

TRANSPLANTACIJA BUBREGA KOD STARIJIH OSOBA – VAŽNOST OBILJEŽJA DARIVATELJA I PRIMATELJA

IVA BAČAK KOČMAN, MLADEN PERIĆ, ELEONORA GOLUŽA, IVICA KOČMAN¹,
ŽELJKO KAŠTELAN², JOSIP PASINI², PETAR KES³ i NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ³

Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, ¹Klinika za kirurgiju, Klinička bolnica Merkur, Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²Klinika za urologiju i ³Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Zagreb, Hrvatska

Starenje je prirodan proces koji obuhvaća promjene na svim tkivima i organima uz smanjenje funkcijskog kapaciteta organa. Kako se produžuje životna dob u populaciji, sve je više osoba starije životne dobi koje zahtijevaju nadomještanje bubrežne funkcije, i za njih je transplantacija bubrega metoda odabira, ako nemaju kontraindikacija za primjenu imunosupresijske terapije. Manjak darivatelja bubrega onemogućava transplantaciju svim osobama koje trebaju takvu vrstu liječenja. Uporabom bubrega darivatelja starije životne dobi povećava se broj dostupnih organa i omogućuje optimalna metoda nadomještanja bubrežne funkcije osobama starije životne dobi.

Ključne riječi: starenje, transplantacija bubrega, darivatelj bubrega, primatelj bubrega

Adresa za dopisivanje: Iva Bačak-Kočman, dr. med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: bacakkocman.iva@gmail.com

PATOFIZIOLOGIJA STARENJA BUBREGA

Starenje je univerzalan, progresivan proces koji se razlikuje od bolesti vezanih uz stariju životnu dob, a udruženo je s progresivnim gubitkom funkcije imunološkog sustava poznatim kao imunosenescencija. Imunološki sustav sastoji se od prirodnog (monociti, stanice prirodni ubojice, dendritičke stanice) i stečenog (T i B limfociti) imuniteta. Imunosenescencija zahvaća obje grane imuniteta, iako starenje ima veći utjecaj na stečeni imunitet. Promjene su rezultat involucije timusa i atrofije sekundarnih limfoidnih organa što vodi smanjenju cirkulirajućih limfocita i mijenja citokine. Takve bi promjene mogle objasniti povećanu prijemčivost za infekcije i manji postotak akutnog odbacivanja kod starijih primatelja bubrega.

Poremećaj funkcije bubrega jedan je od važnijih problema kod bolesti osoba starije životne dobi, a fiziološki je proces prilikom kojeg dolazi do smanjenog funkcionalnog kapaciteta bubrega. Za naglasiti je da

poremećaj funkcije bubrega ne označava "bolesne bubrege" već one koji mogu normalno održavati homeostazu organizma, osim prilikom opterećenja kada im je sposobnost prilagodbe smanjena. Poremećenu funkciju bubrega u starijih važno je imati na umu kod nadomještanja tekućine i primjene lijekova, osobito nefrotoksičnih.

Tijekom starenja bubrega dolazi do anatomskih i funkcijskih promjena bubrega. U anatomskom smislu, bubrezi su makroskopski simetrični, smanjeni, s fino granuliranom površinom. Do maksimalnog gubitka bubrežne mase dolazi u 7. i 8. desetljeću života (1). Vezano uz generalizirane vaskularne promjene, najizraženiji je gubitak kortikalnog parenhima (2). Glomeruloskleroza, atrofija tubula, intersticijska fibroza i fibroza intime arterija su glavna histološka obilježja starenja bubrega. Funkcijske promjene ovise o radu glomerula, tubula i endokrinnoj funkciji bubrega. Glomerulska filtracija (GF) nakon tridesete godine opada u prosjeku 1 mL godišnje (3), iako su Lindeman i sur. u svojoj stu-

diji prikazali čak i porast GF u dijela starije populacije, a kod trećine bolesnika nije bilo promjena vrijednosti GF (4). Takva raznolikost podataka dokaz je da osim starenja postoje i drugi čimbenici koji doprinose smanjenoj funkciji bubrega.

Glomerulska filtracija određuje se prema više formula o čijoj specifičnosti i vrijednosti još uvijek nema dokaza. Najčešće se primjenjuje Cockcroft-Gaultova formula, iako se njome podcjenjuje stvarna GF u starijih osoba, pa se pouzdanijom smatra MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) (5).

