



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: Είδη νεφρικών μοσχευμάτων

Όνοματεπώνυμο Συγγραφέα: Κοντογιάννη Αικατερίνη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Επιβλέπων

Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Λιακόπουλος Βασίλειος, Καθηγητής Νεφρολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης

Λάρισα, Ιανουάριος , 2023



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER THESIS

TITLE: Types of kidney transplants

Author's Name: Kontogianni Aikaterini

Examination committee:

Eleftheriadis Theodoros , Professor of Nephrology at University of Thessaly,
(Supervisor)

Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly,

Liakopoulos Vasilios, Professor of Nephrology, Aristotle University of
Thessaloniki

Larisa, January, 2023

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα» του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου και επιβλέποντα την παρούσα διπλωματική εργασία, κο Ελευθεριάδη Θεόδωρο, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις του.

Οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τον Καθηγητή Παθολογίας / Νεφρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και Διευθυντή αυτού του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών κο. Στεφανίδη Ιωάννη που πάντα είναι δίπλα μας και μας στηρίζει στην προσπάθειά μας με θετική αύρα.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για τη συμπαράσταση και την υπομονή τους.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	7
Abstract	9
Εισαγωγή.....	10
Ιστορική αναδρομή	12
Ανατομία και φυσιολογία.....	15
Ενδείξεις και αντενδείξεις	17
Ενδείξεις	17
Αντενδείξεις	17
Μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος	19
Μετά το χειρουργείο	20
Απεικόνιση.....	21
Διατροφή.....	21
Επιλογή Ασθενούς	22
Επιλογή/Κατανομή Δωρητή.....	25
Μεταμοσχεύσεις ζώων	26
Τεχνικές	28
Διατήρηση οργάνων.....	30
Επιπλοκές	31
Πρόγνωση	33
Κλινική σημασία	35
Ενίσχυση των αποτελεσμάτων της Ομάδας Υγείας.....	36
Μελέτες περίπτωσης από τη διεθνή βιβλιογραφία.....	37
Μεταμόσχευση νεφρού με μοσχεύματα από νεκρούς καρδιακούς δότες τύπου III Μάαστριχτ.....	37
Αποτελεσματικότητα της προληπτικής μεταμόσχευσης νεφρού για ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.....	39

Αποτέλεσμα μεταμόσχευσης νεφρού από ζωντανό και νεκρό δότη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών.....	48
Χαρακτηριστικά λήπτη και δότη στη μεταμόσχευση νεφρού από ζωντανό δότη (LDRTx).....	49
Δεδομένα αποτελέσματος μετά τη μεταμόσχευση σε DDRTx	50
Χαρακτηριστικά λήπτη και δότη στο DDRTx	52
Δεδομένα αποτελέσματος μετά τη μεταμόσχευση σε DDRTx	52
Συμπεράσματα.....	59
Βιβλιογραφία	61

Περίληψη

Η παρούσα μελέτη πραγματεύεται τα είδη των νεφρικών μοσχευμάτων και την σύγκριση μεταξύ μέσα από την μέθοδο της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Για την έρευνα αναζητήθηκε πρόσφατη διεθνής βιβλιογραφία στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και Pubmed. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: νεφρός, μεταμόσχευση, δότης, ασθενής. Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν αποκλείστηκαν μελέτες πριν το 2005. Από την παρούσα εργασία προέκυψε ότι η επιλογή μεταξύ ζωντανού και νεκρού δότη για μεταμόσχευση νεφρού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά από την ιατρική ομάδα που αναλαμβάνει την περίθαλψη του ασθενούς. Κάθε επιλογή έχει τα πλεονεκτήματά της και τους πιθανούς κινδύνους. Η μεταμόσχευση νεφρού είναι ένα πολύ σημαντικό θέμα στον τομέα της υγείας, και υπάρχουν αρκετά ενδιαφέροντα ερευνητικά ερωτήματα που μπορούν να εξεταστούν στο μέλλον. Βασικά από αυτά είναι τα εξής:

Βελτίωση της αντικατάστασης του νεφρού: Είναι σημαντικό να αναζητηθούν νέες τεχνολογίες και προσεγγίσεις για την βελτίωση των τεχνικών μεταμόσχευσης νεφρού και τη μεγιστοποίηση της επιβίωσης του μοσχεύματος.

Προσαρμοσμένη θεραπεία και εκτίμηση δοτών: Οι έρευνες μπορούν να επικεντρωθούν στην ανάπτυξη προσωποποιημένων θεραπειών για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος και τη βελτίωση της συμβατότητας των δοτών.

Τεχνολογία μόσχευσης: Η έρευνα μπορεί να εξετάσει την ανάπτυξη νέων υλικών και τεχνολογιών για την καλύτερη απόδοση των μοσχευμάτων νεφρού και τη μείωση της καταπόνησής τους.

Ηθικά και κοινωνικά θέματα: Η έρευνα μπορεί να εξετάσει τα ηθικά και κοινωνικά ζητήματα που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως η κατανομή δοτών, η δικαιοσύνη στην πρόσβαση σε μεταμοσχευτική θεραπεία και η πολιτική διαχείριση.

Πρόληψη νεφρικής νόσου: Η έρευνα μπορεί να επικεντρωθεί στην πρόληψη της νεφρικής νόσου και τη βελτίωση της διάγνωσης, προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη για μεταμόσχευση νεφρού.

Abstract

The present study deals with the types of kidney transplants and the comparison between them through the literature review method. For the research, recent international literature was searched in the Google Scholar and Pubmed databases. The key words used were: kidney, transplant, donor, patient. From the results obtained, studies before 2005 were excluded. From the present work it emerged that the choice between a living and a deceased donor for kidney transplantation depends on many factors and should be carefully evaluated by the medical team in charge of the patient's care. Each option has its advantages and potential risks. Kidney transplantation is a very important topic in the field of health, and there are several interesting research questions that can be addressed in the future. The main ones are the following:

Improving kidney replacement: It is important to seek new technologies and approaches to improve kidney transplantation techniques and maximize graft survival.

Tailored therapy and donor assessment: Research can focus on developing personalized therapies to prevent graft rejection and improve donor compatibility.

Transplant technology: Research can look at developing new materials and technologies to improve the performance of kidney transplants and reduce their stress.

Ethical and social issues: Research can examine the ethical and social issues related to kidney transplantation, such as donor allocation, equity in access to transplant treatment, and political management.

Preventing kidney disease: Research can focus on preventing kidney disease and improving diagnosis in order to reduce the need for a kidney transplant.

Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι συχνά η προτιμώμενη θεραπεία για άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. [1] Η μέθοδος της μεταμόσχευσης νεφρού έχει αναπτυχθεί τρομερά τα τελευταία 50 χρόνια. Οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχουν καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση εάν μπουν στη λίστα αναμονής και τελικά υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού από εκείνους που παραμένουν σε αιμοκάθαρση. [2]

Επιπλέον, όσοι υποβάλλονται σε μεταμόσχευση συχνά βιώνουν καλύτερη ποιότητα ζωής και προβλεπόμενο όφελος επιβίωσης 10 ετών σε σχέση με εκείνους που παραμένουν σε αιμοκάθαρση. [2] Από τότε που η μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά με επιτυχία από τον Δρ. Joseph Murray το 1954, υπήρξαν σημαντικές εξελίξεις στη μεταμόσχευση και την ανοσολογία, επιτρέποντας μια ευρύτερη επιλογή αποδεκτών δοτών και ληπτών.

Η μελέτη σχετικά με τα νεφρικά μοσχεύματα είναι ένα κρίσιμο ζήτημα για την ακαδημαϊκή έρευνα και για πολλούς λόγους:

Υγεία και ιατρική πρόοδος: Η μελέτη των νεφρικών μοσχευμάτων είναι κρίσιμη για την κατανόηση της νεφρικής νόσου, της ανεπάρκειας νεφρών και των τρόπων που μπορούμε να βελτιώσουμε τη θεραπεία και την επιβίωση των ασθενών. Η ακαδημαϊκή έρευνα σε αυτόν τον τομέα συμβάλλει στην ανάπτυξη νέων ιατρικών τεχνολογιών, φαρμάκων και θεραπειών που μπορούν να βοηθήσουν ανθρώπους που υποφέρουν από νεφρικές διαταραχές.

Ηθικά και νομικά ζητήματα: Η μεταμόσχευση νεφρού εμπεριέχει πολλά ηθικά και νομικά ζητήματα, όπως η δωρεά και η αποδοχή οργάνων, η δικαιοσύνη στην κατανομή των οργάνων, και η ποιότητα της φροντίδας των ασθενών. Η ακαδημαϊκή έρευνα μπορεί να διερευνήσει αυτά τα ζητήματα και να προτείνει πολιτικές και νομοθεσίες που προστατεύουν τα δικαιώματα και το καλό των ασθενών.

Επιστημονική πρόοδος: Η μελέτη των νεφρικών μοσχευμάτων είναι μια ευκαιρία για την εξέλιξη της ιατρικής και της επιστήμης γενικότερα. Αποτελεί ένα πεδίο όπου ερευνητές μπορούν να διερευνήσουν τις βιολογικές, ανοσολογικές και γενετικές διαδικασίες που συμβαίνουν κατά τη μεταμόσχευση και την απόρριψη του οργάνου. Αυτή η έρευνα μπορεί να οδηγήσει σε καινοτόμες θεραπείες και τεχνολογίες.

Κοινωνική αξία: Η ακαδημαϊκή έρευνα για τα νεφρικά μοσχεύματα έχει επίσης μεγάλη κοινωνική αξία. Η νεφρική νόσος επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, και η έρευνα αυτή μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής τους.

Συνολικά, η ακαδημαϊκή έρευνα σχετικά με τα νεφρικά μοσχεύματα από ζωντανούς και νεκρούς δότες είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση, τη θεραπεία και τη διαχείριση των νεφρικών νοσημάτων και για τη βελτίωση της υγείας του πληθυσμού.

Ιστορική αναδρομή

Το 1902 έγινε η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σε ζώο από τον Ούγγρο χειρουργό Emmerich Ullman. Ανεξάρτητα από αυτόν, πειράματα για τη μεταμόσχευση νεφρού, τη διατήρησή του και την τεχνική εφαρμογής αγγειακών αναστομών πραγματοποιήθηκαν από τον Alexis Carrel το 1902-1914. Ανέπτυξε τις βασικές αρχές διατήρησης ενός οργάνου δότη, την αιμάτωση του. Για το έργο του στη μεταμόσχευση οργάνων, ο Alexis Carrel τιμήθηκε με το Νόμπελ το 1912. Η πρώτη προσπάθεια μεταμόσχευσης οργάνου από ζώο σε άτομο έγινε, προφανώς, από τον Mathieu Jabouley, ο οποίος μεταμόσχευσε νεφρό χοίρου σε ασθενή με νεφρωσικό σύνδρομο, το οποίο κατέληξε μοιραία. Τα πρώτα χρόνια του 20ου αιώνα έγιναν και άλλες προσπάθειες μεταμόσχευσης οργάνων από ζώα (γουρούνια, μαϊμούδες) στον άνθρωπο, επίσης ανεπιτυχείς.

Το 1931, στο Kharkov [3], ο Yu. Yu. Voronoi, για πρώτη φορά στον κόσμο, προσπάθησε να μεταμοσχεύσει ένα νεφρό από άτομο σε άτομο [4]. Μεταμόσχευσε ένα νεφρό από το πτώμα ενός 60χρονου άνδρα που είχε πεθάνει 6 ώρες νωρίτερα σε μια 26χρονη νεαρή γυναίκα που είχε πάρει χλωριούχο υδράργυρο για αυτοκτονικούς σκοπούς. Ο νεφρός μεταμοσχεύτηκε ως προσωρινό μέτρο κατά τη διάρκεια της ανουρικής φάσης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, στον μηρό του ασθενούς. Ο Voronoi δεν είχε δεδομένα για τη μη βιωσιμότητα του νεφρού μετά από παρατεταμένη θερμή ισχαιμία, η οποία οδήγησε σε ένα φυσικά ανεπιτυχές αποτέλεσμα της επέμβασης, ο ασθενής πέθανε.

Μόνο η εμφάνιση το 1943 του έργου του Peter Medawar στον τομέα της ανοσολογίας ιστών και της συμβατότητας των ιστών κατέστησε δυνατή την πραγματοποίηση των πρώτων προσπαθειών για πραγματικά επιστημονικά βασισμένες μεταμοσχεύσεις.[4]

Το 1950, ο R. Lawler πραγματοποίησε ορθοτοπική μεταμόσχευση νεφρού στο Σικάγο. Αντί για αφαιρεμένο πολυκυστικό νεφρό, μεταμοσχεύει νεφρό από

πλώμα της ίδιας ομάδας αίματος σε μια 44χρονη στο ίδιο σημείο. Η μεταμόσχευση λειτούργησε για 53 ημέρες.

Το 1951, ο Charles Dubost στο Παρίσι προσπαθεί να μεταμοσχεύσει ένα νεφρό από έναν αποκεφαλισμένο εγκληματία στον λαγόνιο βόθρο ενός ασθενούς με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Το προσωπικό της κλινικής Peter Bent Bryham στη Βοστώνη προχωρούσε με αυτοπεποίθηση προς τη μεταμόσχευση νεφρού.[3]

Το 1947, ο David Hume, ο Charles Hafnagel και ο Ernest Landsteiner (γιος του Karl Landsteiner, που ανακάλυψε τις ομάδες αίματος) πραγματοποιούν προσωρινή μεταμόσχευση νεφρού σε ένα νεαρό κορίτσι με οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά από μολυσμένη άμβλωση. Ο νεφρός ράβεται στα αγγεία του αντιβραχίου. Παρά το γεγονός ότι το μόσχευμα άρχισε να λειτουργεί, έναντι του οποίου αποκαταστάθηκε η λειτουργία των νεφρών της, η ασθενής πέθανε από οξεία ηπατίτιδα, η οποία περιέπλεξε τις μεταγγίσεις αίματος. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε από τον Joseph Murray και τους ίδιους χειρουργούς, υπό τη διεύθυνση του παθολόγο John Merrill, σχετική μεταμόσχευση νεφρού.

Στις 26 Οκτωβρίου 1954, ένας νεαρός άνδρας, ο Ρίτσαρντ Χέρικ, νοσηλεύτηκε με νεφρική ανεπάρκεια. Είχε έναν δίδυμο αδερφό, τον Ρόναλντ. Αφού σταθεροποιήθηκε η κατάσταση του Ρίτσαρντ, μια χειρουργική ομάδα πραγματοποίησε ένα δοκιμαστικό μόσχευμα δέρματος μεταξύ των αδελφών για να επιβεβαιώσει την ταυτότητα των φαινοτύπων των ιστών τους. Δεν υπήρξε καμία απόρριψη. Στις 23 Δεκεμβρίου του ίδιου έτους πραγματοποιήθηκε μεταμόσχευση νεφρού με άμεση λειτουργία μοσχεύματος. Ο Ρίτσαρντ έζησε 9 χρόνια μετά την επέμβαση και πέθανε από υποτροπή της υποκείμενης νόσου. Ο Ρόναλντ πέθανε στις 29 Δεκεμβρίου 2010. Οι επόμενες μεταμοσχεύσεις νεφρού μεταξύ δίδυμων αδελφών ήταν επίσης επιτυχείς.[1]

Το 1959, πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από μεταθανάτιο μη συγγενή δότη. Για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος, χρησιμοποιήθηκε ολική ακτινοβολία του σώματος. Ο λήπτης έζησε μετά την επέμβαση για 27 χρόνια.

