

Značaj preemtivne transplantacije bubrega

The Importance of Pre-Emptive Kidney Transplantation (PKT)

LIDIJA ORLIĆ

Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, KBC Rijeka

SAŽETAK _____Preemtivna transplantacija bubrega (PTB) definira se kao transplantacija bubrega koja se učini prije početka dijalize. Ima više prednosti za bolesnike. Prvenstveno, takvom se metodom izbjegavaju komplikacije povezane s dijalizom. Također, PTB ima pozitivan financijski aspekt, značajno je jeftiniji u odnosu na dijalizu. Incidencija PTB-a je različita, u SAD-u iznosi od 2,5 % do 9,3 % od ukupnog broja transplantacija bubrega, a u Španjolskoj čini 5 %. U nekim transplantacijskim centrima postotak je značajno veći. Svi bolesnici koji su kandidati za transplantaciju bubrega ujedno su i kandidati za PTB. Općenito, PTB se preporučuje kada brzina glomerularne filtracije (GF) padne ispod 15 ml/min, odnosno prema KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) preporukama kada je GF manji od 10 ml/min, ili ranije ako postoje simptomi. Optimalno vrijeme za PTB nije još definirano. Tijekom posljednjih desetljeća objavljene su brojne studije o PTB-u iz različitih zemalja i transplantacijskih centara koje su analizirale ishode preživljavanja bolesnika, transplantata i kardiovaskularnih događaja. Ponekad su rezultati bili oprečni. Dvije metaanalize koje su objavljene u posljednjoj godini pokazale su dobrobiti PTB-a posebno u pogledu preživljenja bolesnika i transplantata. Između ostalog, dokazana je dodatna prednost PTB-a od živog donora. Stariji bolesnici također imaju prednosti od PTB-a, čak i u transplantacijama od starijih donora, u odnosu na dijalizu. PTB je metoda izbora u liječenju djece s terminalnim stadijem bubrežnog zatajenja. Dokazano je da i drugi PTB ima prednosti. U Kliničkom bolničkom centru Rijeka od 2014. provodimo preemtivne transplantacije bubrega od umrlog donora te one čine oko 10 % od ukupnog broja transplantacija bubrega. Jedan od glavnih uzroka za neprovođenje PTB-a je nepostojanje potencijalnoga živog darivatelja bubrega kao i kasno upućivanje bolesnika u transplantacijski centar.

KLJUČNE RIJEČI: preemtivna transplantacija bubrega, dijaliza, donor, transplantacijski centar

SUMMARY _____Pre-emptive kidney transplantation (PKT) is defined as a kidney transplant performed before starting dialysis. It has several advantages for patients. Primarily, this method avoids complications related to dialysis. PKT also has a positive financial aspect, it is significantly cheaper than dialysis. The incidence of PKT is different: in the USA it is from 2.5% to 9.3% of the total number of kidney transplants, and in Spain 5%. In some transplant centers, the percentage of PKT is significantly higher. All patients who are candidates for kidney transplantation are also candidates for PKT. In general, PKT is recommended when the glomerular filtration rate (GF) falls below 15 ml/min. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) guidelines recommend PKT when the GF is less than 10 ml/min, or earlier if symptoms are present. The optimal time for PKT has not yet been defined. During the last decades, numerous studies on PKT have been published from different countries and transplant centers that analyzed the outcomes of patient survival, transplants, and cardiovascular events. Sometimes the results were contradictory. Two meta-analyses published in the last year have shown the benefits of PKT especially in terms of patient and graft survival. The advantage of PKT from a living donor has also been proven. Older patients have advantages from PKT also and even in transplants from older donors, compared to dialysis. PKT is the method of choice in the treatment of children with end-stage renal failure. The second PKT also has advantages. At the Clinical Hospital Center Rijeka, since 2014, we have been performing PKT from a deceased donor, which makes up about 10% of the total number of kidney transplantations. One of the main reasons for not performing PKT is the lack of a potential living kidney donor and late referral of the patient to the transplant center.

