

lek. Aleksandra Barbachowska-Kubik

**Przeszczepienie nerki u starszych biorców - czynniki ryzyka,
powikłania i implikacje kliniczne. Przegląd literatury i badania
własne**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Jolanta Gozdowska

Klinika Transplantologii, Immunologii, Nefrologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2025 r.

Streszczenie w języku polskim

Przeszczepienie nerki (KTx), będące jak dotąd najskuteczniejszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), coraz częściej dotyczy pacjentów w starszym wieku. Zjawisko to wynika zarówno ze starzenia się populacji, jak i z poprawy opieki medycznej, umożliwiającej kwalifikowanie do transplantacji osób w coraz bardziej zaawansowanym wieku. Jest to grupa pacjentów charakteryzująca się większą liczbą chorób towarzyszących, a w wybranych przypadkach zespołem kruchości i zaburzeniami poznawczymi. Ponadto, stosowana immunosupresja dodatkowo nasila fizjologiczny i postępujący wraz z wiekiem proces dysfunkcji układu immunologicznego. Powyższe czynniki mogą wpłynąć na wystąpienie wczesnych powikłań klinicznych i chirurgicznych oraz na funkcję nerki przeszczepionej i jej przeżycie. Dostępna literatura w wielu aspektach pozostaje niejednoznaczna, co budzi potrzebę prowadzenia dalszych badań w tym zakresie. Dodatkowo, jak dotąd nie ustalono jednoznacznych kryteriów określających starszego biorcę, dlatego w pracach prezentowane są różne kryteria wiekowe w zależności od przyjętej definicji.

Niniejszą rozprawę doktorską tworzy cykl trzech publikacji. Przeprowadzone badania miały na celu: 1) ocenę wieku biorcy jako istotnego czynnika determinującego wczesne powikłania kliniczne i chirurgiczne, funkcjonowanie nerki przeszczepionej oraz przeżycie pacjenta i narządu we wczesnym okresie po transplantacji; 2) wpływ cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM) u starszych pacjentów na wystąpienie powikłań oraz na funkcję nerki we wczesnym okresie po przeszczepieniu; 3) zbadanie czynników ryzyka rozwoju PTDM, które w większym stopniu dotyczą starszych biorców i wymagają odrębnej analizy. Starszy biorca został określony jako osoba ≥ 60 roku życia, zgodnie z definicją Organizacji Narodów Zjednoczonych.

Do pierwszego, retrospektywnego, obserwacyjnego badania włączono 270 pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepienia nerki w okresie: styczeń 2021- kwiecień 2024. Biorcy zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od wieku (grupa ≥ 60 lat i grupa < 60 lat), a następnie porównano ich pod kątem wczesnych powikłań klinicznych i chirurgicznych, funkcji i przeżycia nerki przeszczepionej oraz przeżycia pacjentów. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

Kolejne badanie, również retrospektywne, obserwacyjne, dotyczyło 218 pacjentów po przeszczepieniu nerki w okresie: styczeń 2021- luty 2024. W pierwszej części badania

pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od wystąpienia PTDM, a następnie oceniono czynniki ryzyka rozwoju PTDM. W drugiej części badania spośród pacjentów z PTDM ($n=55$) wyłoniono dwie podgrupy w zależności od wieku (grupa osób ≥ 60 lat i grupa osób < 60 lat), a następnie porównano je ze sobą pod kątem czynności nerki przeszczepionej oraz występowania powikłań klinicznych.

Przegląd literatury będący ostatnim z cyklu publikacji do rozprawy doktorskiej został stworzony z myślą o podsumowaniu opublikowanych dotychczas badań dotyczących wyników przeszczepienia u starszych biorców oraz najczęściej obserwowanych powikłań. Miał też na celu wskazanie obszarów, które do tej pory nie zostały dokładnie zbadane.