Το 1960, οι Schwartz και Dameshek περιγράφουν σε ένα πείραμα την ανοσοκατασταλτική δράση της 6-μερκαπτοπουρίνης. Στη βάση του, αναπτύσσεται το φάρμακο αζαθειοπρίνη, το οποίο επιτρέπει τη μεταμόσχευση από μη συγγενείς δότες.[10]

31 Δεκεμβρίου 1972 Ο Hartmann Stechelín ανακαλύπτει ένα νέο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο την κυκλοσπορίνη, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά με επιτυχία στην κλινική από τον Thomas Starzl το 1980. Αυτό άνοιξε μια νέα εποχή στις μεταμοσχεύσεις.

Το 1990, ένα άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, το τακρόλιμους, αναπτύχθηκε στο Πανεπιστήμιο του Πίτσμπουργκ υπό την ηγεσία του Starzl.

Ανατομία και φυσιολογία

Οι νεφροί είναι ένα από τα οπισθοπεριτοναϊκά όργανα του σώματος. Το διάφραγμα εφάπτεται στους νεφρούς άνω και οπίσθια, μαζί με τη 12η πλευρά. [3] Ο δεξιός νεφρός οριοθετείται από τη δεξιά καμπή του παχέος εντέρου, το ήπαρ (ηπατονεφρικός σύνδεσμος), το δωδεκαδάκτυλο και την κεφαλή του παγκρέατος προς τα εμπρός. Ο αριστερός νεφρός οριοθετείται από τη σπληνική κάμψη του παχέος εντέρου, τα σπληνικά αγγεία και το πρόσθιο άνω πάγκρεας. Ο αριστερός νεφρός μοιράζεται επίσης μια σχέση με τον σπλήνα, ο οποίος είναι προσθιομέσος και συνδέεται μέσω του αδρανούς συνδέσμου. Κάτω οπίσθια, και οι δύο νεφροί βρίσκονται επάνω και δίπλα στον ψοΐτη μυ μεσαία. Ο άνω πόλος και των δύο νεφρών περιλαμβάνει τα επινεφρίδια. [3] Και οι δύο νεφροί περικλείονται από την περινεφρική περιτονία, επώνυμη ως περιτονία Gerota. [4]

Στην κλασική ανατομική θέση, οι πλευρικές δομές του νεφρού οργανώνονται από πρόσθια προς τα πίσω με την ακόλουθη σειρά: νεφρική φλέβα, νεφρική αρτηρία και ουρητήρας/νεφρική πύελος. [4] Οι νεφρικές αρτηρίες βγαίνουν απευθείας από την αορτή πλευρικά ακριβώς κάτω από την άνω μεσεντέρια αρτηρία για να τροφοδοτούν κάθε νεφρό. Η δεξιά νεφρική αρτηρία διασχίζει πίσω από την κάτω κοίλη φλέβα. Στη συνέχεια, η νεφρική αρτηρία διαιρείται σε πρόσθια και οπίσθια τμήματα. Η πρόσθια διαίρεση παρέχει το 75% του αίματος στο νεφρό και η οπίσθια διαίρεση παρέχει το 25%. [3] Οι αρτηριακές διαίρεσεις χωρίζονται σε τμήματα. Η πρόσθια διαίρεση χωρίζεται σε τέσσερα τμήματα: κορυφαία, άνω, μέση και κάτω και στην οπίσθια διαίρεση γίνεται ο οπίσθιος τμηματικός κλάδος. [5] Οι τμηματικές αρτηρίες είναι ακραίες αρτηρίες και επομένως δεν παρουσιάζουν παράπλευρη εμφάνιση. Κατά συνέπεια, το παρέγχυμα που παρέχουν είναι επιρρεπές σε ισχαιμικό τραυματισμό σε περίπτωση που τραυματιστούν/αποστραφούν. Τέλος, η περαιτέρω διακλάδωση των τμηματικών αρτηριών δημιουργεί μεσολοβιακές αρτηρίες, μετά τοξοειδείς αρτηρίες και τέλος μεσολοβιακές αρτηρίες. [13]

Η νεφρική φλέβα βρίσκεται πιο συχνά μπροστά από τη νεφρική αρτηρία. Παρόμοια με την αρτηριακή κατανομή, τα τριχοειδή αγγεία του φλεβικού

πλέγματος συνενώνονται σε τοξοειδείς φλέβες, οι οποίες στη συνέχεια παροχετεύονται στις μεσολοβιακές φλέβες, στους κορμούς και τελικά στη νεφρική φλέβα. [3] Η δεξιά νεφρική φλέβα είναι συχνά κοντή δεδομένης της ομόπλευρης θέσης της κοίλης φλέβας, παροχετεύεται απευθείας στην κοίλη φλέβα και δεν έχει άλλες παροχετεύσεις. Η αριστερή νεφρική φλέβα κατευθύνεται μπροστά από την αορτή για να φτάσει στην κάτω κοίλη φλέβα. Ως εκ τούτου, είναι 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη από τη δεξιά νεφρική φλέβα. Σε αντίθεση με τη δεξιά νεφρική φλέβα, η αριστερή νεφρική φλέβα έχει πολλές παροχετεύσεις: γοναδική φλέβα, επινεφριδιακή φλέβα, κατώτερη φρενική, οσφυϊκή και παρασπονδυλική φλέβα. [3] Αξίζει να σημειωθεί ότι η ανώτερη μεσεντέρια αρτηρία(Superior Mesenteric Artery-SMA) μπορεί αξιόπιστα να βρεθεί μπροστά και πάνω από την αριστερή νεφρική φλέβα καθώς διασχίζει την αορτή. Όντας όλα ίσα, ο αριστερός νεφρός προτιμάται στη ζωντανή δωρεά λόγω του επιπλέον μήκους του, το οποίο τείνει να κάνει την αναστόμωση τεχνικά πιο εύκολη στην εκτέλεση.[19]

Ενδείξεις και αντενδείξεις

Ενδείξεις

Η συχνότητα της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD) αυξάνεται ραγδαία. Οι πιο κοινές αιτιολογίες νεφρικής ανεπάρκειας είναι ο διαβήτης και η υπέρταση. [6] Άλλες αιτίες ΧΝΝ/ESRD ομαδοποιούνται σε προνεφρικές (χρόνια ή οξεία ισχαιμία), εγγενείς νεφρικές (σπειραματονεφρίτιδα, εστιακή-τμηματική σπειραματοσκλήρυνση) ή αποφρακτικές νεφροπάθειες (νεφροπάθεια παλινδρόμησης, απόφραξη). Οι ασθενείς που φτάνουν στο στάδιο 4 της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), το οποίο σχετίζεται με ρυθμό διήθησης (GFR) μικρότερο από 30 mL/min/1,73 m, θα πρέπει να επισκέπτονται νεφρολόγο και να ενημερώνονται σχετικά με την νεφρική ανεπάρκεια και τις θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης. [7]

Ελλείψει αντενδείξεων για μεταμόσχευση, ο νεφρολόγος θα παραπέμψει τον ασθενή σε μεταμοσχευτικό κέντρο, εκτός από την έναρξη των απαραίτητων παρεμβάσεων για πιθανή έναρξη της αιμοκάθαρσης. Υπάρχει σαφές όφελος επιβίωσης για τους λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού έναντι εκείνων που παραμένουν σε αιμοκάθαρση. [8] Και η διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για χειρότερα αποτελέσματα. [2]

Αντενδείξεις

Απόλυτες αντενδείξεις για μεταμόσχευση νεφρού είναι η αδυναμία ανοχής χειρουργικής επέμβασης λόγω σοβαρής καρδιακής ή πνευμονικής νόσου, ενεργού κακοήθειας, ενεργού λοίμωξης, ενεργητικής κατάχρησης φαρμάκων και μη ελεγχόμενης ψυχιατρικής νόσου.[17]

Οι σχετικές αντενδείξεις είναι πιο ποικίλες και μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή.

Μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος

Περιστασιακά, ο νεφρός μεταμοσχεύεται μαζί με το πάγκρεας. Οι χειρουργοί του Πανεπιστημίου της Μινεσότα Richard Lillehei και William Kelly πραγματοποιούν την πρώτη επιτυχημένη ταυτόχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού στον κόσμο το 1966. [18] Αυτό γίνεται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, στους οποίους ο διαβήτης οφείλεται στην καταστροφή των βήτα κυττάρων του παγκρέατος και στους οποίους ο διαβήτης έχει προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια (διαβητική νεφροπάθεια). Πρόκειται σχεδόν πάντα για μεταμόσχευση νεκρού δότη. Έχουν γίνει μόνο μερικές μεταμοσχεύσεις παγκρέατος από ζώντες δότη (μερικές). Για τα άτομα με διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια, τα πλεονεκτήματα μιας προγενέστερης μεταμόσχευσης από ζωντανό δότη (αν υπάρχει) είναι πολύ ανώτερα από τους κινδύνους της συνεχούς αιμοκάθαρσης έως ότου ο συνδυασμός νεφρού και παγκρέατος είναι διαθέσιμος από έναν νεκρό δότη. Ένας ασθενής μπορεί είτε να λάβει έναν ζωντανό νεφρό ακολουθούμενο από ένα πάγκρεας δότη σε μεταγενέστερη ημερομηνία (PAK, ή πάγκρεας-μετά-νεφρό) είτε ένα συνδυασμένο νεφρό-πάγκρεας από έναν δότη (SKP, ταυτόχρονος νεφρός-πάγκρεας).[10]

Η μεταμόσχευση μόνο των κυττάρων των νησιδίων από το πάγκρεας βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο, αλλά δείχνει υπόσχεση. Αυτό περιλαμβάνει τη λήψη παγκρέατος από έναν νεκρό δότη, τη διάσπασή του και την εξαγωγή των κυττάρων των νησιδίων που παράγουν ινσουλίνη. Τα κύτταρα στη συνέχεια εγχέονται μέσω ενός καθετήρα στον δέκτη και γενικά εγκαθίστανται στο ήπαρ. Ο λήπτης πρέπει ακόμα να λάβει ανοσοκατασταλτικά για να αποφύγει την απόρριψη, αλλά δεν απαιτείται χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότεροι άνθρωποι χρειάζονται δύο ή τρεις τέτοιες ενέσεις και πολλοί δεν είναι εντελώς ελεύθεροι ινσουλίνης.[11]

Μετά το χειρουργείο

Η επέμβαση μεταμόσχευσης διαρκεί περίπου τρεις ώρες. [5] Ο νεφρός δότης θα τοποθετηθεί στο κάτω μέρος της κοιλιάς και τα αιμοφόρα αγγεία του θα συνδέονται με αρτηρίες και φλέβες στο σώμα του λήπτη. Όταν αυτό ολοκληρωθεί, το αίμα θα αφηθεί να ρέει ξανά μέσω του νεφρού. Το τελευταίο βήμα είναι η σύνδεση του ουρητήρα από τον νεφρό δότη στην ουροδόχο κύστη. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο νεφρός θα αρχίσει σύντομα να παράγει ούρα.

Ανάλογα με την ποιότητά του, ο νέος νεφρός συνήθως αρχίζει να λειτουργεί αμέσως. Οι νεφροί από ζώντες δότες χρειάζονται κανονικά 3-5 ημέρες για να φτάσουν σε φυσιολογικά επίπεδα λειτουργίας, ενώ οι δωρεές πτωμάτων επεκτείνουν αυτό το διάστημα σε 7-15 ημέρες. Η παραμονή στο νοσοκομείο είναι συνήθως 4-10 ημέρες. Εάν προκύψουν επιπλοκές, μπορεί να χορηγηθούν πρόσθετα φάρμακα (διουρητικά) για να βοηθήσουν το νεφρό να παράγει ούρα.[18]

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος από την απόρριψη του νεφρού του δότη. Αυτά τα φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται για το υπόλοιπο της ζωής του λήπτη. Το πιο κοινό θεραπευτικό σχήμα σήμερα είναι ένα μείγμα τακρόλιμους, μυκοφαινόλης και πρεδνιζολόνης. Μερικοί λήπτες μπορεί να πάρουν κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους ή αζαθειοπρίνη. Ο κίνδυνος πρόωρης απόρριψης του μεταμοσχευμένου νεφρού αυξάνεται εάν τα κορτικοστεροειδή αποφευχθούν ή αποσυρθούν μετά τη μεταμόσχευση. [20] Η κυκλοσπορίνη, που θεωρείται πρωτοποριακή ανοσοκατασταλτική, ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1980, προκαλεί νεφροτοξικότητα και μπορεί να οδηγήσει σε ιατρογενή βλάβη στον πρόσφατα μεταμοσχευμένο νεφρό. Το τακρόλιμους, που είναι παρόμοιο φάρμακο, προκαλεί επίσης νεφροτοξικότητα. Τα επίπεδα και των δύο στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και εάν ο λήπτης φαίνεται να έχει μειωμένη νεφρική λειτουργία ή πρωτεϊνουρία, μπορεί να χρειαστεί βιοψία μεταμόσχευσης νεφρού για να προσδιοριστεί εάν αυτό οφείλεται σε απόρριψη [6] ή δηλητηρίαση από κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους.

Απεικόνιση

Μετεγχειρητικά, οι νεφροί αξιολογούνται περιοδικά με υπερηχογράφημα για την αξιολόγηση των απεικονιστικών και φυσιολογικών αλλαγών που συνοδεύουν την απόρριψη μοσχεύματος. Η απεικόνιση επιτρέπει επίσης την αξιολόγηση υποστηρικτικών δομών όπως η αναστομωμένη μεταμοσχευτική αρτηρία, φλέβα και ουρητήρας, για να διασφαλιστεί ότι είναι σταθερές στην εμφάνιση.[7]

Η κύρια υπερηχογραφική κλίμακα στην ποσοτική υπερηχογραφική εκτίμηση είναι με εκτίμηση πολλαπλών σημείων του δείκτη αντίστασης (RI), που ξεκινά από την κύρια νεφρική αρτηρία και φλέβα και τελειώνει στα τοξοειδή αγγεία. Υπολογίζεται ως εξής:

$RI = (\text{μέγιστη συστολική ταχύτητα} - \text{τελική διαστολική ταχύτητα}) / \text{μέγιστη συστολική ταχύτητα}$

Η κανονική τιμή είναι $\approx 0,60$, με το $0,70$ να είναι τα ανώτερα όρια της κανονικής. [13] [24]

Διατροφή

Οι λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού αποθαρρύνονται από την κατανάλωση γκρέιπφρουτ, ροδιού και προϊόντων πράσινου τσαγιού. Αυτά τα προϊόντα διατροφής είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με τα μεταμοσχευτικά φάρμακα, συγκεκριμένα το τακρόλιμους, την κυκλοσπορίνη και το σιρόλιμους. Τα επίπεδα αυτών των φαρμάκων στο αίμα μπορεί να αυξηθούν, οδηγώντας ενδεχομένως σε υπερδοσολογία. [28]

Επιλογή Ασθενούς

Οι περισσότεροι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες και επιπλοκές που προκύπτουν από τη νεφρική τους νόσο. Ως εκ τούτου, ελέγχονται προσεκτικά για την ικανότητά τους να ανέχονται τη χειρουργική επέμβαση και την επακόλουθη ανοσοκαταστολή που συνοδεύει τη χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης. Ακολουθεί μια περίληψη της αξιολόγησης των συννοσηρών καταστάσεων:[9]

Καρδιαγγειακές παθήσεις: Οι περισσότεροι ασθενείς με ESRD απαιτούν προσεκτική καρδιαγγειακή αξιολόγηση με μη επεμβατικές εξετάσεις για όσους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ή έχουν συμπτώματα. Για παράδειγμα, ένα ηχοκαρδιογράφημα στρες ντοβουταμίνης έχει αποδειχθεί ότι έχει ανώτερη ακρίβεια για την πρόβλεψη περιεγχειρητικών καρδιακών συμβάντων. [10] Η κύρια αιτία θανάτου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα. [11] Επομένως, εάν η μη επεμβατική εξέταση είναι θετική, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε καρδιακή επαναγγείωση πριν από τη χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης.