KEY WORDS: pre-emptive kidney transplantation, dialysis, donor, transplant center



Uvod

Transplantacija bubrega neosporno je najbolja metoda nadomjesnoga bubrežnog liječenja u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Preemtivna transplantacija bubrega (PTB) definira se kao transplantacija bubrega koja se učini prije početka dijalize. I prva transplantacija bubrega koja je učinjena 1954. prije početka programa kronične dijalize bio je PTB.

Smatra se da ima više prednosti za bolesnika. Prvenstveno,

takvom se metodom izbjegavaju komplikacije povezane s dijalizom kao što su komplikacije s krvožilnim pristupom, infekcije i rizik od kardiovaskularnih događaja. Također, PTB ima pozitivan financijski aspekt, odnosno značajno je jeftiniji u odnosu na dijalizu (1, 2). Prema podacima Medicarea, u Sjedinjenim Američkim Državama godišnji troškovi za bolesnika na hemodijalizi procjenjuju se na više od 88 000 USD po bolesniku, a za bolesnike s bubrežnim transplantatom godišnji troškovi iznose oko 34 000 USD (3).

U posljednja dva desetljeća sve se više govori o PTB-u. Kada je god moguće, bolesnici se podvrgavaju PTB-u. Transplantacija može biti od živog donora ili od umrlog donora. PTB od umrlog donora rjeđi je u odnosu na PTB od živog donora. PTB od živog donora može se isplanirati za razliku od PTB-a od umrlog donora.

Incidencija PTB-a je različita – u SAD-u iznosi 2,5 % – 9,3 % u odnosu na ukupan broj transplantacija bubrega, a u Španjolskoj čini 5 % od ukupnog broja transplantacija. Prema podacima nizozemskog registra, od travnja 2021. do ožujka 2022. 40 % odraslih bolesnika dobilo je transplantat od živog donora, a 35 % od toga bio je PTB (4, 5). U pojedinim transplantacijskim centrima postotak PTB-a značajno je veći. Tako je u Brazilu u najvećem transplantacijskom centru Hospital do Rim u razdoblju od 2011. do 2016. od ukupnog broja transplantacija bubrega PTB činio 16,67 % (4). Prema radu Yisaka i suradnika koji su analizirali transplantacije bubrega u razdoblju od 2010. do 2014. iz nekoliko transplantacijskih centara u SAD-u, PTB je činio 19 %, a od toga 43 % od umrlog donora (6). U radu japanskih autora iz 2016. koji su analizirali rezultate iz jednoga transplantacijskog centra, PTB je bio učinjen u 239 bolesnika, što je činilo 30,4 % od ukupnog broja transplantiranih bolesnika (7).

Indikacije za preemtivnu transplantaciju bubrega

Svi bolesnici koji su kandidati za transplantaciju bubrega ujedno su i kandidati za PTB. Općenito, PTB se preporučuje kada brzina glomerularne filtracije (GF) padne ispod 15 ml/min. Optimalno vrijeme za PTB nije još definirano.

Prema KDIGO preporukama (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) iz 2021. za obradu kandidata za transplantaciju bubrega, PTB se preporučuje u odraslih osoba kada eGFR < 10 ml/min ili ranije ako postoje simptomi. U pedijatrijskih bolesnika PTB se preporučuje kada je je eGFR < 15 ml/min ili ranije ako bolesnik ima simptome. Preporuke drugih zemalja ili organizacija preporučuju PTB kao metodu nadomjesnog liječenja u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti (8).

KDIGO preporuke savjetuju započeti obradu kandidata za transplantaciju 6 – 12 mjeseci prije očekivanog početka dijalize (7). Radna grupa Descartes i *European Renal Best Practice* (ERBP), oba su službena tijela ERA-EDTA (*European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*), preporučuju da se PTB planira kako bi se izbjegla dijaliza (9). U sustavu Eurotransplanta u zemljama gdje je moguć PTB od umrlog donora, primatelji na listi čekanja bubrega koji još nisu započeli nadomještanje bubrežne funkcije dijalizom ne dobivaju bodove na vrijeme provedeno na listi čekanja, već samo na temelju podudarnosti, odnosno ostalih kriterija.

