

Streszczenie w języku polskim

Wstęp:

Pacjenci z długotrwale funkcjonującym greftem nerki utrzymującym swoją czynność ponad 25 lat po transplantacji stanowią wyjątkową i stosunkowo nieliczną grupę kliniczną. Dane dotyczące tej grupy pacjentów są nadal ograniczone, przede wszystkim ze względu na niewielką liczebność dostępnych kohort oraz retrospektywny charakter badań wymagający analizy dokumentacji medycznej obejmującej odległe okresy obserwacji. Analiza pacjentów, u których czynność przeszczepionej nerki jest satysfakcjonująca powyżej 25 lat od transplantacji może przyczynić się do identyfikacji czynników sprzyjających długoterminowemu utrzymaniu funkcji greftu a tym samym poszerzyć wiedzę pozwalającą na opracowanie strategii ukierunkowanych na poprawę odległych wyników transplantacji.

Cel pracy:

Celem rozprawy doktorskiej była próba oceny czynników wpływających na długoterminowe wyniki przeszczepienia nerki.

Materiał i metody:

Rozprawa oparta jest na trzech publikacjach naukowych, które tworzą spójny program badawczy.

Etap I obejmuje kohortę 45 biorców z dobrze funkcjonującym greftem ≥ 25 lat po transplantacji nerki (KTx), bez grupy porównawczej. Jest to doniesienie wstępne, w którym skupiono się na zależnościach między parametrami laboratoryjnymi oraz okołoperacyjnymi – w szczególności na wpływie poziomu hemoglobiny (HGB) i kreatyniny 10 lat po KTx a funkcją greftu w okresie odległym.

Etap II rozszerzył tę charakterystykę opisową do 59 pacjentów z wyjątkowo długotrwałym przeżyciem greftu przedstawiając szczegółowy schemat immunosupresji oraz długoterminowy przebieg kliniczny, również bez grupy kontrolnej. Badanie to zawierało charakterystykę pacjentów w tak odległym okresie po transplantacji ze względu na ograniczoną liczbę literatury dotyczącej tej szczególnej grupy pacjentów.

Etap III to zaprojektowane porównanie kohorty pacjentów z przeżyciem greftu > 25 lat z grupą kontrolną pacjentów z wczesną utratą przeszczepionej nerki < 10 lat od transplantacji. Retrospektywnej analizie poddano dokumentację medyczną 120 biorców nerki,

w tym 59 pacjentów z bardzo długim przeżyciem graftu oraz 61 pacjentów, u których utrata funkcji przeszczepionej nerki nastąpiła w ciągu maksymalnie 10 lat od transplantacji, skutkując koniecznością ponownego wdrożenia leczenia hemodializami. U wszystkich uczestników badania analizowane przeszczepienie był pierwszą i jedyną transplantacją narządową przeprowadzoną w okresie obserwacji. W celu ograniczenia wpływu zmian w praktyce transplantacyjnej na uzyskane wyniki do analizy włączono wyłącznie pacjentów poddanych transplantacji w tym samym okresie, tj. w latach 1980–1995. Cała badana populacja obejmowała osoby narodowości polskiej. Etap ten przeprowadza testowanie hipotez oraz stosuje modele wieloczynnikowe. W ten sposób jakościowo różni się od wcześniejszych publikacji, co uzasadnia jego odrębną prezentację.

Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z zasadami zawartymi w Deklaracji Helsińskiej oraz obowiązującymi przepisami prawa. Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym (nr zgody: AKBE/167/2022).

Wyniki:

Dominującą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek w grupie pacjentów charakteryzujących się ponadprzeciętnie długim przeżyciem przeszczepionej nerki było przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek. Zdecydowana większość transplantacji została wykonana z wykorzystaniem narządów pobranych od dawców zmarłych; jedynie w jednym przypadku graft był pozyskany od dawcy żywego. Zarówno biorcy jak i dawcy stanowili relatywnie młodą populację – średni wiek biorców w chwili transplantacji wynosił 31,6 lat, natomiast średni wiek dawców 32,8 lat. W trakcie długoterminowej obserwacji nadciśnienie tętnicze (NT) rozpoznawano u 93% pacjentów w porównaniu z 88% przed przeszczepieniem. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występowały stosunkowo rzadko i dotyczyły 12% badanych po transplantacji. Najczęściej stosowanymi oraz najdłużej utrzymywanymi lekami immunosupresyjnymi były prednizon, azatiopryna i cyklosporyna.

Czas niedokrwienia zimnego (CIT) okazał się najważniejszym czynnikiem wpływającym na długoterminowe przeżycie przeszczepionej nerki. Był on krótszy w grupie pacjentów z długotrwałą funkcją graftu niż w grupie, która musiała mieć wykonywane leczenie nerkozastępcze z powodu niewydolności graftu ($1281,8 \pm 473,9$ vs $1764,8 \pm 564,9$ min; $p = 0,016$; średnia różnica 483 min) i wiązał się z wyższym ryzykiem wczesnej utraty graftu (na każde 60 min: skorygowany OR 1,29; 95% CI 1,02–1,63; $p = 0,032$).

W grupie pacjentów z dobrą długoterminową funkcją nerki obserwowano mniejsze obciążenie leczeniem odrzucenia w pierwszym roku (≥ 1 cykl terapii przeciwozdrzuceniowej: 40,7% vs 63,9%; $p = 0,017$). W tej grupie również wczesne parametry funkcji nerek były korzystniejsze (niższe stężenie kreatyniny po 6 miesiącach, 1 roku i 5 latach; wszystkie $p \leq 0,004$; wyższe stężenie hemoglobiny po 5 latach; $p < 0,001$).

W eksploracyjnej jednoczynnikowej analizie landmark poziom kreatyniny po 6 miesiącach wykazywał umiarkowaną zdolność różnicowania dla obu grup (AUC 0,739).

Czynniki metaboliczne i sercowo-naczyniowe, choć istotne klinicznie w długoterminowej opiece nad biorcą, w analizowanym modelu miały mniejsze znaczenie prognostyczne niż parametry związane z jakością graftu i wczesnym uszkodzeniem immunologicznym. W analizowanej grupie obserwowano częste występowanie powikłań takich jak nadciśnienie tętnicze, jednak przy odpowiednim leczeniu nie ograniczały one długoterminowej funkcji przeszczepionego narządu.

Wnioski:

Zgromadzone dane podkreślają rolę wczesnego okresu po przeszczepieniu (szczególnie pierwszego roku) na kształtowanie bardzo odległych wyników, w tym przeżycia graftu przekraczającego 25 lat.

Wyniki przeprowadzonych badań wskazują na istotne znaczenie minimalizacji CIT, zapobiegania immunologicznemu uszkodzeniu graftu w pierwszym roku oraz rutynowego monitorowania wczesnych markerów funkcji nerek (np. kreatyniny w 6–12 miesiącu). Wpływ na długotrwałe przeżycie graftu ma również optymalizacja ryzyka kardiometabolicznego.

Długoterminowe przeżycie przeszczepionej nerki zależy od skoordynowanego podejścia obejmującego zarówno wczesną ochronę graftu jak i konsekwentne, wieloletnie monitorowanie oraz kontrolę czynników ogólnoustrojowych wpływających na jego funkcję.