Εγκεφαλοαγγειακή νόσος (Cerebrovascular Disease): Κάθε ασθενής με ιστορικό εγκεφαλοαγγειακού ατυχήματος, συμπεριλαμβανομένου ενός παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, θα πρέπει να αξιολογείται για νόσο της καρωτιδικής αρτηρίας, εάν δεν έχει ήδη γίνει. [12] Επιπλέον, οποιοδήποτε ιστορικό πολυκυστικής νεφρικής νόσου και συνοδών συμπτωμάτων δικαιολογεί αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού για έλεγχο ανευρυσμάτων. [13] Οι παλμοί στις περιοχές του μηριαίου (femoral) και του ποδός (pedal) πρέπει να ψηλαφούνται. Περαιτέρω απεικόνιση (duplex US & CT) και πιθανή παραπομπή σε αγγειοχειρουργική ειδικότητα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη σε περίπτωση ανωμαλιών στην εξέταση του περιφερικού σφυγμού, ιστορικού που υποδηλώνει περιφερική αγγειακή νόσο (Peripheral Vascular Disease -PVD) και ανησυχιών σχετικά με επαρκή εισροή λαγόνιας αρτηρίας, την προβλεπόμενη θέση εμφύτευσης. Οποιαδήποτε επαναγγείωση κρίνεται απαραίτητη θα πρέπει ιδανικά να γίνεται πριν από τη μεταμόσχευση. [14]

Ευθραυστότητα: Υπάρχουν αρκετές δοκιμές ευθραυστότητας για τον προσδιορισμό της καταλληλότητας των υποψηφίων για μεταμόσχευση. Το τεστ ευθραυστότητας είναι μέθοδος από την οποία υπολογίζεται μια αντικειμενική βαθμολογία. Στα κριτήρια ευθραυστότητας Fried χρησιμοποιούνται τομείς του περιλαμβάνουν ακούσια απώλεια βάρους, αυτοαναφερόμενη εξάντληση, αδυναμία, αργή ταχύτητα περπατήματος και χαμηλή σωματική δραστηριότητα. Αυτές οι κλίμακες είναι ιδιαίτερα χρήσιμες στους ηλικιωμένους, ιδιαίτερα σε αυτούς άνω των 60 ετών [15]

Γαστρεντερική νόσος: Οποιοσδήποτε με οικογενειακό ή προσωπικό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή ηλικίας άνω των 50 ετών θα πρέπει να υποβληθεί σε κολonosκόπηση προσυμπτωματικού ελέγχου σύμφωνα με τις συστάσεις της U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Οποιοσδήποτε με ενεργή ιογενή ηπατίτιδα ή χρόνια ηπατική νόσο θα πρέπει να συμβουλευτεί έναν ηπατολόγο για πιθανή εξέταση για συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος-νεφρού.[20]

Αιματολογική διαταραχή: Οι ασθενείς με ιστορικό θρόμβωσης θα πρέπει να αξιολογούνται για πιθανές υπερπηκτικές διαταραχές που μπορεί να απαιτούν θεραπεία με αντιπηκτική αγωγή. Για όσους έχουν αιμορραγική διάθεση, θα πρέπει να γίνει πλήρης ομάδα πήξης.

Λοιμώξεις: Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ενεργή λοίμωξη είναι απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση νεφρού. Τα περισσότερα κέντρα θα στείλουν ένα ολοκληρωμένο ορολογικό πάνελ για έλεγχο για πολλές ιογενείς λοιμώξεις και φυματίωση κ.λπ. Οι εμβολιασμοί θα πρέπει επίσης να είναι ενημερωμένοι.

Κακοήθεια: Τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα θα χρειαστούν μια περίοδο χωρίς καρκίνο 2 έως 5 ετών, ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υποτροπής/μετάστασης μετά τη μεταμόσχευση που ενισχύεται από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία. [16]

Πνευμονική νόσο: Για ασθενείς υψηλότερου κινδύνου, όπως αυτοί που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση για μεγάλο χρονικό διάστημα, αυτοί με καρδιακή δυσλειτουργία ή ιστορικό εκτεταμένης χρήσης καπνού, αποφρακτική

άπνοια ύπνου ή ιστορικό πνευμονικής εμβολής θα πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση για πνευμονική λειτουργία και πιθανώς ηχοκαρδιογράφημα για να αποκλειστεί η πνευμονική υπέρταση. [17] Για όσους έχουν σοβαρή πνευμονική υπέρταση, συνιστώνται προεγχειρητική θεραπεία και μετριασμός με αγγειοδιασταλτικά πριν από τη χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης, εκτός από την πνευμονολογική κάθαρση. [21]

Επιλογή/Κατανομή Δωρητή

Υπάρχουν δύο τύποι δωρητών νεφρού: ζωντανοί ή νεκροί.

Οι νεκροί δότες αναλύονται σε αυτούς που είναι εγκεφαλικά νεκροί ((Donation after Brain Death - DBD) και σε αυτούς που δωρίζουν μετά από καρδιακό θάνατο (Donation following Circulatory Death - DCD). Όπως θα έδειχνε ο όρος, οι δότες εγκεφαλικών νεκρών είναι εκείνοι που έχουν ικανοποιήσει επίσημα κριτήρια για τη δοκιμή εγκεφαλικού θανάτου. Οι δότες DCD είναι ασθενείς που, ενώ δεν πληρούν τα κριτήρια για επίσημο εγκεφαλικό θάνατο, θεωρούνται από τους νευρολόγους ως απίθανο να βιώσουν ουσιαστική νευρολογική ανάκαμψη. [18] Στην περίπτωση της δωρεάς DCD, η προμήθεια δεν μπορεί να ξεκινήσει έως ότου η καρδιά σταματήσει να χτυπά και ένας ανεξάρτητος ιατρός ανακοινώνει τον ασθενή μετά την τερματική διασωλήνωση. Οι προσπάθειες του Ενωμένου Δικτύου για Κοινή χρήση Οργάνων (UNOS) για την περαιτέρω διαστρωμάτωση των νεκρών δοτών οριοθετήθηκαν ώστε να αντικατοπτρίζουν την πιθανή ποιότητα οργάνων. Έτσι, οι νεκροί δότες ορίζονται ως πληρούντες τα τυπικά κριτήρια (SCD) ή άλλως εμπίπτουν στην ομπρέλα της δωρεάς εκτεταμένων κριτηρίων (ECD). Οι νεφροί ECD συσχετίζονται με μειωμένη μακροζωία του μοσχεύματος λόγω των παραγόντων κινδύνου του δότη: ηλικία άνω των 60 ετών ή ηλικίας μεταξύ 50 και 59 ετών με ιστορικό υπέρτασης, τελική συγκέντρωση κρεατινίνης πάνω από 1,5 mg/dL ή εγκεφαλοαγγειακή αιτία θανάτου. [19]

Η ταξινόμηση SCD και ECD αντικαταστάθηκε τελικά το 2014 από τον δείκτη προφίλ δότη νεφρού (KDPI), ένα πιο αντικειμενικό μέτρο ποιότητας του μοσχεύματος. Το KDPI προέρχεται από τον δείκτη κινδύνου δότη νεφρού (KDRI), το ποσοστό των δοτών σε έναν πληθυσμό αναφοράς (όπως ορίζεται ετησίως από το OPTN) που έχουν βαθμολογία KDRI μικρότερη ή ίση με τη βαθμολογία KDRI του δότη. Παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του KDPI είναι η ηλικία του δότη, η εθνικότητα, η κρεατινίνη, το ιστορικό HTN ή ΣΔ, η αιτία θανάτου, το ύψος και το βάρος, η ηπατίτιδα C (HCV) και η δωρεά μετά κυκλοφορικό θάνατο (DCD). Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταμόσχευση νεφρού με χρήση νεφρών υψηλής KDPI εξακολουθεί να

σχετίζεται με σημαντική μείωση της νοσηρότητας και βελτίωση του προσδόκιμου ζωής και παραμένει μια στρατηγική θεραπείας εξοικονόμησης κόστους σε σύγκριση με ασθενείς που παρέμειναν σε αιμοκάθαρση συντήρησης.[22]

Η ζωντανή δωρεά νεφρού προσφέρει την καλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος και του λήπτη, ακόμη και όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής νεφρών σε ζεύγη, που περιλαμβάνει μεταφορά οργάνων πριν από την εμφύτευση. [20] Τα τρέχοντα κριτήρια επιλεξιμότητας είναι ηλικίες 18 έως 70 ετών, ΔΜΣ μικρότερος από 35 kg/m, χωρίς ενεργό κακοήθεια, καμία ενεργή λοίμωξη και επαρκής νεφρική λειτουργία (~ GFR > 80). Απόλυτες αντενδείξεις για ζωντανή δωρεά νεφρού είναι ΔΜΣ μεγαλύτερος από 40 kg/m, διαβήτης, ενεργός κακοήθεια, θετικότητα στον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), GFR λιγότερο από 70 mL/min/1,72m, λευκωματουρία, υπέρταση που απαιτεί περισσότερα από 1 φάρμακα, πνευλική ή πεταλοειδή νεφρά και ψυχιατρικές διαταραχές.[23]

Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες συνέπειες στους ζώντες δότες νεφρών, έχει γίνει πολλή έρευνα. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η τελική ανάπτυξη της ESRD ή η μακροπρόθεσμη επιβίωση δεν επηρεάστηκε από τη δωρεά εν ζωή. [21] Στη νεότερη μελέτη National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), ωστόσο, η ανάπτυξη ESRD σε ζώντες δότες βρέθηκε να είναι ελαφρώς υψηλότερη σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς μάρτυρες, αλλά όχι διαφορετική από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. [22]

Μεταμοσχεύσεις ζώων

Το 2022, το Πανεπιστήμιο της Αλαμπάμα του Μπέρμιγχαμ ανακοίνωσε την πρώτη έρευνα με κριτές που περιγράφει την επιτυχή μεταμόσχευση γενετικά τροποποιημένων νεφρών χοίρου κλινικής ποιότητας σε εγκεφαλικά νεκρό άτομο, αντικαθιστώντας τους εγγενείς νεφρούς του λήπτη. Στη μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε στο American Journal of Transplantation, οι ερευνητές δοκίμασαν το πρώτο ανθρώπινο προκλινικό μοντέλο για τη μεταμόσχευση γενετικά τροποποιημένων νεφρών χοίρου σε ανθρώπους. Ο αποδέκτης της μελέτης αφαίρεσε τους εγγενείς νεφρούς του και έλαβε δύο γενετικά τροποποιημένα

νεφρά χοίρου στη θέση τους. Τα όργανα προέρχονταν από ένα γενετικά τροποποιημένο γουρούνι. [14]

Τεχνικές

Η χειρουργική επέμβαση μεταμόσχευσης περιλαμβάνει πάντα δύο χειρουργικές επεμβάσεις, στον δότη και στον λήπτη. Η προσέγγιση μπορεί να πραγματοποιηθεί με ελάχιστα επεμβατικό τρόπο ή, σπανιότερα στις μέρες μας, μέσω ανοιχτής χειρουργικής επέμβασης για τον ζωντανό δότη. Η εμφύτευση στον δέκτη γίνεται με ανοιχτό τρόπο, όπου ο νεφρός τοποθετείται ετεροτοπικά στη λεκάνη, αναστομώνοντας τα αγγεία στα εξωτερικά λαγόνια αγγεία και τον ουρητήρα στην ουροδόχο κύστη. Τα λαγόνια αγγεία εκτίθενται κατά προτίμηση οπισθοπεριτοναϊκά καθώς το περιτόναιο αποσύρεται μεσαία. Ωστόσο, η ενδοπεριτοναϊκή τοποθέτηση είναι επίσης αποδεκτή.[25]

Η λαπαροσκοπική ή/και η ρομποτική χειρουργική θεωρούνται ελάχιστα επεμβατικές και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απόκτηση οποιουδήποτε νεφρού. Αποκτάται πρόσβαση στον ενδοπεριτοναϊκό χώρο για τοποθέτηση θύρας. Για τον αριστερό νεφρό, ο ουρητήρας και η γοναδική φλέβα αναγνωρίζονται στο χείλος της πυέλου αφού το αριστερό κόλον απελευθερωθεί από τα περιτοναϊκά προσαρτήματά του και ανιχνευθεί η κεφαλίδα για να αναγνωρισθεί και να απομονωθεί η νεφρική φλέβα και αρτηρία. Το επινεφρίδιο διαχωρίζεται από τον άνω πόλο του νεφρού και η επινεφριδιακή φλέβα χωρίζεται. Μόλις ο νεφρός κινητοποιηθεί πλήρως και προσκολληθεί μόνο μέσω της αρτηρίας, της φλέβας και του ουρητήρα, γίνεται μια ελαφρώς μεγαλύτερη τομή για να προετοιμαστεί για την κατάλληλη εξαγωγή. Ο άπω ουρητήρας χωρίζεται μεταξύ κλιπ και τα λαγόνια αγγεία χωρίζονται με λαπαροσκοπικό συρραπτικό αγγειακού φορτίου. Υπάρχουν ορισμένες διαφορές στην ανατομή ανάλογα με το ποιος νεφρός προμηθεύεται. Για το δεξί νεφρό, το ήπαρ αποσύρεται και το δεξιό κόλον και το δωδεκαδάκτυλο κινητοποιούνται εν μέρει για πρόσβαση στο νεφρό. Μετά την εξαγωγή, το όργανο απομακρύνεται από το σώμα και προετοιμάζεται για εμφύτευση στο πίσω τραπέζι.[26]

Στην ανοιχτή χειρουργική τεχνική για την προμήθεια ζώντος δότη, γίνεται υποπλευρία τομή και εκτίθεται ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος. Ο ουρητήρας ακολουθείται μέχρι τα λαγόνια αγγεία και τελικά διαιρείται εκεί πριν από την εξαγωγή. Ο νεφρός απομονώνεται στο αγγειακό μίσχο του και μόλις η ομάδα

παραλήπτη είναι έτοιμη, η νεφρική αρτηρία και η φλέβα διατέμνονται και το όργανο παραδίδεται στον πίσω πάγκο. Τα κολοβώματα των γύρω αγγείων στη συνέχεια απολινώνονται ή επικαλύπτονται. Οποιοδήποτε υπολειπόμενο περινεφρικό λίπος κλαδεύεται καθώς ο νεφρός προετοιμάζεται για εμφύτευση.[27]