Rad Gramsa i suradnika iz 2011. koji je analizirao podatke iz nacionalnog registra SAD-a od 1995. do 2009. za PTB, utvrdio je da se tijekom godina prosječan GFR u vrijeme PTB-a s

vremenom značajno povećao, s 9,2 ml/min/1,73 m² 1995. na 13,8 ml/min/1,73 m² u 2009. godini. Udio bolesnika s GFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² predstavlja sve veći udio, od 9 % u 1995. na 35 % u 2009. godini. Također, raniji PTB bubrega nije pokazao bolje preživljavanje bolesnika niti transplantata (10).

Ishodi preemtivnih transplantacija bubrega

Tijekom posljednjih desetljeća objavljene su brojne studije o PTB-u iz različitih zemalja i transplantacijskih centara koje su najčešće analizirale ishode u segmentima preživljavanja bolesnika, transplantata i kardiovaskularnih događaja. One su često imale oprečne rezultate, stoga će se ishodi PTB-a u narednom tekstu detaljnije analizirati kroz dvije metaanalize koje su objavljene u zadnjih godinu dana.

Grupa japanskih autora objavila je metaanalizu o PTB-u u odraslih bolesnika. Ukupno je u metaanalizu uključeno 76 studija koje su objavljene u razdoblju od 1968. do 2019. Broj ispitanika kretao se od 23 do 121 853, medijan 550. Metaanaliza je uspoređivala ishode između PTB-a i ne-PTB-a. Pedijatrijska populacija i primatelji s multiorganskom simultanom transplantacijom bili su isključeni. Analiza je pokazala sigurnost dokaza za preživljavanje bolesnika i neuspjeh bubrežnog transplantata koji su bili umjereni, dok su dokazi za druge ishode bili vrlo niski. Analizom kardiovaskularnih bolesti PTB nije pokazao sigurne dokaze i prednosti spram ne-PTB-a. Učestalost akutnog odbacivanja bubrega dokazano biopsijom također nije pokazalo značajnije razlike, kao ni učestalost infekcija urotrakta i infekcija citomegalovirusom. Zaključak autora ove metaanalize bio je da PTB pokazuje potencijalne dobrobiti posebno u pogledu preživljenja bolesnika i transplantata, stoga se preporučuje odraslim osobama sa završnim stadijem bubrežne bolesti (11).

U drugoj metaanalizi Rana Magara i suradnika, također iz 2023., u završnu fazu nakon probira od 9 903 referenci uključeno je 87 studija s 859 715 ispitanika. Analizirani su radovi koji su objavljeni u razdoblju od 1993. do 2022. Autori ove studije, kada je bilo to moguće, posebno su analizirali PTB od živog i neživog donora. Analiza je pokazala da PTB od živog donora ima značajno manji rizik od smrti primatelja u usporedbi s ne-PTB-om (26 studija; RR 0,74; CI 0,60 – 0,91; P = 0,0048). U bolesnika s PTB-om od umrlog donora spram ne-PTB-a nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju transplantiranih bolesnika. Analizom PTB-a od živih i umrlih donora spram ne-PTB-a preživljavanje bolesnika bilo je u korist PTB-a. Rizik od gubitka bubrežnog transplantata bio je značajno manji u PTB-u od živog donora (21 studija; RR 0,72; CI 0,62 – 0,83, P = < 0,0001). Nadalje, rizik od gubitka bubrežnog transplantata bio je manji u bolesnika s PTB-om od umrlog donora spram ne-PTB-a (15 studija; RR 0,80; CI 0,69 – 0,92; P = 0,002). U ukupnoj analizi rizik od gubitka bubrežnog transplantata bio je značajno manji