Berman i sur su pokazali da u starijih osoba formula MDRD procjenjuje značajno višu glomerulsku filtraciju nego Cockcroft-Gaultova formula, što ima važno kliničko značenje kod primjene i doziranja lijekova prema GF (6). Zbog toga Gill i sur. smatraju da kod osoba starije životne dobi prednost treba dati Cockcroft-Gaultovoj formuli kako bi se izbjegla toksičnost lijekova (7). Posljednjih se godina sve više spominje cistatin C kao značajan pokazatelj bubrežne funkcije u starijoj dobi (8), ali stvarno značenje tek treba ispitati u studijama na velikom broju ispitanika.

Zbog atrofije tubula, tubulointersticijske fibroze, hipotenzije ili normoreninemičnog hipoaldosteronizma i smanjene dostave vode i natrija u distalne dijelove nefrona zbog dehidracije, poremećena je sekrecija kalija i reapsorpcija natrija (9). Zbog neodgovarajućeg unosa tekućine u starijoj dobi dolazi do dehidracije, ali i hipervolemije, jer je smanjena sposobnost koncentriranja ili razrjeđivanja urina.

Bubreg kao organ s endokrinom funkcijom je glavni proizvođač eritropoetina u organizmu. Zato je povećana učestalost anemije u starijoj dobi. Zbog poremećene konverzije 25-hidroksivitamina D u 1,25-dihidroksivitamin D razvija se osteoporoza u starijoj životnoj dobi, te je povećan rizik fraktura (10).

TRANSPLANTACIJA BUBREGA

Transplantacija bubrega značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika s terminalnom fazom bubrežne bolesti. Danas je sve više starijih bolesnika u populaciji s terminalnom bubrežnom bolesti, što prati i sve veći broj transplantacija bubrega u starijih osoba.

Zbog većeg postotka preživljenja transplantacija bubrega je rješenje za bolesnike na dijalizi i svakako postaje terapija izbora kod svih bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti. Još 1999. g. Wolfe je koristeći podatke iz USRDS (*United States Renal Data System*) prikazao da bolesnici s transplantatom imaju bolje preživljenje

od bolesnika koji se dijaliziraju i onih koji na dijalizi čekaju transplantaciju. Iako je preživljenje bolesnika s transplantatom svih dobi bilo duže, ipak su nešto bolji rezultati preživljenja bili kod mlađih primatelja (11). Vrijeme čekanja na listi za transplantaciju kao i komorbiditeti su se značajno povećali otkad je nastala Wolfeova studija, ali ipak transplantacija bubrega u starijih još uvijek daje prihvatljive rezultate.

U studiji nešto novijeg datuma Rao i sur. pokazali su da čak i bolesnici stariji od 70 godina dobivaju veću šansu za preživljenje nakon transplantacije bubrega. Jedan od najzanimljivijih rezultata te studije prikazuje za 3% manju smrtnost nakon transplantacije u starijih bolesnika, čiji uzrok renalnog zatajenja su šećerna bolest i hipertenzija (12).

Unatoč tim rezultatima, mnoge studije ukazuju na činjenicu da je mortalitet viši (11,13-16), a preživljenje presatka manje u starijih nego u mlađih primatelja (17,18). Uzroci gubitka presatka ovise o dobi primatelja. Iako je stopa akutnog odbacivanja manja u starijoj dobi, utjecaj na gubitak presatka je u toj populaciji izraženiji. U mlađoj populaciji čest uzrok gubitka presatka je imunološkog podrijetla, a u starijoj je to smrt s funkcionirajućim presatkom (7,17).

Obilježja darivatelja i njihov utjecaj na ishod transplantacije

Darivatelj po proširenim kriterijima je svaki darivatelj stariji od 60 godina ili stariji od 50, s dva od tri kriterija: serumski kreatinin prije eksplantacije >1,5 mg/dl, smrt zbog cerebrovaskularnog infarkta, hipertenzija u anamnezi. Unatoč činjenici da je rizik gubitka presatka povećan 70% u odnosu na mlade, idealne darivatelje, primatelji bubrega donora po proširenim kriterijima ipak imaju bolje preživljenje nego bolesnici na dijalizi.