Διατήρηση οργάνων

Μετά την προμήθεια των νεφρών, πρέπει να διατηρηθούν πριν από την τελική εμφύτευση. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας (και μόλις η καρδιά σταματήσει να χτυπά στον δότη και η φυσιολογική αιμάτωση του κυκλοφορικού διακόπτεται), τα νεφρά εμφανίζουν ισχαιμία. Ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας ξεκινά μόλις σταματήσει η φυσιολογική αιμάτωση και τελειώνει όταν ο νεφρός επαναιματωθεί στον δέκτη του – ο νεφρός θα πρέπει να βρίσκεται στον πάγο για όσο το δυνατόν περισσότερο χρόνο για να μειώσει τη μεταβολική ζήτηση και να ελαχιστοποιήσει τον τραυματισμό. Ο χρόνος θερμής ισχαιμίας θεωρείται πιο επιβλαβής για το όργανο. Κλασικά περιγράφεται ως ο χρόνος κατά τον οποίο το όργανο αφαιρείται από την ψυχρή αποθήκευση έως ότου τελικά επανεγχυθεί μετά από αγγειακή αναστόμωση.[30]

Κατά τη διάρκεια της ψυχρής ισχαιμίας, το όργανο αποθηκεύεται σε ένα στατικό ψυχρό διάλυμα που χρησιμοποιείται συνήθως στις Ηνωμένες Πολιτείες, γνωστό ως Διάλυμα Διατήρησης του Πανεπιστημίου του Ουισκόνσιν.[29]

Τα όργανα μπορούν επίσης να τοποθετηθούν σε μηχανική έγχυση για συντήρηση. Αυτή είναι μια νεότερη τεχνολογία και οι μελέτες υποδεικνύουν βελτιωμένο κίνδυνο καθυστερημένης λειτουργίας του μοσχεύματος με τη χρήση παλμικής αιμάτωσης μηχανής. [23] Τα διαγνωστικά μηχανικής αιμάτωσης μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της βατότητας των αγγείων του οργάνου, με ιδιαίτερη προσοχή στη ροή και την αντίσταση. Αυτά τα αντικειμενικά μέτρα μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή οργάνων, ιδιαίτερα στο πλαίσιο των δοτών DCD (στους οποίους το αίμα αφήνεται να λιμνάζει μετά από διακοπή της κυκλοφορίας μέχρι να αποκατασταθεί η έκπλυση) και σε ηλικιωμένους δότες με αθηροσκληρωτική νόσο.[28]

Επιπλοκές

Αιμορραγία – Όπως με κάθε αγγειακή χειρουργική επέμβαση, η αιμορραγία είναι πάντα δυνατή, τόσο στη χειρουργική τράπεζα όσο και στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Κλασικά σημάδια αιμορραγίας μπορεί να μην παρατηρηθούν. Οι ασθενείς μπορεί να μην παρουσιάζουν κλασική ταχυκαρδία ως απόκριση στην υποογκαιμία, καθώς συχνά λαμβάνουν β-αναστολείς. Επιπλέον, μπορεί να είναι υπερτασικά παρά υποτασικά ως αποτέλεσμα της συμπίεσης του παρεγχύματος. Συχνά θα παραπονιούνται για νέο οξύ πόνο στα πλευρά και μπορεί να υπάρχει ψηλαφητή μάζα ή εξόγκωμα κοντά στην τομή. Θα πρέπει να διατηρηθεί υψηλή κλινική υποψία και μπορεί να δικαιολογήσει την επιστροφή στο χειρουργείο.[27]

Θρόμβωση – Η θρόμβωση της νεφρικής φλέβας είναι ευτυχώς σπάνια αλλά σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο απώλειας μοσχεύματος. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να εκδηλωθεί στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο με αιματουρία νέας εμφάνισης, αιφνίδιας ολιγουρίας/ανουρίας ή/και δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Η αρτηριακή θρόμβωση είναι ακόμα πιο σπάνια, αλλά συχνά είναι εξίσου καταστροφική και μπορεί να εκδηλωθεί παρόμοια στον λήπτη. Το υπερηχογράφημα είναι συχνά διαγνωστικό και θα πρέπει να παραγγέλνεται σε περίπτωση απότομης μείωσης της UOP σε ένα αλλομόσχευμα που λειτουργεί προηγουμένως. Υψηλή υποψία για αγγειακές επιπλοκές θα πρέπει να διατηρείται στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο λόγω τεχνικών λαθών ή/και τραυματισμού του σφιγκτήρα.[26]

Λοίμωξη – Οι λοιμώξεις είναι συχνές καθώς οι ασθενείς τοποθετούνται σε ανοσοκαταστολή αμέσως μετεγχειρητικά. Καταστέλλονται περισσότερο από το ανοσοποιητικό τους πρώτους 3-6 μήνες μετεγχειρητικά, γεγονός που τους θέτει σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης κατά τη διάρκεια αυτού του ανοκατασταλτικού σχήματος. Οι συμβατικές νοσοκομειακές και βακτηριακές λοιμώξεις εμφανίζονται συχνότερα τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση και περιλαμβάνουν ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις του χειρουργικού σημείου (SSI). Πρέπει να υπάρχει μεγάλη υποψία για μη συμβατικά ή ευκαιριακά παθογόνα, ιδιαίτερα τους επόμενους μήνες. Τα κοινώς ελεγχόμενα ιικά παθογόνα περιλαμβάνουν τον κυτταρομεγαλοϊό, τον ιό Epstein-Barr και τον ιό

πολυομάτου (τύπου BK). Οι ασθενείς λαμβάνουν συχνά προφυλακτικά αντιιικά και αντιβιοτικά για να μειώσουν τον κίνδυνο μόλυνσης τους πρώτους 3-6 μήνες – συνηθέστερα Bactrim για PCP, Valcyte για CMV.[35]

Αρτηριακή στένωση - Αυτή είναι μια όψιμη επιπλοκή και συχνά είναι ασυμπτωματική. Η ανακάλυψή του συχνά υποκινείται από υπερηχογραφική εξέταση σε συνθήκες μειωμένης λειτουργίας του μοσχεύματος (αυξημένη κρεατινίνη ορού). Η αγγειογραφία είναι τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική και μπορεί να επιχειρηθεί διααυλική αγγειοπλαστική.[30]

Λεμφοκήλη – Αυτή η επιπλοκή εμφανίζεται λόγω της διαταραχής των συσχετιζόμενων λεμφικών αγγείων κατά την έκθεση των λαγόνιων αγγείων. Επομένως, κατά τη διάρκεια αυτής της ανατομής θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική απολίνωση του λεμφικού ιστού όπου είναι δυνατόν. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πόνο και διόγκωση πάνω από τον μεταμοσχευμένο νεφρό. Εναλλακτικά, η συλλογή μπορεί να μολυνθεί ή να προκαλέσει συμπίεση του μοσχεύματος και μειωμένη λειτουργία. Η θεραπεία για τη συμπτωματική λεμφοκήλη είναι η διαδερμική παροχέτευση. Η αναρρόφηση αποστράγγισης θα πρέπει επίσης να ελεγχθεί για παρουσία της κρεατινίνης σε υγρό για να αποκλειστεί η διαρροή ούρων. Η επίμονη λεμφοκήλη μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά με περιτοναϊκή παροχέτευση παραθύρου.[34]

Ουρίνωμα – Εμφανίζεται συνήθως την πρώτη εβδομάδα από τη μεταμόσχευση. Όπως και η λεμφοκήλη, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πόνο και οίδημα στην τομή, μειωμένη λειτουργία του μοσχεύματος ως αποτέλεσμα συμπίεσης ή μόλυνση. Ένα αυξημένο επίπεδο κρεατινίνης τυπικά επιβεβαιώνει τη διάγνωση στην αναρρόφηση υγρού. Πολλά κέντρα τοποθετούν προληπτικά ένα στεντ ουρητήρα κατά τη στιγμή της αναστόμωσης για να προφυλαχθούν από αυτήν την επιπλοκή καθώς και από την καθυστερημένη επιπλοκή της στένωσης του ουρητήρα. Σε περίπτωση διαρροής ούρων, η αποσυμπίεση της ουροδόχου κύστης με την τοποθέτηση καθετήρα Foley είναι συνήθως το μόνο που χρειάζεται. Ωστόσο, μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση και αναθεώρηση της ουρητηριοκυστοστομίας.[33]

Πρόγνωση

Η μεταμόσχευση νεφρού είναι μια διαδικασία που παρατείνει τη ζωή. [10] Ο τυπικός ασθενής θα ζήσει 10 έως 15 χρόνια περισσότερο με μεταμόσχευση νεφρού από ό,τι αν παραμείνει σε αιμοκάθαρση. [21] Η αύξηση της μακροζωίας είναι μεγαλύτερη για τους νεότερους ασθενείς, αλλά ακόμη και οι λήπτες ηλικίας 75 ετών (η παλαιότερη ομάδα για την οποία υπάρχουν δεδομένα) κερδίζουν κατά μέσο όρο τέσσερα επιπλέον χρόνια ζωής. Η επιβίωση του μοσχεύματος και του ασθενούς μετά τη μεταμόσχευση έχει επίσης βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου, με τα ποσοστά επιβίωσης μοσχεύματος 10 ετών για μοσχεύματα νεφρού δότη να αυξάνονται από 42,3% το 1996-1999 σε 53,6% το 2008-2011 και το ποσοστό επιβίωσης ασθενών 10 ετών αυξάνεται από 60,56% το 19 1999 σε 66,9% το 2008–2011. [22]Υπάρχει όφελος επιβίωσης μεταξύ των ληπτών μεταμόσχευσης νεφρού (ζωντανοί ή νεκροί λήπτες) σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε μακροχρόνια αιμοκάθαρση χωρίς μεταμόσχευση νεφρού, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης τύπου 2, η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία ή τα άτομα με αναντιστοιχίες HLA. [12] Οι άνθρωποι έχουν γενικά περισσότερη ενέργεια, μια λιγότερο περιορισμένη διαίτα και λιγότερες επιπλοκές με μια μεταμόσχευση νεφρού από ό,τι εάν παραμείνουν σε συμβατική αιμοκάθαρση.[32]

Ορισμένες μελέτες φαίνεται να υποδεικνύουν ότι όσο περισσότερο ο ασθενής βρίσκεται σε αιμοκάθαρση πριν από τη μεταμόσχευση, τόσο λιγότερο χρόνο θα διαρκέσει ο νεφρός. Δεν είναι σαφές γιατί συμβαίνει αυτό, αλλά υπογραμμίζει την ανάγκη για ταχεία παραπομπή σε πρόγραμμα μεταμόσχευσης. Στην ιδανική περίπτωση, η μεταμόσχευση νεφρού θα πρέπει να είναι προληπτική, δηλαδή να γίνεται πριν ο ασθενής ξεκινήσει την αιμοκάθαρση. Ο λόγος για τον οποίο τα νεφρά αποτυγχάνουν με την πάροδο του χρόνου μετά τη μεταμόσχευση έχει αποσαφηνιστεί τα τελευταία χρόνια. Εκτός από την υποτροπή της αρχικής νεφρικής νόσου, η απόρριψη (κυρίως απόρριψη που προκαλείται από αντισώματα) και η προοδευτική ουλή (πολυπαραγοντική)

παίζουν επίσης καθοριστικό ρόλο. [32] Η αποφυγή της απόρριψης με αυστηρή τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής είναι υψίστης σημασίας για την αποφυγή της αποτυχίας της μεταμόσχευσης νεφρού.

Τουλάχιστον τέσσερις επαγγελματίες αθλητές επέστρεψαν στο άθλημά τους μετά από μεταμόσχευση: ο Νεοζηλανδός παίκτης ράγκμπι ΓιόναΛόμου, ο Γερμανο-κροάτης ποδοσφαιριστής IvanKlasnić και οι μπασκετμπολίστες του NBA SeanElliott και AlonzoMourning. [31]

Για ζώντες δότες νεφρών, οι προγνωστικές μελέτες δυνητικά συγχέουν μια προκατάληψη επιλογής όπου οι δότες νεφρών επιλέγονται μεταξύ ατόμων που είναι υγιέστερα από τον γενικό πληθυσμό, αλλά όταν ταιριάζουν με μια αντίστοιχη υγιή ομάδα ελέγχου, δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά στη συνολική μακροχρόνια θνησιμότητα ποσοστά μεταξύ δωρητών νεφρού. [13]

Κλινική σημασία

Προτού η μεταμόσχευση αποτελέσει μια επιλογή, οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου δεν είχαν εξαιρετικές θεραπευτικές επιλογές. Μόλις καθιερώθηκε ο σχεδιασμός της αιμοκάθαρσης, η επιβίωση βελτιώθηκε. Μόλις τέθηκε σε εφαρμογή η έλευση της μεταμόσχευσης νεφρού, οι ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) φάνηκε να έχουν καλύτερη μακροπρόθεσμη επιβίωση εάν τοποθετούνταν στη λίστα αναμονής και τελικά υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού από εκείνους που παρέμειναν σε αιμοκάθαρση. Επιπλέον και σημαντικό, όσοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση παρουσίασαν καλύτερη ποιότητα ζωής και προβλεπόμενο όφελος επιβίωσης 10 ετών σε σχέση με εκείνους που παρέμειναν σε αιμοκάθαρση. [2]

Ενίσχυση των αποτελεσμάτων της Ομάδας Υγείας

Η μεταμόσχευση είναι μια διεπιστημονική πρακτική. Οι νεφρολόγοι και οι ηπατολόγοι τους βλέπουν αρχικά τους ασθενείς πριν παραπέμψουν σε χειρουργό μεταμοσχεύσεων. Μόλις γίνει μια παραπομπή και ο ασθενής τοποθετηθεί σε λίστα μεταμοσχεύσεων, υπάρχουν πολλά περισσότερα βήματα πριν από την κατανομή ενός οργάνου. Όταν ένα όργανο είναι διαθέσιμο, οι συντονιστές μεταμοσχεύσεων βοηθούν στην αντιστοίχιση και την κατανομή. Στη συνέχεια, ο ασθενής εισάγεται για χειρουργική επέμβαση, στην οποία συμμετέχουν οι χειρουργοί, οι αναισθησιολόγοι, οι τεχνικοί του χειρουργείου και στη συνέχεια, οι γιατροί της μονάδας εντατικής θεραπείας, οι νοσηλευτές, οι φαρμακοποιοί και οι κοινωνικοί λειτουργοί. Αυτή η μεγάλη ομάδα επαγγελματιών υγείας, ο καθένας εξειδικευμένος στον τομέα του, συνεργάζεται και επικοινωνεί αποτελεσματικά είναι ο μόνος τρόπος με τον οποίο η μεταμόσχευση είναι πραγματικότητα.[14]

Μελέτες περίπτωσης από τη διεθνή βιβλιογραφία

Μεταμόσχευση νεφρού με μοσχεύματα από νεκρούς καρδιακούς δότες τύπου III Μάαστριχτ

Η μεταμόσχευση νεφρού (ΚΤ) με νεφρούς από θανόντες καρδιακούς δότες (DCD) είναι μια αυξανόμενη τάση στην Ισπανία. Η πλειονότητα αυτών των νεφρών προέρχεται από ασθενείς τύπου II του Μάαστριχτ, αν και τα τελευταία χρόνια, οι δωρεές οργάνων από ασθενείς που αναμένουν καρδιακή ανακοπή μετά από περιορισμό της θεραπείας διατήρησης της ζωής είναι ήδη στην πράξη σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, με τη συμμετοχή ασθενών τύπου III του Μάαστριχτ. Η έρευνα των Migueletal., (2012) είναι μια σειρά από 6 μεταμοσχεύσεις νεφρού (ΚΤ) με χρήση νεφρών που λαμβάνονται από DCD ως συνέπεια του περιορισμού της θεραπείας διατήρησης της ζωής σε τρία διαφορετικά νοσοκομεία στον τομέα της Μάλαγα. [15]