u PTB-u u odnosu na ne-PTB. Nije bilo razlike u riziku od akutnog odbacivanja kako od živih donora tako i od umrlih donora. Također, nije bilo razlike u GF-u i u drugim ishodima kao infekcijama i malignim bolestima. Autori ove studije ograđuju se od dobivenih rezultata jer je dio studija koje su analizirane imao mali broj ispitanika. Zanimljivi rezultati dobiveni su analizom PTB-a i dviju grupa ne-PTB-a, grupa koja je imala trajanje dijalize < 1 godine i druga grupa koja je imala trajanje dijalize > 1 godine. Bolesnici s PTB-om od živog donora imali su bolje preživljavanje u odnosu na bolesnike ne-PTB, koji su bili na dijalizi > 1 godinu, dok nije bilo razlike u odnosu na grupu ne-PTB koji su bili na dijalizi < 1 godine (12).

Iz dobivenih rezultata ove metaanalize autori su zaključili da čak i malo smanjenje vremena čekanja na transplantaciju bubrega može imati utjecaj na ishode kao i značajnu uštedu troškova na dijalizi. Stoga treba uložiti napore da se poveća broj PTB-a kroz edukaciju, pravovremeno upućivanje bolesnika i pronalaženje načina koji omogućuju PTB (12).

Preemptivna transplantacija u starijih bolesnika

Broj starijih bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (KBB) koji započinju dijalizu danas je u stalnom porastu, pogotovo u zapadnim zemljama. Oni često čine više od 50 % novopridošlih bolesnika (13). Unatoč čestim pratećim bolestima, napretkom u dijagnostici i mogućnostima liječenja, dio njih su kandidati za transplantaciju bubrega. U velikom broju transplantacijskih centara bolesnici stariji od 65, pa čak i 70 godina, čine značajni udio u ukupnom broju transplantacija (14).

Puno podataka o PTB-u od umrlih donora u starijih bolesnika nema. Španjolski autori u svom radu iz 2015. analizirali su PTB u starijih bolesnika, prosječne dobi više od 70 godina, koji su dobili transplantat također od starijih donora. Ukupno je analizirano 26 bolesnika u kojih je učinjen PTB i 26 bolesnika u kojih je učinjen ne-PTB koji su činili kontrolnu skupinu. Preživljenje je bilo 96 % u bolesnika s PTB-om i 68 % u kontrolnoj skupini ($p = 0,02$), 5 godina nakon transplantacije. Odgođena funkcija transplantata u grupi PTB bila je u 3,8 % bolesnika, a u kontrolnoj skupini 34,6 % ($p = 0,005$). Akutno odbacivanje bilo je značajno češće u bolesnika s PTB-om (23,1 % prema 3,8 %, $p = 0,043$). Na kraju praćenja stopa GF bila je slična u obje skupine ($42,2 \pm 11,7$ vs. $41,7 \pm 11,2$ ml/min). Zaključak autora bio je da stariji bolesnici imaju prednosti od PTB-a, čak i u transplantacijama od starijih donora, u odnosu na dijalizu i čekanje na listi (15).

Ishodi preemptivne transplantacije u djece

Transplantacija bubrega posebno u djece smatra se najboljom metodom nadomjesnoga bubrežnog liječenja.

Ona neosporno pruža najbolju kvalitetu života djece, ima manji morbiditet i mortalitet u odnosu na dijalizu. Za očekivati je da će PTB i u djece pokazati pozitivne ishode na preživljavanje kako transplantata tako i bolesnika. Neke ranije studije provedene u pedijatrijskoj populaciji nisu pokazale prednosti PTB-a u odnosu na ne-PTB. Uglavnom su to bile manje studije koje su se bazirale na podacima iz jednog centra i koje su bile provedene na manjem broju ispitanika (16 – 18).