Gill i sur. prikazali su kod primatelja starijih od 60 godina koji su primili bubreg davatelja po proširenim kriterijima, lošiju funkciju presatka u prvoj posttransplantacijskoj godini nego primatelja živih davatelja ili davatelja po standardnim kriterijima (18).

Eurotransplant Senior Program (ESP) pokrenut je 1999. g. da bi se smanjilo vrijeme čekanja na transplantaciju za starije primatelje. Prema ESP, da bi se smanjilo vrijeme hladne ishemije, alociraju se bubrezi davatelja starijih od 65 godina za primatelje starije od 65 na užem geografskom području. Organi su alocirani samo prema krvnoj grupi i vremenu čekanja na listi za transplantaciju. Primatelji stariji od 65 godina ne moraju potpisati pristanak za ESP, pa se u tom slučaju organi mlađih davatelja za njih alociraju prema HLA podudarnosti, vremenu čekanja, predviđenom hladnom vremenu is-

hemije i balansu davatelja i primatelja između zemalja unutar Eurotransplanta.

Godine 2008. Frei i sur. objavili su 5-godišnje rezultate ishoda primatelja unutar ESP. Preživljenje primatelja i presatka bilo je lošije u odnosu na primatelje između 60. i 64. godine koji su primili bubreg prema standardnim kriterijima Eurotransplanta (ETKAS -*Eurotransplant Kidney Allocation System*)(15). Iz tog iskustva "senior" programa je vidljivo da je ishod starijih primatelja bolji ako im je transplantiran bubreg mladog davatelja. Dosad još nisu uspoređeni rezultati ESP s ishodom dijaliziranih bolesnika na listi čekanja za transplantaciju, što bi prikazalo dobrobit ranije transplantacije po ESP algoritmu u odnosu na čekanje bubrega po standardnim kriterijima.

Može se zaključiti da bubreg darivatelja po proširenim kriterijima treba ponuditi svim starijim primateljima, osobito onima koji nemaju mogućeg živog darivatelja a dugo su na listi čekanja za transplantaciju i starijim primateljima oboljelima od šećerne bolesti bez obzira na vrijeme provedeno na listi.

Obilježja starijih primatelja i njihov utjecaj na ishod transplantacije

Stariji primatelji imaju viši posttransplantacijski mortalitet nego mlađi zbog više pridruženih komorbiditeta. Kauffman je u svojoj studiji analizirao utjecaj komorbiditeta (arterijsku koronarnu i perifernu vaskularnu bolest, cerebrovaskularne bolesti, malignitet, šećernu i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest) u starijih primatelja na smrtnost u prvoj posttransplantacijskoj godini. Komorbiditeti su povećali smrtnost u prvoj godini četverostruko u primatelja starijih od 60 godina, za razliku od primatelja starijih od 60 godina bez komorbiditeta (20).

Najčešće pridružene bolesti su kardiovaskularna i infektivne bolesti. Rizik kardiovaskularne bolesti povećava se paralelno s progresijom bubrežne bolesti. Nuspojave najčešće primjenjivanih imunosupresiva u posttransplantacijskom razdoblju su dobitak na tjelesnoj težini, hiperkolesterolemija, šećerna bolest i hipertenzija što sve povećava i kardiovaskularni rizik.

Kardiovaskularna bolest je najčešći uzrok smrti kod bolesnika s transplantiranim bubregom, kao i kod bolesnika na dijalizi. Ipak, taj je rizik u bolesnika svih dobnih skupina, na listi čekanja za transplantaciju nešto viši nego rizik u bolesnika s transplantatom (21).

Drugi najčešći uzrok smrti bolesnika s terminalnim bubrežnim zatajenjem i bolesnika s transplantatom su infektivne bolesti (20,21). Iako dob značajno povećava

va rizik od infekcija kod bolesnika s transplantatom, transplantacija bubrega kod primatelja svih dobnih skupina nosi manji rizik od povišene smrtnosti kao posljedice infekcije u odnosu na bolesnike kojima se bubrežna funkcija nadomješta dijalizom (21).