Αφού συμφωνήθηκε ένα πρωτόκολλο για την αξιολόγηση της δυνατότητας ενός ασθενούς για δωρεά οργάνων μετά την απόφαση για περιορισμό της θεραπείας διατήρησης της ζωής, δόθηκε στις οικογένειες των ασθενών η επιλογή δωρεάς οργάνων. Οι νεφροί συντηρήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν καθετήρα με διπλό μπαλόνι Foges, ο οποίος τοποθετήθηκε πριν από την καρδιακή ανακοπή. Σε δύο περιπτώσεις, ο περιορισμός της θεραπείας διατήρησης της ζωής έγινε στην εντατική και στην τρίτη περίπτωση, στο χειρουργείο. Το διάστημα μεταξύ του περιορισμού της θεραπείας διατήρησης της ζωής και της καρδιακής ανακοπής κυμαινόταν μεταξύ 15 λεπτών και 40 λεπτών, με ένα διάστημα διακοπής της κυκλοφορίας πριν από την αιμάτωση 5-11 λεπτών. Η ψύξη με έγχυση των νεφρών διεξήχθη αρχικά με χρήση αλατούχου διαλύματος, ακολουθούμενη από διάλυμα συντήρησης οργάνων (Celsior ή Belzer) και εξαγωγή του νεφρού με χρήση ταχείας χειρουργικής τεχνικής. Οι πραγματικοί ή λειτουργικοί χρόνοι θερμής ισχαιμίας ήταν 60 λεπτά, 59 λεπτά και 50 λεπτά, αντίστοιχα, για καθέναν από τους τρεις δότες. Οι νεφροί αξιολογήθηκαν για βιωσιμότητα

χρησιμοποιώντας χρονικά διαστήματα για τη διαδικασία (συμπεριλαμβανομένης της υπότασης πριν από την καρδιακή ανακοπή), της μακροσκοπικής εμφάνισης και της ιστοπαθολογίας ενός δείγματος που ελήφθη από κάθε νεφρό. [16]

Οι λήπτες αυτών των 6 νεφρών είχαν δώσει τη συγκατάθεσή τους να λάβουν όργανα από δότες διευρυμένων κριτηρίων. Η ισχαιμία διήρκεσε από 9 ώρες έως 20 ώρες (μέσος όρος: 14,6 ώρες). Ένας λήπτης εμφάνισε αιμορραγικές επιπλοκές κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο και χρειάστηκε μεταμοσχευτική εκτομή.

Τα άλλα πέντε διατηρούν επί του παρόντος λειτουργικά μοσχεύματα. Όλα είχαν καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος, κάτι που χρειαζόταν αιμοκάθαρση. Το εύρος των εκτιμώμενων ρυθμών σπειραματικής διήθησης στην πιο πρόσφατη αξιολόγηση παρακολούθησης ήταν 23,0-106 ml/min/1,73m². [19]

Συμπερασματικά, οι δότες τύπου III του Μάαστριχτ παρέχουν έγκυρους νεφρούς για μεταμόσχευση. Ωστόσο η υποστηριζόμενη λειτουργική θερμή ισχαιμία ήταν πολύ σημαντική. Ως εκ τούτου, για να βελτιωθεί η ποιότητα των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται με χρήση νεφρών από αυτούς τους τύπους δοτών θα απαιτούσε πολύ προσεκτική επιλογή των βέλτιστων δοτών και ελαχιστοποίηση των συνολικών χρόνων λειτουργικής ισχαιμίας.[15]

Αποτελεσματικότητα της προληπτικής μεταμόσχευσης νεφρού για ενήλικες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι συνήθως μια μη αναστρέψιμη και προοδευτική νόσος που μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESKD), η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θάνατο και καρδιαγγειακή νόσο (CVD) [11]. Οι περισσότεροι ασθενείς με ESKD χρειάζονται θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης μέσω αιμοκάθαρσης, περιτοναϊκής κάθαρσης ή μεταμόσχευσης νεφρού. Αν και το ποσοστό θνησιμότητας έχει μειωθεί μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση τις τελευταίες δεκαετίες [23], παραμένει υψηλό σε σύγκριση με αυτό του γενικού πληθυσμού [24]. Η μεταμόσχευση νεφρού είναι προτιμότερη από την αιμοκάθαρση επειδή σχετίζεται με ανώτερη επιβίωση, καρδιαγγειακή έκβαση και ποιότητα ζωής (QOL) και έχει χαμηλότερο κόστος από την αιμοκάθαρση [28].

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο μεγαλύτερος χρόνος αναμονής για αιμοκάθαρση πριν από τη μεταμόσχευση είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για θάνατο [17]. Ως εκ τούτου, η προληπτική μεταμόσχευση νεφρού (PEKT), δηλαδή η μεταμόσχευση που πραγματοποιείται πριν από την έναρξη της αιμοκάθαρσης συντήρησης, θεωρείται η ιδανική και βέλτιστη θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς με ESKD λόγω μη έκθεσης σε μακροχρόνια θεραπεία αιμοκάθαρσης. Αν και το PEKT συνιστάται γενικά όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης πέσει κάτω από 15 mL/min, ο βέλτιστος χρόνος για το PEKT εξακολουθεί να είναι ασαφής [11]. Η Ομάδα Εργασίας Descartes και η European Renal Best Practice (ERBP), που είναι και οι δύο επίσημοι φορείς του ERA-EDTA (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), συνιστούν να προγραμματιστεί το PEKT για την αποφυγή της αιμοκάθαρσης, με βάση την αποτελέσματα της συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης το 2016 σχετικά με το PEKT που περιορίζεται στη μεταμόσχευση ζώντων δοτών [18]. Ωστόσο, μόνο το 2,5% των ασθενών με ESKD στις Ηνωμένες Πολιτείες και το 4% των ασθενών με ESKD στις ευρωπαϊκές χώρες λαμβάνουν πράγματι προληπτική μεταμόσχευση [13].

Καθώς οι μεταμοσχεύσεις ζώντων δοτών αντιπροσωπεύουν μόνο το 31,7% όλων των μεταμοσχεύσεων νεφρού [14], τόσο οι μεταμοσχεύσεις ζώντων όσο και νεκρών δοτών πρέπει να συμπεριληφθούν προκειμένου να αξιολογηθεί συστηματικά η χρησιμότητα του PEKT. Επιπλέον, έχει δημοσιευθεί μεγάλος αριθμός εργασιών για το PEKT από τη δημοσίευση της σύστασης ERA-EDTA το 2016 και υπάρχει έντονη ανάγκη να συγκεντρωθούν τα ευρήματα αυτών των πρόσφατων μελετών και να επικαιροποιηθούν τα στοιχεία σχετικά με τις κλινικές επιδράσεις του PEKT. Επιπλέον, το εάν η μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να γίνεται προληπτικά είναι ένα σημαντικό κλινικό ερώτημα. Ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί μετα-ανάλυση για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας του PEKT.[7]

Σε πρόσφατη μελέτη ο RenFail στην ανασκόπησή του συμπεριέλαβε μελέτες παρατήρησης που συνέκριναν τα κλινικά αποτελέσματα μεταξύ PEKT και μη PEKT. Αυτές που αφορούσαν μόνο παιδιατρικούς λήπτες ή ταυτόχρονες μεταμοσχεύσεις πολλαπλών οργάνων αποκλείστηκαν. Οι μελέτες συγκεντρώθηκαν χρησιμοποιώντας τη γενική μέθοδο αντίστροφης διακύμανσης με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και ο κίνδυνος μεροληψίας αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το ROBINS-I.[17]

Στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν εβδομήντα έξι μελέτες (μέγεθος δείγματος, 23–121.853, έτος εγγραφής, 1968–2019). Οι ασθενείς με PEKT είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (προσαρμοσμένο HR: 0,78 [95% CI 0,66–0,92]) και χαμηλότερη αποτυχία μοσχεύματος (0,81 [0,67–0,98]). Τα μη προσαρμοσμένα RR για τα ακόλουθα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών: καρδιαγγειακή νόσο, 0,90 (0,58–1,40). οξεία απόρριψη αποδεδειγμένη με βιοψία, 0,75 (0,55–1,03). λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, 1,04 (0,85–1,29); και ουρολοίμωξη, 0,89 (0,61–1,29). Οι μέσες διαφορές στη βαθμολογία ποιότητας ζωής μετά τη μεταμόσχευση ήταν συγκρίσιμες και στις δύο ομάδες. Η βεβαιότητα των στοιχείων για τη θνησιμότητα και την αποτυχία του μοσχεύματος ήταν μέτρια και αυτή για άλλα αποτελέσματα ήταν πολύ χαμηλή μετά την ταξινόμηση GRADE.[33]

Σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις, έξι μελέτες συνέκριναν το καρδιαγγειακό συμβάν σε ασθενείς με PEKT με αυτό σε ασθενείς χωρίς PEKT (μεγέθη

δείγματος 44–786, διάμεσος 155,5). Και οι έξι μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, με συνδυασμένο μέγεθος δείγματος 1649 ατόμων (PEKT, 606 συμμετέχοντες έναντι μη PEKT, 1043 συμμετέχοντες). Ο συνολικός λόγος κινδύνου (RR) για την καρδιαγγειακή νόσο ήταν 0,90 (95% CI, 0,58–1,40· I² =0%· στοιχεία πολύ χαμηλής βεβαιότητας). Το PEKT μπορεί να μην έχει καμία επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ αβέβαια.[16]

Σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις, 39 μελέτες συνέκριναν την οξεία απόρριψη που σχετίζεται με PEKT με αυτή που σχετίζεται με μη PEKT (μεγέθη δείγματος 23–90.160, διάμεσος 334). Από αυτές, 19 μελέτες προσδιόρισαν ότι η οξεία απόρριψη ορίστηκε ως αποδεδειγμένη με βιοψία. Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν εννέα μελέτες, με συνδυασμένο μέγεθος δείγματος 3293 ατόμων (PEKT, 497 συμμετέχοντες έναντι μη PEKT, 2796 συμμετέχοντες). Ο συνολικός RR για οξεία απόρριψη αποδεδειγμένη με βιοψία ήταν 0,75 (95% CI, 0,55–1,03; I² =36%· στοιχεία πολύ χαμηλής βεβαιότητας). Το PEKT μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην οξεία απόρριψη, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ αβέβαια.[17]

Σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις, πέντε μελέτες συνέκριναν τη βαθμολογία ποιότητας ζωής σε ασθενείς με PEKT με αυτήν σε ασθενείς χωρίς PEKT (μεγέθη δείγματος 32–1849, διάμεσος 99). Από αυτές, τέσσερις μελέτες συνέκριναν τη βαθμολογία QOL χρησιμοποιώντας την SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) μεταξύ ασθενών με PEKT και μη PEKT. Μια μελέτη χρησιμοποίησε το AIS (Acceptance of Illness Scale), SWLS (Satisfaction With Life Scale) και STAI (State-Trait Anxiety Inventory) ως βαθμολογίες QOL [15]. Από τις τέσσερις μελέτες που συνέκριναν τις βαθμολογίες SF-36 μεταξύ ασθενών PEKT και μη PEKT, τρεις μελέτες για τις οποίες ήταν διαθέσιμα λεπτομερή δεδομένα ενσωματώθηκαν στη μετα-ανάλυση, με συνδυασμένο μέγεθος δείγματος 505 ατόμων (PEKT, 240 συμμετέχοντες έναντι μη -PEKT, 265). Οι συνολικές μέσες διαφορές για καθεμία από τις οκτώ κλιμακούμενες βαθμολογίες του SF-36 δεν διέφεραν μεταξύ των συμμετεχόντων PEKT και μη PEKT (πολύ χαμηλής βεβαιότητας στοιχεία) . Για άλλα αποτελέσματα εκτός από τη βαθμολογία BP (σωματικός πόνος), δεν υπήρχαν ενδείξεις ετερογένειας μεταξύ των μελετών. Όταν η

μελέτη των Mitsuietal. [21]. παραλείφθηκε από την εκ των υστέρων ανάλυση, η ετερογένεια εξαφανίστηκε εντελώς (μειώθηκε από 67% σε 0%). Επομένως, το PEKT μπορεί να μην έχει καμία επίδραση στις βαθμολογίες ποιότητας ζωής μετά τη μεταμόσχευση, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ αβέβαια.[27]

Σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις, 10 μελέτες συνέκριναν τη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) σε ασθενείς με PEKT με αυτήν σε ασθενείς χωρίς PEKT (μεγέθη δείγματος 23–452, διάμεσος 84). Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν εννέα μελέτες, με συνολικό μέγεθος δείγματος 1114 ατόμων (PEKT, 322 συμμετέχοντες έναντι μη PEKT, 892 συμμετέχοντες). Η συνολική RR για τη μόλυνση από CMV ήταν 1,04 (95% CI, 0,85–1,29, $I^2 = 0\%$, πολύ χαμηλή ένδειξη βεβαιότητας). Πέντε μελέτες συνέκριναν τη συχνότητα της ουρολοίμωξης σε ασθενείς με PEKT με αυτή σε ασθενείς χωρίς PEKT (μεγέθη δείγματος 44–452, διάμεσος 82). Από αυτές, μια μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς με PEKT ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή σε ασθενείς χωρίς PEKT (PEKT 20,3% έναντι μη PEKT 44,4%, $p = .02$), αλλά τα λεπτομερή δεδομένα που απαιτούνται για την ενσωμάτωση στη μετα-ανάλυση δεν ήταν διαθέσιμα [17]. Οι υπόλοιπες τέσσερις μελέτες για τις οποίες ήταν διαθέσιμα λεπτομερή δεδομένα ενσωματώθηκαν στη μετα-ανάλυση, με συνδυασμένο μέγεθος δείγματος 650 ατόμων (PEKT, 144 συμμετέχοντες έναντι μη PEKT, 506 συμμετέχοντες). Ο συνολικός RR για ουρολοίμωξη ήταν 0,89 (95% CI, 0,61–1,29, $I^2 = 0\%$, πολύ χαμηλή ένδειξη βεβαιότητας) (Συμπληρωματικό Σχήμα 7). Συνολικά, το PEKT μπορεί να μην έχει καμία επίδραση στη λοίμωξη από CMV και στη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αλλά τα στοιχεία είναι πολύ αβέβαια.[7]

Η εν λόγω μετα ανάλυση του RenFail ήταν η πρώτη μετα-ανάλυση που συνέκρινε τα αποτελέσματα μετά τη μεταμόσχευση μεταξύ ασθενών με PEKT και μη PEKT και αποκάλυψε ότι η PEKT πιθανότατα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας και απώλειας μοσχεύματος σε σχέση με μη PEKT. Ο μειωμένος κίνδυνος θνησιμότητας ήταν πιθανώς συνεπής για διαφορετικές πηγές δότη. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, οξείας απόρριψης και μολυσματικών ασθενειών και οι βαθμολογίες ποιότητας ζωής μετά τη μεταμόσχευση δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με PEKT

και των ασθενών χωρίς PEKT. Συνολικά, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το PEKT είναι η προτιμώμενη θεραπευτική προσέγγιση για ενήλικες ασθενείς με ESKD, ειδικά όσον αφορά τη χαμηλή θνησιμότητα και την απώλεια μοσχεύματος.[18]

Η ανάλυση της υποομάδας μας για τη θνησιμότητα σε μεταμόσχευση ζωντανού δότη ήταν σύμφωνη με τη σύσταση του ERA-EDTA για μεταμόσχευση ζωντανού δότη [11]. Επιπλέον, η μετα-ανάλυση των μοσχευμάτων νεκρού δότη έδειξε ομοίως ότι η επιβίωση των ασθενών ήταν καλύτερη σε ασθενείς με PEKT από ό,τι σε ασθενείς χωρίς PEKT. Επομένως, το PEKT είναι η προτιμώμενη επιλογή για μεταμόσχευση τόσο από ζώντες όσο και από νεκρούς δότες.