Novije studije u SAD-u sugeriraju da postoji bolje preživljavanje transplantata među pedijatrijskim primateljima PTB-a, osobito u usporedbi s djecom koja su na dijalizi bila više od godinu dana. Veća europska studija francuskih autora analizirala je prve pedijatrijske transplantacije bubrega obavljene u Francuskoj između 1993. i 2012. Ukupno je bilo uključeno 1911 bolesnika, od čega je u 380 (19,8 %) bio učinjen prvi PTB. Medijan praćenja bio je sedam godina. Rezultati su pokazali da je PTB bio povezan sa smanjenjem opasnosti odbacivanja transplantata. Smanjena je učestalost zatajenja transplantata u bolesnika s PTB-om, čak i u grupi kada se usporede transplantacije koje su učinjene unutar šest mjeseci i manje od početka dijalize. Zaključak autora ove studije na temelju dobivenih rezultata bio je da se PTB treba smatrati metodom izbora u liječenju djece s terminalnim stadijem bubrežnog zatajenja (19).

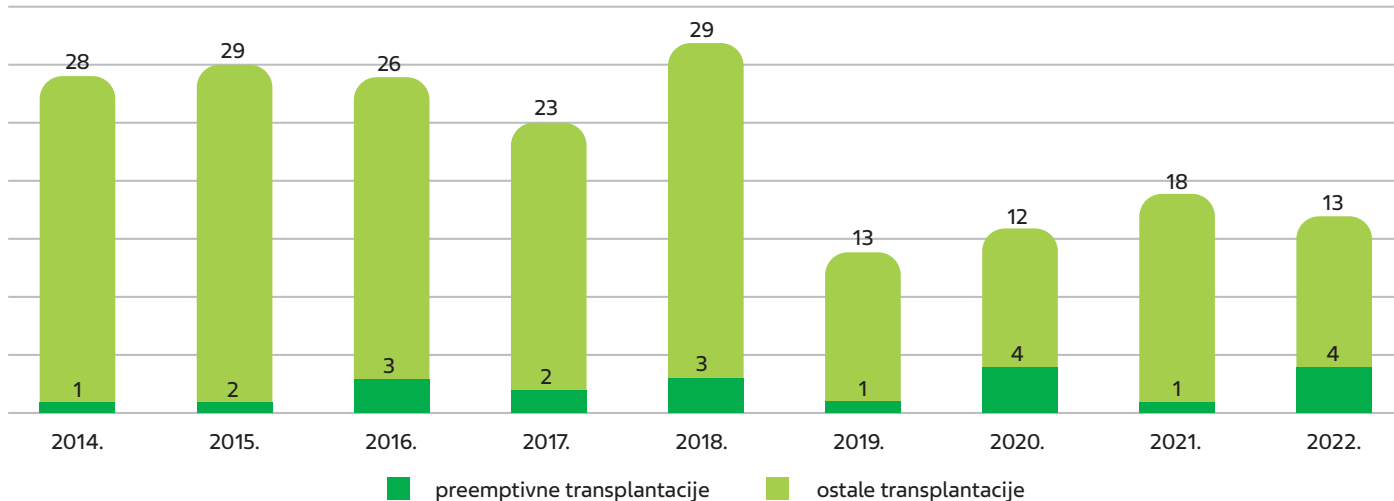
Također, metaanaliza iz 2022. koja je uključila 22 studije s ukupno 22 622 ispitanika pokazala je da je PTB u djece povezan s manjim rizikom od akutnog odbacivanja i gubitka bubrežnog transplantata te su autori zaključili da treba uložiti dodatne napore u promicanje PTB-a kako bi se u budućnosti povećao njihov broj u pedijatrijskih bolesnika (20).

