functions and CD21 ligand-mediated repair of co-stimulation. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 2817.
15. Gubbels Bupp M.R. Sex, the aging immune system and chronic disease. *Cell Immunol.* 2015; 294: 102–110.
16. Tullius S.G., Milford E. Kidney allocation and the aging immune response. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1369–1370.
17. Fernandez-Gutierrez B., Jover J.A., De Miguel S. i wsp. Early lymphocyte activation in elderly humans: impaired T and T-dependent B cell responses. *Exp. Gerontol.* 1999; 34: 217.
18. Shi Y.Y., Hesselink D.A., van Gelder T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of immunosuppressive drugs in elderly kidney transplant recipients. *Transplant. Rev.* 2015; 29: 224–230.
19. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metabol. Rev.* 2009; 41: 67–76.
20. ELDesoky E.S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am. J. Ther.* 2007; 14: 488–498.
21. Hilmer S.N., Gnijdic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 85: 86–88.
22. Montero N., Pérez-Sáez M.J., Pascual J. i wsp. Immunosuppression in the elderly renal allograft recipient: a systematic review. *Transplant Rev.* 2016; 30: 144–153.
23. 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: 3326–3336.
24. 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: 1365–1372.

25. Khan S., Loi V., Rosner M.H. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging* 2017; 34: 729–741.
26. DiMartini A., Fontes P., Dew M.A. i wsp. Age, model for end-stage liver disease score, and organ functioning predict posttransplant tacrolimus neurotoxicity. *Liver Transpl.* 2008; 14: 815–822.
27. Tang J.T., de Winter B.C., Hesselink D.A. i wsp. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate mofetil in younger and elderly renal transplant recipients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017; 83: 812–822.
28. Steiner R.W., Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin. Immunopathol.* 2011; 33: 157–167.
29. David-Neto E., Avena F., Ramos F. i wsp. Longitudinal pharmacokinetics of everolimus when combined with low-level of tacrolimus in elderly renal transplant recipients. *Transplantation* 2017; 101: 2133–2138.
30. Salis P., Caccamo C., Verzaro R. i wsp. The role of basiliximab in the evolving renal transplantation immunosuppression protocol. *Biologics* 2008; 2: 175–188.
31. Peeters L.E.J., Andrews L.M., Hesselink D.A. i wsp. Personalized immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Pharmacol. Res.* 2018; 130: 303–307.
32. Brunet M., Shipkova M., van Gelder T. i wsp. Barcelona consensus on biomarker-based immunosuppressive drugs management in solid organ transplantation. *Ther. Drug Monit.* 2016; 38: 1–20.
33. United Network for Organ Sharing. Transplant trends, <https://unos.org/data/transplant-trends>.
34. Eurotransplant. Yearly statistics, <https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=yearlystats>.