Πραγματοποιήθηκαν επίσης αναλύσεις υποομάδας post hoc διαχωρισμένες με τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, προκειμένου να εξετάσουμε την επίδραση της διάρκειας της αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση νεφρού στη θνησιμότητα μετά τη μεταμόσχευση. Το προσαρμοσμένο HR για τη θνησιμότητα σε ασθενείς με PEKT έναντι ασθενών με σύντομη αιμοκάθαρση (υπό αιμοκάθαρση <1,5 έτη) έτεινε να είναι χαμηλότερο (0,94, 95% CI, 0,88–1,01). Μια προηγούμενη αναδρομική μελέτη που ακολούθησε μεταμοσχευμένους ασθενείς για διάμεσο διάστημα 8,2 ετών, η οποία συμπεριλήφθηκε στην παρούσα μετα-ανάλυση υποομάδας, έδειξε ξεκάθαρα, μια σταδιακά δοσοεξαρτώμενη αύξηση της θνησιμότητας με αυξανόμενη διάρκεια αιμοκάθαρσης [10]. Αντίθετα, ένα σύνολο δεδομένων των ΗΠΑ έδειξε ξεκάθαρα ότι δεν υπήρχε διαφορά στη θνησιμότητα ασθενών μεταξύ ασθενών με PEKT και μη PEKT όταν η σύγκριση περιοριζόταν σε ασθενείς που υποβάλλονται σε βραχυχρόνια αιμοκάθαρση με περίοδο αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση <1 έτος [22]. Επομένως, αν και διαπιστώσαμε ότι ο προσαρμοσμένος HR για τη θνησιμότητα σε ασθενείς με PEKT έναντι ασθενών με μικρή περίοδο αιμοκάθαρσης έτεινε να είναι χαμηλότερος, η συσχέτιση της διάρκειας αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση, ειδικά της βραχυπρόθεσμης αιμοκάθαρσης, με την επιβίωση είναι αμφιλεγόμενη. Ως εκ τούτου, είναι δύσκολο να συμπεράνουμε ότι η διάρκεια της αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση επηρεάζει έντονα τη θνησιμότητα.[18]

Ο λεπτομερής μηχανισμός που οδηγεί σε χαμηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με PEKT από ό,τι σε ασθενείς χωρίς PEKT δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Η αγγειακή ασβεστοποίηση, η χρόνια φλεγμονή, η αρτηριακή σκλήρυνση και ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, που είναι κοινές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [27], μπορεί να συμβάλλουν στο υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς που δεν είναι PEKT. Στην πραγματικότητα, η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του eGFR και συγκεκριμένων αιτιών θανάτου, συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής νόσου και της λοίμωξης, αναφέρθηκε σε προηγούμενη μελέτη [28]. Ωστόσο, η ίδια η συχνότητα της καρδιαγγειακής νόσου δεν ήταν μικρότερη σε ασθενείς με PEKT στην παρούσα μελέτη (RR, 0,90; 95% CI, 0,58–1,40, I²=0%; αποδεικτικά στοιχεία πολύ χαμηλής βεβαιότητας), υποδεικνύοντας ότι το PEKT μπορεί να μην είναι ανώτερο από το μη PEKT όσον αφορά την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ποσοστό επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου σε μελέτες που συμπεριέλαβαν τις μετα-αναλύσεις μας ήταν χαμηλότερο από αυτό σε μια προηγούμενη μελέτη μεγάλης βάσης δεδομένων [29]. Επιπλέον, η λοιμώδης νόσος είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στη θνησιμότητα σε λήπτες μεταμόσχευσης νεφρού. Η παρούσα μελέτη διαπίστωσε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης CMV ή ουρολοίμωξης μεταξύ ασθενών με PEKT και μη PEKT, αν και η ιογενής λοίμωξη και η ουρολοίμωξη προκαλούν μόνο μικρό αριθμό θανάτων σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού [30]. Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο ποσοστό των θανάτων που προκαλούνται από μολυσματικές ασθένειες μεταξύ ασθενών με PEKT και μη PEKT [31]. Επομένως, επειδή δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι το PEKT μειώνει την καρδιαγγειακή νόσο ή τις λοιμώξεις, η παρούσα μελέτη δεν διευκρίνισε τους λόγους που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη χαμηλότερη θνησιμότητα με PEKT.

Όσον αφορά την επιβίωση του μοσχεύματος, το PEKT έδειξε επίσης όφελος έναντι του μη PEKT. Μια γαλλική μελέτη βάσης δεδομένων έδειξε ξεκάθαρα τη σταδιακή αύξηση του HR για αποτυχία μοσχεύματος με τη διάρκεια αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση [32]. Ωστόσο, μια άλλη μελέτη κόρτης έδειξε το πλεονέκτημα του PEKT στην επιβίωση του μοσχεύματος,

αλλά δεν βρήκε τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού απώλειας μοσχεύματος και της διάρκειας αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση [10]. Δεν έχει βρεθεί ακόμη εύλογος λόγος για αυτήν την ασυμφωνία, αλλά μια εθνική μελέτη κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες έδειξε ότι ο χρόνος ESKD πριν από τον κατάλογο είχε ισχυρότερο αντίκτυπο στην απώλεια μοσχεύματος από τον χρόνο αναμονής στη λίστα μεταμοσχεύσεων νεκρού δότη και ότι η προκαταχώριση ESKD Ο χρόνος συσχετίστηκε με συννοσηρικές καταστάσεις, κοινωνικοοικονομική κατάσταση και πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη [33], υποδεικνύοντας την πιθανότητα ότι αυτοί οι παράγοντες, όχι ο χρόνος αιμοκάθαρσης πριν από τη μεταμόσχευση, μπορεί να επηρεάσουν άμεσα την απώλεια μοσχεύματος. Η ανάπτυξη οξείας απόρριψης μπορεί να θεωρηθεί ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει έντονα την επιβίωση του μοσχεύματος [34]. Η έναρξη της θεραπείας αιμοκάθαρσης είναι γνωστό ότι βελτιώνει την ενεργοποίηση των T-κυττάρων σε ασθενείς με ESKD [35], αν και δεν είναι γνωστό εάν αυτό προκαλεί οξεία απόρριψη. Επομένως, η αιμοκάθαρση πριν από τη μεταμόσχευση μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας απόρριψης. Στην παρούσα μελέτη, η συνολική RR για οξεία απόρριψη αποδεδειγμένη με βιοψία έτεινε να είναι χαμηλότερη (RR, 0,75, 95% CI, 0,55–1,03, I²=36%; αποδεικτικά στοιχεία πολύ χαμηλής βεβαιότητας). Λιγότερη απόρριψη μπορεί εν μέρει να είναι ο λόγος για το χαμηλότερο HR για αποτυχία μοσχεύματος σε ασθενείς με PEKT, αλλά επειδή το αποτέλεσμα σχετικά με την οξεία απόρριψη είχε πολύ χαμηλή βεβαιότητα, δεν μπορούμε να συμπεράνουμε αιτιώδη σχέση μεταξύ αποτυχίας μοσχεύματος και απόρριψης στην παρούσα μελέτη.

Για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η λήψη μεταμόσχευσης νεφρού μπορεί να οδηγήσει σε ανεξαρτησία από την αιμοκάθαρση και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους [35]. Οι βαθμολογίες ποιότητας ζωής πριν από τη μεταμόσχευση σε ασθενείς με PEKT ήταν καλύτερες από αυτές των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση [19] επειδή δεν έχουν υποστεί θεραπεία αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, το PEKT μπορεί επίσης να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και την ψυχική ικανοποίηση μετά τη μεταμόσχευση, αν και αργά [21]. Καθώς οι ίδιες οι βαθμολογίες QOL πριν από τη μεταμόσχευση είναι διαφορετικές μεταξύ ασθενών με PEKT και μη PEKT, είναι δύσκολο να συγκριθεί άμεσα η βελτίωση των βαθμολογιών QOL πριν και μετά τη

μεταμόσχευση μεταξύ των δύο ομάδων. Επομένως, απλώς συγκρίναμε τις βαθμολογίες QOL τους μετά τη μεταμόσχευση και δεν βρήκαμε σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

Τα δυνατά σημεία αυτής της συστηματικής ανασκόπησης περιλαμβάνουν μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση ποιοτικών και ποσοτικών στοιχείων μελέτης, αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας χρησιμοποιώντας το ROBINS-I (Κίνδυνος μεροληψίας σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες - παρεμβάσεων) και βαθμολόγηση της βεβαιότητας των αποδεικτικών στοιχείων σύμφωνα με την προσέγγιση GRADE. Ωστόσο, αυτά τα πλεονεκτήματα θα πρέπει να εξισορροπούνται έναντι της υψηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών στο πρωτογενές αποτέλεσμα. Οι post hoc αναλύσεις υποομάδας δεν εξήγησαν την ετερογένεια στη θνησιμότητα των ασθενών σε όλες τις μελέτες. Ωστόσο, μεταξύ των υποομάδων διάρκειας αιμοκάθαρσης, η δοκιμή για διαφορές υποομάδας έδειξε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση υποομάδας, πιθανώς και εν μέρει λόγω του μικρού αριθμού μελετών. Επομένως, κρίναμε ότι υπήρχε σοβαρή ασυνέπεια στο πρωτογενές αποτέλεσμα μεταξύ των μελετών.[28]

Ορισμένοι περιορισμοί πρέπει να σημειωθούν στις παρούσες μετα-αναλύσεις. Πρώτον, η χρονική διαφορά στην περίοδο ESKD μεταξύ ασθενών PEKT και μη PEKT (δηλαδή, ο χρόνος παράδοσης) μπορεί να έχει επηρεάσει το κλινικό πλεονέκτημα του PEKT. Μια προηγούμενη μελέτη μητρώου πρότεινε ότι η λογιστική για τον χρόνο παράδοσης οδήγησε τις εκτιμήσεις προς ένα μειονέκτημα επιβίωσης για το PEKT, αν και αυτό ήταν σε σύγκριση με εκείνα που μεταμοσχεύθηκαν εντός 6 μηνών από την έναρξη της αιμοκάθαρσης [27]. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια η μεροληψία του χρόνου παράδοσης όταν η διάρκεια της αιμοκάθαρσης είναι τόσο σύντομη, καθώς η προγνωστική διαφορά ανά χρόνο παράδοσης είναι απίθανο να είναι σαφής. Αν και το ζήτημα της μεροληψίας χρόνου παράδοσης δεν επιλύθηκε στην παρούσα μετα-ανάλυση, μελλοντικές κλινικές μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν για την εξάλειψη της μεροληψίας χρόνου παράδοσης προκειμένου να αξιολογηθεί η «πραγματική» κλινική αποτελεσματικότητα του PEKT. Εάν μια RCT μπορούσε να διεξαχθεί σε ασθενείς με ESKD που αντιστοιχούσαν τυχαία

PEKT έναντι μη PEKT ως παρέμβαση, θα ήταν δυνατό να αξιολογηθεί η «πραγματική» κλινική αποτελεσματικότητα της PEKT, αφαιρώντας εντελώς την επίδραση του χρόνου παράδοσης, αλλά είναι ηθικά δύσκολο να υλοποιώ, εφαρμόζω. Εναλλακτικά, μπορεί να είναι δυνατό να μειωθεί η επίδραση του χρόνου απαγόρευσης διεξαγωγής μιας αναδρομικής μελέτης που παρατηρεί την πρόγνωση των ασθενών με ESKD στις ομάδες PEKT και μη PEKT από το χρονικό σημείο πριν από τη μεταμόσχευση αντιστοίχισης του eGFR και στις δύο ομάδες. Δεύτερον, επειδή ενσωματώσαμε μη προσαρμοσμένες RR για καρδιαγγειακή νόσο, οξεία απόρριψη και λοιμώξεις και μη προσαρμοσμένες μέσες διαφορές για κάθε βαθμολογία QOL σε ασθενείς PEKT έναντι ασθενών χωρίς PEKT στις μετα-αναλύσεις μας, η σύγκριση κατά την έναρξη δεν εξαλείφθηκε πλήρως. επομένως, η μεροληψία λόγω σύγκρισης μπορεί να έχει επηρεάσει τα αποτελέσματα . Τρίτον, καμία μελέτη δεν αξιολόγησε την καρδιαγγειακή νόσο, την οξεία απόρριψη ή τις μολυσματικές ασθένειες ως πρωταρχικό αποτέλεσμα. όλα έχουν αξιολογηθεί ως δευτερεύοντα αποτελέσματα ή συστατικά τους. Τέταρτον, υπάρχουν ορισμένες παραλλαγές στους ορισμούς της καρδιαγγειακής νόσου και των λοιμωδών νοσημάτων μεταξύ των μελετών. Αν και εξάγαμε το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο, τη λοίμωξη από CMV και τη λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ως εκβάσεις, οι διαγνωστικές τους μέθοδοι δεν περιγράφηκαν ή ορίστηκαν λεπτομερώς σε κάθε μελέτη. Επομένως, οι μετα-αναλύσεις μας μπορεί να μην ήταν σε θέση να αξιολογήσουν τα ίδια αποτελέσματα.[26]

Αποτέλεσμα μεταμόσχευσης νεφρού από ζωντανό και νεκρό δότη σε ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών

Ο πληθυσμός της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESRD) γερνάει.[1,2,3] Οι επιπλοκές της αιμοκάθαρσης εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ESRD.[2] Παραμένει ασαφές εάν τα πιθανά οφέλη της μεταμόσχευσης νεφρού (RTx) είναι επαρκή για να υποστηρίξουν τη μεταμόσχευση έναντι της αιμοκάθαρσης σε ηλικιωμένους ESRD. Πρόσθετες πτυχές της RTx που μπορεί να διαφέρουν σε έναν ηλικιωμένο ασθενή περιλαμβάνουν την ηθική της μεταμόσχευσης, την αξιολόγηση πριν από τη μεταμόσχευση, τους μηχανισμούς απώλειας και θανάτου του μοσχεύματος και τον βαθμό και το είδος της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Μελέτες σε διάφορα κέντρα έχουν αποδείξει ότι οι επιλέξιμοι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν επίσης να επωφεληθούν από την RTx όπως οι νέοι ασθενείς σε σύγκριση με τη θεραπεία τους στην αιμοκάθαρση.[1,2,3,4,5,6,7,8,9] Ωστόσο, υπάρχει ένα έλλειψη δεδομένων σχετικά με την έκβαση της RTx σε ηλικιωμένους ασθενείς με ESRD από αναπτυσσόμενες χώρες.[3] Οι Kuteetal., ερεύνησαν με την δετή εμπειρία του την RTx σε ασθενείς με ESRD που έλαβαν μόσχευμα σε ηλικία ≥ 55 ετών.[6]