Ishodi druge preemptivne transplantacije bubrega

Vrijeme preživljenja bubrežnog transplantata je ograničeno. Zbog toga se dio bolesnika nakon transplantacije ponovno vraća na nadomjesno liječenje dijalizom, pogotovo oni u kojih je transplantacija bubrega učinjena u mlađoj životnoj dobi. Oni čine značajan udio bolesnika koji započinju nadomjesno liječenje dijalizom. Prema registru SAD-a, po učestalosti su na petom mjestu. Bolesnici sa zatajenjem bubrežnog transplantata i njegovim otkazivanjem predstavljaju posebnu grupu bolesnika s terminalnom fazom KBB-a koji imaju komorbiditete povezane ne samo s postupcima dijalize već i dodatne komorbiditete povezane s dugotrajnom izloženošću imunosupresivnim lijekovima. U odnosu na bolesnike koji započinju liječenje dijalizom zbog drugih uzroka bubrežnog zatajenja, oni imaju značajno veći mortalitet, morbiditet i lošiju kvalitetu života. Zbog toga se pokušava u tih bolesnika prije početka dijalize učiniti PTB ne bi li se na taj način poboljšali ishodi (21).

Johnston i suradnici objavili su rad 2013. u kojem su anali-

SLIKA 1. Preemptivna transplantacija bubrega od umrlog donora u KBC-u Rijeka



zirali ishode 3 509 drugih PTB-a i 14 075 drugih ne-PTB primatelja prema registru SAD-a. Transplantacije su učinjene između 1995. i 2007. Najviše ispitanika bilo je u grupi od 40. do 54. godine, u PTB grupi bilo je 57,6 % transplantacija od živog donora. Preemptivni primatelji imali su manje akutnog odbacivanja (12 % u odnosu na 16 %) te su imali manju stopu odgođene funkcije transplantata (8 % u odnosu na 23 %). Također, incidencija odgođene funkcije bubrežnog transplantata bila je u drugih PTB-a niža od živog donora u odnosu na umrlog donora (3 % spram 6 %). PTB je bio povezan s nižim multivarijatno prilagođenim rizikom od neuspjeha transplantata bilo kojeg uzroka uključujući smrt. Prednosti i rizici PTB-a razlikuju se između prvog i drugog PTB-a. Prednosti kod primatelja druge transplantacije prvenstveno su smanjenje smrti s funkcionalnim transplantatom, bez razlika u preživljavanju transplantata cenzuriranog za smrt. Preživljavanje bubrežnog transplantata kod prve transplantacije pokazalo se kao prediktor boljih ishoda. Preživljenje transplantata manje od godinu dana tijekom prve transplantacije bilo je povezano s lošijim ishodima (22).

Također, velika francuska multicentrična studija koja je analizirala ishode drugog PTB-a koji su učinjeni u razdoblju od 2000. do 2014. pokazala je bolje preživljavanje

transplantata u odnosu na ne-PTB, dok je preživljavanje bolesnika bilo slično (23).

Preemptivna transplantacija bubrega od umrlog donora u KBC-u Rijeka

Od 2014. do 31. prosinca 2022. u KBC-u Rijeka učinjen je 21 PTB od umrlog donora, što od ukupnog broja transplantacija čini 10 %. Prvi PTB od umrlog donora učinjen je 2014. (slika 1.). Prosječna dob primatelja bila je 59,9 godina (raspon od 36 do 77 godina). Glomerularna filtracija neposredno prije transplantacije bila je u rasponu od 7 ml/min do 14 ml/min. U svih bolesnika učinjena je uspješna transplantacija bubrega. U dva bolesnika nastupila je iznenadna srčana smrt, u jednog unutar 24 sata od transplantacije, a u drugog tri mjeseca od transplantacije. U jednog bolesnika došlo je do gubitka bubrežnog transplantata zbog vaskularnih komplikacija nakon tri mjeseca od transplantacije. Ostali transplantirani bolesnici imaju funkcionalni bubrežni transplantat.