IMUNOSUPRESIJA U STARIJIH PRIMATELJA

Idealno je u primatelja starije životne dobi koristiti "poštedne" imunosupresijske protokole. Povećani rizik poboljšavanja i smrtnosti u velikoj je mjeri uvjetovan i odabirom imunosupresije. Ipak, alokacija organa u "senior" programu ne uključuje imunološku podudarnost što često rezultira visokim imunološkim rizikom prilikom takvih transplantacija i zahtijeva uporabu intenzivne imunosupresije kako bi se preveniralo akutno odbacivanje. Prilikom odabira imunosupresijskog protokola treba voditi računa i o obilježjima darivatelja i kvaliteti transplantiranog organa. Treba dobro procijeniti postojeće rizike koji su prisutni u primatelja organa i pokušati izbjeći pogoršanje čimbenika rizika. Uvođenjem TOR inhibitora u imunosupresijske protokole djeluje obećavajuće zbog niske nefrotoksičnosti. Ipak, potreban je oprez zbog mogućeg pogoršanja rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definiralo njihovu ulogu u transplantaciji osoba starije životne dobi.

ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega je metoda odabira i u osoba starije životne dobi ako nemaju kontraindikacija za kirurški zahvat i primjenu imunosupresijskih lijekova. Uporabom organa darivatelja starije životne dobi može se osigurati transplantacija i toj skupini bolesnika. Daljnja istraživanja trebaju odrediti optimalan imunosupresijski protokol u osoba starije životne dobi uz naglasak na individualan pristup zasnovan na obilježjima darivatelja i primatelja bubrega.

LITERATURA

1. McLechlan M. Anatomic structural and vascular changes in the aging kidney. U: Cameron JS, Marcias-Nunez JF, ur. Renal function and disease in elderly. New York: Butterworth-Heinemann, 1987, 3-26.
2. Bax L, van der Fraaf Y, Rabelink AJ i sur. SMART study group. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. Eur J Clin Invest 2003; 22: 34-40.
3. Morrissey PE, Yango AF. Renal transplantation: older recipients and donors. Clin Geriatr Med 2006; 22: 687-707.

4. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-85.
5. Levey AS, Bosch JP, Lewis i sur. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70
6. Berman N, Hostetter TH. Comparing the Cockcroft-Gault and MDRD equations for calculation of GFR and drug doses in the elderly. *Nat Clin Practice* 2007; 3: 644-5.
7. Gill J, Malyuk R, Djurdjev O i sur. Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group - a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2894-9.
8. Ognibene A, Mannuci E, Calдини A i sur. Cystatin C reference values and aging. *Clin Biochem* 2006; 39: 658-61.
9. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 646-56.
10. Gallagher JC, Rupuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 610-3.
11. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL i sur. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
12. Rao PS, Merion RM, Ashby VB i sur. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from Scientific Registry of Transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1069-74.
13. Humar A, Denny R, Matas AJ i sur. Graft and quality of life outcomes in older recipients of a kidney transplant. *Exp Clin Transplant* 2003; 1: 69-72
14. Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson I i sur. The evolving notion of "senior" transplant recipients. *Clin Transplant* 2008; 22: 794-802.
15. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V i sur. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients- a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008; 8: 50-7
16. Fabrizii V, Winkelmayr WC, Klausner R i sur. Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter? *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1052-60.
17. Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 2004; 4: 2067-74.
18. Gill J, Bunnapradist S, Danovitch GM i sur. Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 541-52.
19. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Cibrik DM i sur. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 2000; 70: 306-10.
20. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS i sur. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation* 2007; 83: 404-10.
21. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA i sur. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 1539-43.

SUMMARY

RENAL TRANSPLANTATION IN THE ELDERLY: CHARACTERISTICS OF DONOR AND RECIPIENT

I. BAČAK KOCMAN, M. PERIĆ, E. GOLUŽA, I. KOCMAN¹, Ž. KAŠTELAN²,
J. PASINI², P. KES³ and N. BAŠIĆ JUKIĆ³

Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, ¹Merkur University Hospital, Department of Surgery, Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, ²Department of Urology and ³Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb, Croatia

Aging is a natural process that occurs in all tissues and organs resulting in a decreasing functional capacity. Aging of the population results in an increased number of elderly patients who require replacement of renal function. Renal transplantation is the method of choice for this group of patients if they have no contraindications for immunosuppressive therapy. The lack of donors is the main obstacle for renal transplantation. However, the use of organs from elderly donors for transplantation in elderly recipients is an appropriate method of renal replacement therapy in this group of patients.

Key words: aging, renal transplantation, kidney donor, kidney recipient