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επαγωγική ανοσοκατασταλτική θεραπεία με μεθυλπρεδνιζολόνη (500 mg ενδοφλεβίως \times 3 ημέρες) \pm σφαιρίνη κουνελιού-αντιθυμοκυττάρων (r-ATG) (1,5 mg/kg, εφάπαξ δόση) στην ομάδα υψηλού ανοσολογικού κινδύνου. Η διατήρηση της ανοσοκαταστολής συνίστατο σε πρεδνιζολόνη (20 mg/ημέρα, μειωμένη σε 5-10 mg/ημέρα 1-3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και συνεχίστηκε στη συνέχεια), αναστολείς καλσινευρίνης (CNI) (κυκλοσπορίνη [CsA] [3-5 mg/kg/ ημέρα] ή τακρόλιμους [TaC], [0,06-0,08 mg/kg/ημέρα]) και/ή μυκοφαινολικήμοφετίλ (MMF) (1,5-2 g/ημέρα) ή αζαθειοπρίνη [AZA] 1-2 mg/kg/ημέρα. Η CsA προτιμήθηκε σε ασθενείς που ήταν θετικοί για HCV/διαβητικούς. Το TaC χρησιμοποιήθηκε σε άλλα. Οι δόσεις του AZA και του MMF προσαρμόστηκαν σύμφωνα με τις πλήρεις αιματολογικές μετρήσεις. Οι δόσεις του CNI προσαρμόστηκαν με βάση τα κατώτερα επίπεδα ορού (C₀), μετρήθηκε με τεχνολογία ανοσοδοκιμασίας πόλωσης φθορισμού

κατά τους πρώτους 2-3 μήνες. στη συνέχεια έγιναν προσαρμογές μόνο σε περίπτωση δυσλειτουργίας του μοσχεύματος. Η απόφαση αυτή οφείλεται στους οικονομικούς περιορισμούς. Η δόση CsA προσαρμόστηκε για να επιτευχθεί συγκέντρωση στόχου C0 200-250 ng/mL κατά τους πρώτους 2-3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, 100-200 ng/mL 3-6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και ~100 ng/mL στη συνέχεια. Η δόση TaC προσαρμόστηκε για να επιτευχθούν οι στοχευόμενες συγκεντρώσεις T0 4-7 ng/mL. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προφύλαξη έναντι της λοίμωξης από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), μυκητίαση και πνευμονία από *pneumocystisjiroveci*. Η βιοψία μοσχεύματος πραγματοποιήθηκε σε περιπτώσεις οξείας δυσλειτουργίας του μοσχεύματος, η διάγνωση έγινε σύμφωνα με την τροποποιημένη ταξινόμηση Banff και αντιμετωπίστηκε σύμφωνα με τις τυπικές οδηγίες. [1]

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS έκδοση 12.0, IBM SPSS Inc., ChicagoIll). Οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας Student t - test. Το τεστ Χ-τετράγωνο της ακριβούς δοκιμής Fisher χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης της αλλαγής στις διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές. Οι επιβιώσεις εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας την ανάλυση Kaplan-Meier και συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία log-rank. Το P <0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Από τις 1794 RTx που πραγματοποιήθηκαν στο κέντρο της έρευνας μεταξύ 2005 και 2010, οι 103 (5,7%) αφορούσαν ηλικιωμένους ασθενείς με ESRD. Υπήρχαν 79 LD (livingdonors)(Ομάδα 1) και 24 αποδέκτες DD (deceaseddonors) RTx (Ομάδα 2).[2]

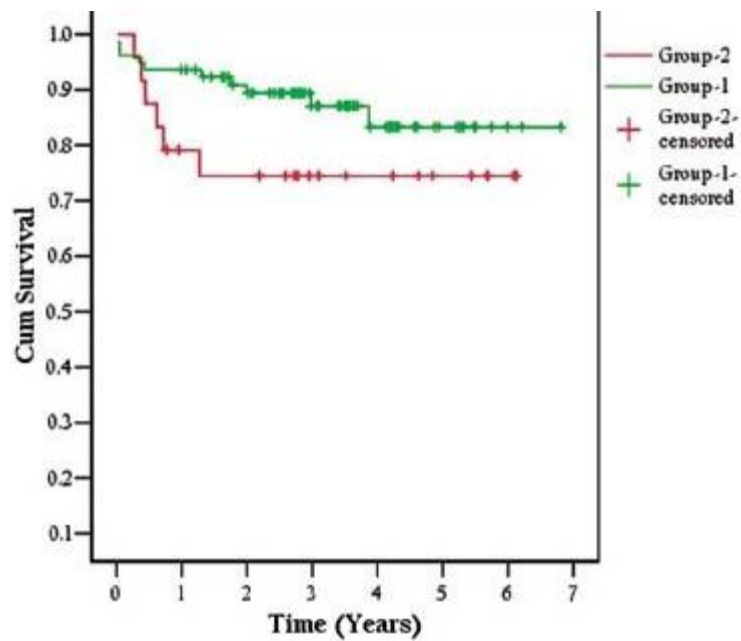
Χαρακτηριστικά λήπτη και δότη στη μεταμόσχευση νεφρού από ζωντανό δότη (LDRTx)

Υπήρχαν 73 άνδρες και 6 γυναίκες, με μέση ηλικία $58,3 \pm 3,96$ (εύρος: 55-73) έτη. Η αρχική ασθένεια που οδήγησε σε ESRD ήταν η χρόνια σπειραματονεφρίτιδα (CGN) (n = 24), η διαβητική νεφροπάθεια (DN) (n = 33), HTN (n = 9), η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD) (n = 5) και άλλες (n = 8). Η μέση ηλικία του δότη ήταν $42,03 \pm 12,5$

(εύρος: 20-55) έτη, 33 ήταν άνδρες και 46 γυναίκες. Οι LD ήταν σύζυγοι (n = 34), αδέρφια (n = 14), απόγονοι (n = 17) και μέλη της ευρύτερης οικογένειας (n = 14), με μέση αντιστοίχιση HLA $2 \pm 1,4$. Η μέση διάρκεια αιμοκάθαρσης πριν από την RTx ήταν $12 \pm 4,5$ μήνες. Το ανοσοκατασταλτικό σχήμα περιελάμβανε CsA (42%), TaC (58%).[19]

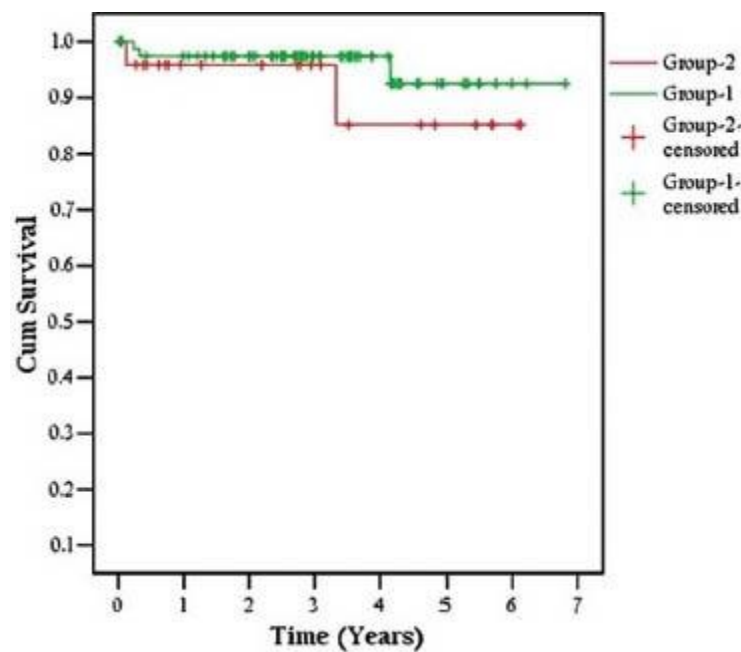
Δεδομένα αποτελέσματος μετά τη μεταμόσχευση σε DDRTx

Σε μια μέση παρακολούθηση $3,0 \pm 1,5$ ετών, η επιβίωση ασθενών 1 και 5 ετών ήταν 93% και 83,3% και η επιβίωση μοσχεύματος 97,3% και 92,5% για 1 και 5 χρόνια, αντίστοιχα. Συνολικά 12,6% (n = 10) ασθενείς χάθηκαν, κυρίως λόγω λοιμώξεων (n = 8) (νόσος CMV [n = 1], φυματίωση [n = 1], μυκητιασική λοίμωξη [n = 1], πνευμονία με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια [n = 3], ηπατική εγκεφαλοπάθεια δευτερογενής σε χρόνια ιογενή ηπατίτιδα [n = 1]), CVAs (n = 1), καρδιαγγειακή νόσο (CVD) (n = 1) και λεμφοπολλαπλασιαστική διαταραχή μετά τη μεταμόσχευση (n = 1)). Υπήρχαν 12,6% (n = 10) επεισόδια αποδεδειγμένης οξείας απόρριψης (BPAR) βιοψίας, από τα οποία το 5% (n = 4) ήταν οξείες απορρίψεις με τη μεσολάβηση B-λεμφοκυττάρων οξεία χυμική απόρριψη (AHR), 1,2% (n = 1) οξείες απορρίψεις με τη μεσολάβηση T-κυττάρων (ATR), 6,3% (n = 5) συνδυάστηκαν οξείες προκαλούμενες από T + B-κύτταρα απορρίψεις και 1,2% (n = 1) είχαν ανεξήγητη διάμεση ίνωση με σωληναριακή ατροφία (IFTA). Οι περισσότεροι από αυτούς (n = 8) ανάρρωσαν μετά από θεραπεία κατά της απόρριψης (ART). Ωστόσο, δύο ασθενείς πέθαναν από βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις εντός 6 μηνών από την ART, ενώ η IFTA οδήγησε τελικά σε απώλεια μοσχεύματος. Τα ποσοστά επιβίωσης εμφανίζονται στις καμπύλες Kaplan-Meier παρακάτω (Ομάδα 1 LD και Ομάδα 2 DD).[29]



Εικόνα 1. Καμπύλες επιβίωσης ασθενών Kaplan-Meier σε ζώντες έναντι νεκρών δότες

Πηγή(Kute et al., 2014)



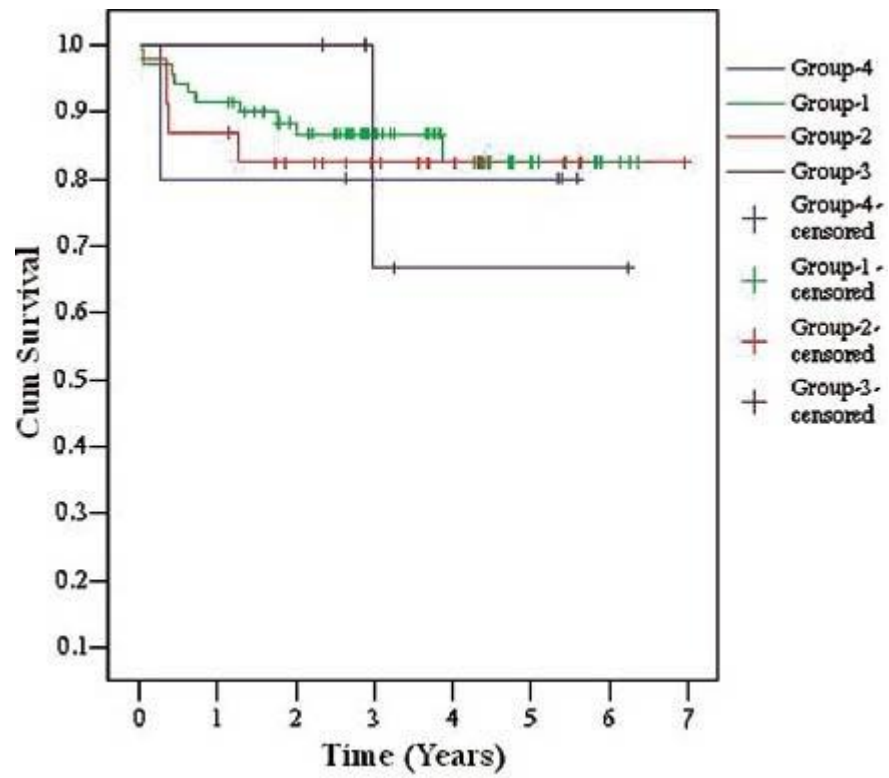
Εικόνα 2. Καμπύλες επιβίωσης μοσχεύματος Kaplan-Meier σε ζώντες έναντι νεκρών δότες Πηγή: (Kute et al., 2014)

Χαρακτηριστικά λήπτη και δότη στο DDRTx

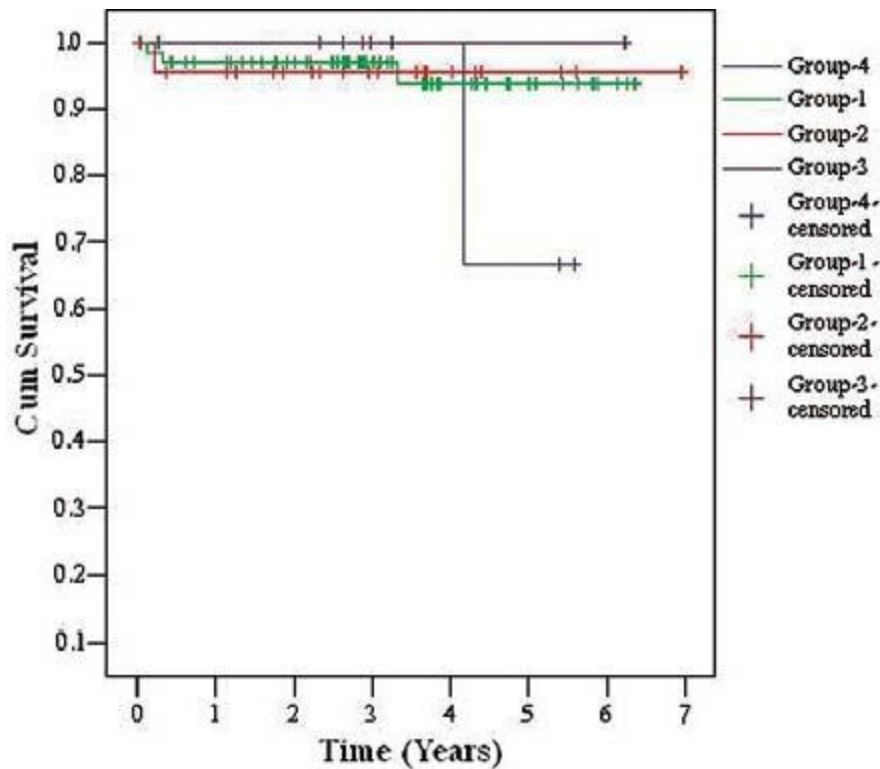
Υπήρχαν 18 άνδρες και 6 γυναίκες λήπτες, με μέση ηλικία $59,5 \pm 5,34$ (εύρος: 55-76) έτη. Η αρχική ασθένεια που οδήγησε σε ESRD ήταν CGN (n = 5), DN (n = 8), HTN (n = 5), ADPKD (n = 3) και άλλες (n = 3). Η μέση ηλικία του δότη ήταν $50,3 \pm 20,3$ (εύρος: 20-89) έτη, 15 ήταν άνδρες και εννέα γυναίκες. Πραγματοποιήθηκαν τρεις διπλές μεταμοσχεύσεις νεφρού και πέντε ήταν δωρεές που δεν χτυπούσαν καρδιά. Δεδομένα σχετικά με την αντιστοίχιση HLA δεν ήταν διαθέσιμα για ανάλυση σε αυτήν την ομάδα. Η μέση διάρκεια αιμοκάθαρσης πριν από την RTx ήταν $21,5 \pm 5,5$ μήνες. Το ανοσοκατασταλτικό σχήμα περιελάμβανε CsA (50%) και Tac (50%).[25]