Iz vlastitih iskustava možemo zaključiti da je PTB od umrlih donora uspješna metoda nadomjesnog liječenja s visokom stopom preživljavanja transplantata i bolesnika te prilikom praćenja nefroloških bolesnika moramo razmišljati o

TABLICA 1. Prednosti, rizici i barijere za provođenje preemptivne transplantacije bubrega

PREDNOSTI PTB-a	RIZICI PTB-a	BARIJERE ZA PROVOĐENJE PTB-a
<ul style="list-style-type: none"> · bolje preživljavanje transplantata · bolje preživljavanje bolesnika · neizlaganje rizicima povezanih s dijalizom (krvožilni pristup, infekcije, kardiovaskularni događaji) · financijski povoljnija · značajno bolji ishodi u djece · poboljšanje kvalitete života 	<ul style="list-style-type: none"> · brži gubitak funkcije vlastitih bubrega · ranije izlaganje imunosupresiji · izlaganje kirurškom zahvatu · manja suradljivost u uzimanju imunosupresivne terapije 	<ul style="list-style-type: none"> · nedostatak živog donora · potencijalni rizici za živog donora · manji broj umrlih donora · kasno slanje bolesnika nefrologu, tj. kasno upućivanje u transplantacijski centar · nedovoljna svjesnost o važnosti PTB-a

ovoj metodi nadomjesnog liječenja i na vrijeme započeti prijetransplantacijsku obradu.

Potencijalne barijere i rizici za provođenje preemtivne transplantacije bubrega

Sigurno je da je nepostojanje potencijalnoga živog donora bubrega jedan od glavnih uzroka za neprovođenje PTB-a. Danas su bolesnici koji započinju nadomjesno bubrežno liječenje u velikom broju stariji. Prema registru Hrvatskoga društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, u 2020. medijan dobi bolesnika koji započinju nadomjesno bubrežno liječenje bio je 71 godinu. Sigurno su u starijih bolesnika manje mogućnosti za pronalazak potencijalnoga živog donora. Transplantacija od živih nesrodnih donora s druge strane može biti rizik za koristljivije. Također, broj umrlih donora je ograničen.

Jedna od drugih mogućih prepreka za neprovođenje PTB-a je kasno upućivanje bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajivanjem nefrologu, a posebno kasno slanje nefrolozima u centar koji se bavi transplantacijom bubrega. Često bolesnici s KBB-om zbog svoje životne dobi i pratećih bolesti trebaju opsežnu prijetransplantacijsku obradu za koju je potrebno vrijeme. Također, ako se radi o PTB-u od živog donora, trebamo računati da obrada tih bolesnika obično traje duže od obrade primatelja.

Drugi potencijalni rizici u PTB-u su ranije izlaganje imunosupresivnoj terapiji i kirurškom zahvatu. Nadalje, kao potencijalni rizik navodi se i brži gubitak preostale bubrežne funkcije vlastitih bubrega, kao i rizik za smanjenu suradljivost u uzimanju imunosupresivne terapije (5). Potencijalne koristi, rizike i barijere PTB-a prikazuje tablica 1.

LITERATURA

1. Friedewald JJ, Reese PP. The kidney-first initiative: what is the current status of preemptive transplantation? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 Jul;19(4):252-6. doi: 10.1053/j.ackd.2012.05.001.
2. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantage. *J Am Soc Nephrol.* 2002 May;13(5):1358-64. doi: 10.1097/01.asn.0000013295.11876.c9.
3. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020. Dostupno na: <https://adr.usrds.org/2020>; Datum pristupa: 12. 1. 2024.
4. Moura AF, Moura-Neto JA, Requião-Moura LR, Pacheco-Silva Á. Preemptive kidney transplantation: why, when, and how? *J Bras Nefrol.* 2023 Jul-Sep;45(3):357-364. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2022-0085en.
5. Kim I, Maggiore U, Knight SR, Rana Magar R, Pengel LHM, Dor FJMF. Pre-emptive living donor kidney transplantation: A public health justification to change the default. *Front Public Health.* 2023 Mar 17;11:1124453. doi: 10.3389/fpubh.2023.1124453.
6. Yishak AA, Rubenstein K, Clark ED, Bhatia M, Vupputuri S. Early Referral, Living Donation, and Preemptive Kidney Transplant. *Transplant Proc.* 2022 Apr;54(3):615-621. doi: 10.1016/j.transproceed.2021.11.038.
7. Goto N, Okada M, Yamamoto T i sur. Association of Dialysis Duration with Outcomes after Transplantation in a Japanese Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Mar 7;11(3):497-504. doi: 10.2215/CJN.08670815.
8. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA i sur. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136.
9. Abramowicz D, Hazzan M, Maggiore U i sur. Does pre-emptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systematic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP Nephrol Dial Transplant. *Off Publ Eur Dial Transpl Assoc Eur Ren Assoc.* (2016)31:691-7. doi: 10.1093/ndt/gfv378
10. Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the timing of pre-emptive kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;22(9):1615-20. doi: 10.1681/ASN.2011010023.