Wyniki pierwszej publikacji wykazały, że starsi biorcy charakteryzowali się istotnie większym BMI (MD = 1,77; CI95 [0,63; 2,91], $p = 0,002$), częściej występowała u nich cukrzyca (34,7% vs 11,8%, RR = 2,94; CI95 [1,79; 4,82], $p < 0,001$) i choroby sercowo-naczyniowe (37,3% vs 7,2%, RR = 5,20; CI95 [2,90; 9,32], $p < 0,001$). Starsi pacjenci częściej otrzymywali nerki od dawców zmarłych (grupa ≥ 60 lat: 94,7%, grupa < 60 lat: 72,3%, $p < 0,001$) i od dawców o rozszerzonych kryteriach akceptacji (54,9% vs. 13,5%, RR = 4,08; CI95 [2,55; 6,51], $p < 0,001$). Dodatkowo, nerki otrzymywane przez biorców ≥ 60 lat miały średnio o 1 punkt więcej w skali Remuzziego, co odpowiada bardziej zaawansowanym zmianom histologicznym, niż narządy przeszczepiane młodszym chorym (MD = 1,00; CI95 [0,00; 1,00], $p < 0,001$). U starszych pacjentów częściej występowały: powikłania chirurgiczne (30,7% vs 16,9%; RR = 1,81; CI95 [1,14; 2,87], $p = 0,020$), w tym przede wszystkim powikłania naczyniowe (14,7%) i urologiczne (13,3%); powikłania infekcyjne ($p = 0,019$), wśród których dominowały zakażenia dróg moczowych, a główną etiologią były bakterie; zdarzenia sercowo-naczyniowe (18,7% vs 8,2%; RR = 2,28; CI95 [1,17; 4,43], $p = 0,025$), spośród których najczęściej występowała arytmia; oraz opóźniona czynność nerki przeszczepionej (DGF) ($p < 0,001$). U biorców ≥ 60 lat częściej rozpoznawano PTDM ($p < 0,001$). Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) był istotnie niższy u pacjentów ≥ 60 lat, zarówno w dniu wypisania ze szpitala po pierwotnej hospitalizacji (MD = -6,50; CI95 [-13,00; -3,00], $p = 0,004$), jak i po rocznej obserwacji (MD = -11,79; CI95 [-17,32; -6,25], $p < 0,001$); eGFR po 12 miesiącach wynosił w grupie ≥ 60 lat $45,02 \pm 19,36$ ml/min/1,73 m² vs w grupie < 60 lat $56,81 \pm 20,48$ ml/min/1,73 m². Roczne przeżycie przeszczepu nerkowego i pacjentów było porównywalne w obu badanych grupach. W grupie starszych biorców wynosiło odpowiednio 94,7% (przeżycie nerki przeszczepionej) i 96,9% (przeżycie pacjenta), natomiast w grupie młodszych osób odpowiednio: 97,3% i 98,5%. Nie wykazano różnicy pomiędzy grupami w

zakresie występowania ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją (BPAR) ($p=0,840$), replikacji wirusa cytomegalii (CMV) ($p=0,186$) i replikacji wirusa BK (BKV) ($p=0,595$).

W drugiej publikacji wykazano, że na rozwój PTDM miały istotny wpływ: wiek (OR=1,07; CI95 [1,04; 1,10], $p<0,001$); zwiększony wskaźnik masy ciała (BMI) (OR=1,15; CI95[1,07; 1,25], $p<0,001$); hipomagnezemia (OR=2,34, CI95[1,19; 4,57, $p<0,0013$); hipertriglicerydemia (OR=1,01; CI95[1,00; 1,01], $p<0,001$); hipercholesterolemia (OR=1,01; CI95[1,00; 1,02], $p<0,001$). Nie wykazano korelacji pomiędzy wystąpieniem PTDM, a stosowaniem indukcji przed przeszczepieniem (tymoglobulina ($p=0,261$) lub bazyliksymab ($p=0,825$)), leczeniem BPAR pulsami z glikokortykosteroidów ($p=0,157$) oraz średnich wartości takrolimusu we krwi w okresie obserwacji ($p=0,885$). Porównanie starszych i młodszych biorców z PTDM nie wykazało istotnych różnic w zakresie wczesnych powikłań infekcyjnych ($p=0,188$), replikacji wirusa CMV ($p=0,718$) i wirusa BK ($p=0,443$), ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją nerki ($p=0,773$). Stężenie kreatyniny w surowicy pozostawało porównywalne pomiędzy grupami w obserwacji 6 miesięcznej i wynosiło odpowiednio 1,6 mg/dl w grupie ≥ 60 lat i 1,45 mg/dl u pacjentów <60 lat ($p=0,137$).

Przeszczepienie nerki u biorców w wieku ≥ 60 lat jest procedurą bezpieczną, zapewniającą dobre krótkoterminowe wyniki w zakresie przeżycia pacjentów i nerki. W rocznej obserwacji funkcja nerki przeszczepionej była statystycznie gorsza u starszych pacjentów, jednak wyniki te pozostawały w akceptowalnym zakresie klinicznym. Starsi biorcy powinni być uważnie monitorowani pod kątem powikłań chirurgicznych. Powikłania infekcyjne, również częściej występowały w tej grupie pacjentów. Uwzględniając wyniki własne oraz dane z przeglądu literatury, które także wskazują na powikłania infekcyjne jako główną przyczynę zgonów u starszych biorców, należy podkreślić konieczność szybkiej diagnostyki i interwencji medycznej w tej grupie chorych. Z uwagi na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz cukrzycy potransplantacyjnej, pacjenci ≥ 60 lat wymagają szczegółowych i regularnych badań, w celu wczesnego wykrycia i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Badania nad wczesnymi powikłaniami i czynnością nerki przeszczepionej u starszych biorców stanowią punkt wyjścia do dalszych badań ukierunkowanych na długoterminowe wyniki przeszczepienia, w tym funkcjonowanie nerki przeszczepionej i przeżycie pacjentów.