11. Azegami T, Kounoue N, Sofue T i sur. Efficacy of pre-emptive kidney transplantation for adults with end-stage kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2169618. doi: 10.1080/0886022X.2023.2169618.
12. Rana Magar R, Knight SR, Maggiore U, Lafranca JA, Dor FJMF, Pengel LHM. What are the benefits of preemptive versus non-preemptive kidney transplantation? A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando).* 2023 Dec;37(4):100798. doi: 10.1016/j.trre.2023.100798.
13. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Maleta I, Živčić-Ćosić S, Vuksanović-Mikuličić S, Rački S. Nadomještanje bubrežne funkcije kroničnom hemodijalizom u KBC -u Rijeka. *Medicina* 2010;46(4):533-539.
14. Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, Orlic L. Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and "Croatian senior program". *Int Urol Nephrol.* 2015 Aug;47(8):1415-22. doi: 10.1007/s11255-015-1034-9.
15. Morales E, Gutiérrez E, Hernández A i sur. Preemptive kidney transplantation in elderly recipients with kidneys discarded of very old donors: A good alternative. *Nefrologia.* 2015;35(3):246-55. doi: 10.1016/j.nefro.2015.05.010.
16. Nevins TE, Danielson G. Prior dialysis does not affect the outcome of pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1991 Mar;5(2):211-4. doi: 10.1007/BF01095954.
17. Mahmoud A, Saïd MH, Dawahra M i sur. Outcome of preemptive renal transplantation and pretransplantation dialysis in children. *Pediatr Nephrol.* 1997 Oct;11(5):537-41. doi: 10.1007/s004670050333. Erratum in: *Pediatr Nephrol* 1997 Dec;11(6):777.
18. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016 Nov;90(5):1100-1108. doi: 10.1016/j.kint.2016.07.028.
19. Prezelin-Reydit M, Madden I, Macher MA i sur. Preemptive Kidney Transplantation Is Associated With Transplantation Outcomes in Children: Results From the French Kidney Replacement Therapy Registry. *Transplantation.* 2022 Feb 1;106(2):401-411. doi: 10.1097/TP.0000000000003757.
20. Rana Magar R, Knight S, Stojanovic J i sur. Is Preemptive Kidney Transplantation Associated With Improved Outcomes when Compared to Non-preemptive Kidney Transplantation in Children? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int.* 2022 Mar 17;35:10315. doi: 10.3389/ti.2022.10315.
21. Huml AM, Schold JD. A Second Chance at Transplant First: Preemptive Repeat Kidney Transplantation. *Kidney360.* 2022 Jan 27;3(1):11-13. doi: 10.34067/KID.0007502021.
22. Johnston O, Rose CL, Gill JS, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation.* 2013 Mar 15;95(5):705-10. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a938f.
23. Girerd S, Girerd N, Duarte K i sur. Preemptive second kidney transplantation is associated with better graft survival compared with non-preemptive second transplantation: a multicenter French 2000-2014 cohort study. *Transpl Int.* 2018 Apr;31(4):408-423. doi: 10.1111/tri.13105.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Lidija Orlić, dr. med.
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju,
KBC Rijeka
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mal: lidija.orlic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

7. siječnja 2023./January 7, 2023

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

12. siječnja 2023./January 12, 2023