Δεδομένα αποτελέσματος μετά τη μεταμόσχευση σε DDRTx

Σε μια μέση παρακολούθηση $3,16 \pm 1,88$ ετών, η επιβίωση ασθενών 1 και 5 ετών ήταν 79,1% και 74,5%, αντίστοιχα και η επιβίωση μοσχεύματος ήταν 95,8% και 85,1% για 1 και 5 χρόνια, αντίστοιχα. Καθυστερημένη λειτουργία μοσχεύματος παρατηρήθηκε σε 37,5% (n = 9) ασθενείς. Συνολικά 25% (n = 6) ασθενείς χάθηκαν, κυρίως λόγω λοιμώξεων (n = 5) (νόσος CMV (n = 1), φυματίωση (n = 1), μυκητιασική λοίμωξη (n = 1), πνευμονία με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (n = 2) και CVA (n = 1). Υπήρχαν 12,5% (n = 3) BPAR, εκ των οποίων 4,1% (n = 1) AHR, 4,1% (n = 1) ATR, 4,1% (n = 1) είχε συνδυασμό AHR + ATR και 4,1% (n = 1) είχε IFTA. Δύο ασθενείς ανάρρωσαν και δύο ασθενείς υπέκυψαν σε λοιμώξεις μέσα σε 6 μήνες μετά την ART. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ του ασθενούς (P = 0,96) και της επιβίωσης του μοσχεύματος (P = 0,628) σε διαφορετικές ηλικιακές υποομάδες ασθενών, όπως φαίνεται παρακάτω (Ομάδα 1: ηλικία αποδέκτη 55-59 ετών, Ομάδα 2: ηλικία παραλήπτη 60-64 ετών, Ομάδα 3: ηλικία παραλήπτη 65-69 ετών, Ομάδα 4: ηλικία παραλήπτη ≥ 70 ετών).[24]



Εικόνα 3. Καμπύλες επιβίωσης ασθενών Kaplan-Meier σε διαφορετικές ηλικιακές υποομάδες
 Πηγή: (Kute et al., 2014)



Εικόνα 4. Καμπύλες επιβίωσης μοσχεύματος Kaplan-Meier σε διαφορετικές ηλικιακές υποομάδες

Πηγή: (Kute et al., 2014)

Πίνακας 1. Επιβίωση ασθενών και μοσχεύματος σε διαφορετικές ηλικιακές υποομάδες ασθενών
Πηγή: (Kute et al., 2014)

Patient survival ($P=0.96$)					
Group	Age (n)	1 year (%)	5 year (%)	Events (%)	Censored (%)
1	55-59 (70)	91.4	82.5	14.2	85.7
2	60-64 (23)	86.9	82.3	17.3	82.6
3	65-69 (5)	100	66.6	20	80
4	≥ 70 (5)	80	80	20	80
Graft survival ($P=0.628$)					
1	55-59 (70)	97	93.7	4.28	95.7
2	60-64 (23)	95.4	95.4	4.34	95.6
3	65-69 (5)	100	100	0	100
4	≥ 70 (5)	100	66.6	20	80

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) γίνεται μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Συνδέεται με μείζονες επιπλοκές, όπως αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, ESRD, επιταχυνόμενη καρδιαγγειακή νόσο, ασθένειες μετάλλων και οστών, δυσμενείς μεταβολικές και διατροφικές συνέπειες και λοιμώξεις. Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 8 έως 10 φορές υψηλότερη σε άτομα με ΧΝΝ σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΧΝΝ. Περισσότερο από το 40% των θανάτων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι αποτέλεσμα καρδιαγγειακών αιτιών.[12]

Οι κλινικοί γιατροί ήταν απρόθυμοι να μεταμοσχεύσουν νεφρά σε ηλικιωμένους ασθενείς για διάφορους λόγους. Αυτά περιλαμβάνουν περιορισμένο προσδόκιμο ζωής των ηλικιωμένων γενικά και των ηλικιωμένων ασθενών με ESRD ειδικότερα και φτωχά αποτελέσματα RTx με ανοσοκατασταλικά σχήματα στην προ-CsA εποχή. Οι ηλικιωμένοι έχουν βελτιωθεί σημαντικά, αναιρώντας την εσφαλμένη αντίληψη ότι η ηλικία από μόνη της επηρεάζει αρνητικά την επιτυχημένη μεταμόσχευση.[15]

Επί του παρόντος, ο σημαντικότερος λόγος για την απροθυμία για μεταμόσχευση ηλικιωμένων ατόμων είναι το χάσμα μεταξύ ζήτησης και προσφοράς οργάνων. Ως εκ τούτου, υποστηρίζονται οι μεταμοσχεύσεις που ταιριάζουν με την ηλικία, δίνοντας έτσι μια πιθανότητα RTx σε ηλικιωμένους και αυξάνοντας επίσης την ομάδα δοτών με οριακούς δότες.[3] Σύμφωνα με τις οδηγίες της Canadian Society of Transplantation, η προχωρημένη ηλικία αυτή καθαυτή δεν αποτελεί αντένδειξη για RTx.[16] Η απόφαση για μεταμόσχευση πρέπει να λαμβάνεται προς το συμφέρον του ασθενούς και να βασίζεται σε ιατρικούς και χειρουργικούς λόγους.

Τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα θεωρούν τους ηλικιωμένους μεταμοσχευμένους ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 65-70 ετών.[11] Αυτό το κριτήριο μπορεί να μην ισχύει για αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Ινδία, καθώς οι ασθενείς συνήθως δεν φτάνουν σε αυτήν την ηλικία χωρίς RTx λόγω των τοπικών συνθηκών υγείας και υγιεινής καθώς και οικονομικών περιορισμών. Οι ασθενείς μας με ESRD υποβλήθηκαν σε RTx εντός 5 ετών από τη διάγνωση ή πεθαίνουν με ή χωρίς αιμοκάθαρση. Η μέση ηλικία των ασθενών μας με ΧΝΝ είναι τα 50 έτη.[17] Ως εκ τούτου, θεωρήθηκαν ασθενείς ≥ 55 ετών ως

ηλικιωμένους ESRD στη μελέτη μας. Η RTX είναι μια οικονομικά αποδοτική μορφή θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης για πληθυσμό ESRD έναντι αιμοκάθαρσης συντήρησης.[18]

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την επιβίωση της RTX σε ασθενείς με ESRD (≥ 55 ετών). Η επιβίωση μειώνεται με την παρατεταμένη αναμονή στην αιμοκάθαρση και η πρόσβαση στη μεταμόσχευση μειώνεται με την πάροδο του χρόνου λόγω της ανάπτυξης και/ή της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου και άλλων ασθενειών.

Οι ηλικιωμένοι λήπτες μοσχεύματος αντιμετωπίζουν περισσότερες μολυσματικές επιπλοκές και λιγότερο οξεία απόρριψη, αλλά ο κίνδυνος απώλειας μοσχεύματος από απόρριψη είναι αυξημένος σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Αυτά τα ανοσολογικά ζητήματα, μαζί με το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς συχνά αποκλείονται από δοκιμές μεταμόσχευσης, έχουν κάνει την επιλογή ενός ιδανικού ανοσοκατασταλτικού σχήματος δύσκολη.[19]

Μια ολοκληρωμένη προεγχειρητική αξιολόγηση και τροποποιημένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία για ηλικιωμένους λήπτες μεταμόσχευσης είναι επιτακτική ανάγκη για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας μετά τη μεταμόσχευση λόγω καρδιαγγειακής νόσου και λοίμωξης. -μεταμόσχευση καρδιακής αξιολόγησης.

Οι πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τη μειωμένη συχνότητα οξείας απόρριψης στους ηλικιωμένους περιλαμβάνουν εξασθενημένη συν-διεγερτική οδό αλλοαναγνώρισης, μεταβολή των φαινοτύπων και των λειτουργιών των T-κυττάρων, μειωμένο αριθμό άγνωστων T-κυττάρων, δυσλειτουργικά κύτταρα μνήμης, αυξημένη ευαισθησία στην ανοσοκαταστολή, μειωμένοι υποδοχείς T-κυττάρων και ελαττωματική σηματοδότηση των T-κυττάρων, αυξημένα T-κατασταλτικά κύτταρα και αλλοιωμένο προφίλ κυτοκίνης.[20]

Το υψηλό ποσοστό μόλυνσης παρά τη συνετή χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και την προφύλαξη από λοιμώξεις δεν είναι ειδικό για ηλικιωμένους ασθενείς, αλλά είναι συχνό στο μεταμοσχευτικό περιβάλλον στη χώρα μας. Οι ανθυγιεινές συνθήκες διαβίωσης, η καθυστερημένη παρουσίαση και η διάγνωση, το τροπικό κλίμα, η περιορισμένη διαθεσιμότητα και το υψηλό

κόστος διαγνωστικών εργαλείων, η επαγωγή r-ATG και οι οικονομικοί περιορισμοί για τη θεραπεία στην πλειονότητα των ασθενών είναι συνήθως οι λόγοι για τη συχνότητα εμφάνισης υψηλού ποσοστού μόλυνσης σε ασθενείς με RTx στην ανάπτυξη χώρες.[28]

Η RTx παρέχει καλύτερη ποιότητα ζωής και είναι επίσης οικονομικά αποδοτική από την αιμοκάθαρση, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν δείξει πλεονέκτημα επιβίωσης με τη διαστρωμάτωση ηλικίας στη μεταμόσχευση μεταξύ των ηλικιωμένων, συμπεριλαμβανομένων των ληπτών νεφρών δότη εκτεταμένων κριτηρίων (ECD). συσχέτιση της διαστρωμάτωσης ηλικίας με την ανάλυση επιβίωσης στην παρούσα μελέτη.

Η επιβίωση νεφρικού αλλομοσχεύματος και ασθενών στους ηλικιωμένους λήπτες μεταμόσχευσης είναι επί του παρόντος εξαιρετική. Με την παρούσα θεραπεία, η επιβίωση του ασθενούς στα 1, 5 και 10 έτη είναι περίπου 80-90%, 70% και 50 %, αντίστοιχα. Οι ασθενείς σε λίστα αναμονής ηλικίας άνω των 70 ετών, ο κίνδυνος θανάτου ήταν σημαντικά χαμηλότερος με το DDRTx σε σύγκριση με την παραμονή στη λίστα αναμονής.[1] Αυτό το όφελος επεκτάθηκε σε όσους έλαβαν νεφρό ECD.

Μια μελέτη από την Ινδία έδειξε επιβίωση μοσχεύματος 1 έτους 93,1% και για τα επόμενα 4 χρόνια αυτή η επιβίωση αναφέρθηκε σε 91,2%. Σε αυτή τη μελέτη η επιβίωση των ασθενών ήταν 92,5% το 1ο έτος, 90,7% τα επόμενα 2 χρόνια και 89,2% το 4ο έτος. Το ποσοστό BPAR ήταν 28,7% με την πλειονότητα των θανάτων λόγω λοιμώξεων και καρδιαγγειακής νόσου.[8]

Δεν υπάρχουν δεδομένα εθνικού μητρώου νεφρικών μοσχευμάτων στην Ινδία για να αξιολογηθεί το πλεονέκτημα επιβίωσης των ηλικιωμένων ασθενών με RTx. Ως εκ τούτου, η παρούσα μελέτη θα είναι χρήσιμη στο μέλλον για την αξιολόγηση της RTx στον πληθυσμό ESRD (≥55 ετών) των αναπτυσσόμενων χωρών.

Έχει αναφερθεί προηγουμένως μακροπρόθεσμη έκβαση 1523 λήπτων νεφρικού αλλομοσχεύματος LD σε νέους.[17] Το αποτέλεσμα στους μεγαλύτερους ασθενείς με ESRD (≥55 ετών) είναι συγκρίσιμο με τους νέους ασθενείς με ESRD.

Συμπεράσματα

Οι νεφρικές μεταμοσχεύσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν είτε από ζωντανό δότη είτε από νεκρό δότη. Από την μελέτη της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει ότι οι υποπεριπτώσεις και τα χαρακτηριστικά κάθε μιας από αυτές είναι οι εξής:

Νεφρικό μόσχευμα από Ζωντανό Δότη:

Συγγενική Δωρεά: Συχνά, νεφρικά μόσχευματα προέρχονται από συγγενείς του ασθενούς, όπως παιδιά, αδέρφια, γονείς ή άλλα συγγενικά πρόσωπα. Αυτές οι μεταμοσχεύσεις είναι συνήθως επιτυχείς λόγω του υψηλού βαθμού ταιριάσματος γενετικά.

Μη Συγγενική Δωρεά: Σε ορισμένες περιπτώσεις, άνθρωποι που δεν είναι συγγενείς του ασθενούς μπορούν να είναι εθελοντές δότες νεφρού. Αυτές οι δωρεές μπορεί να προκύπτουν από φίλους, συνεργάτες ή άλλα άτομα που είναι πρόθυμα να βοηθήσουν.

Νεφρικό μόσχευμα από Νεκρό Δότη:

Εγκεφαλικός Θάνατος: Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι νεκροί δότες είναι άτομα που έχουν προσβληθεί από εγκεφαλικό θάνατο και παραμένουν σε κατάσταση μόνο με τη βοήθεια των μηχανών υποστήριξης ζωής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι οργανοληπτικές ομάδες μπορούν να αξιοποιήσουν τους νεκρούς δότες για την ανάκτηση νεφρών και άλλων οργάνων για μεταμοσχεύσεις.

Και στις δύο περιπτώσεις, η επιτυχία της μεταμόσχευσης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της συμβατότητας των ιστών και των ανοσολογικών συστημάτων του δότη και του αποδέκτη, καθώς και από την ιατρική παρακολούθηση και τη συμμόρφωση του αποδέκτη με τη θεραπεία μετά τη μεταμόσχευση.

Συνήθως, οι μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζωντανό δότη εμφανίζουν υψηλότερη επιτυχία σε σύγκριση με αυτές από νεκρό δότη. Οι κύριοι λόγοι που οι μεταμοσχεύσεις νεφρού από ζωντανό δότη θεωρούνται πιο επιτυχείς περιλαμβάνουν:

Καλύτερη Συμβατότητα: Συνήθως, οι νεφροί που προέρχονται από ζωντανούς δότες είναι γενετικά πιο συμβατοί με τους αποδέκτες, καθώς οι συγγενείς έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να έχουν παρόμοια γονίδια και ιστούς. Αυτό μειώνει την πιθανότητα απόρριψης του οργάνου από το ανοσολογικό σύστημα του αποδέκτη.

Καλύτερη Προετοιμασία: Ο δότης μπορεί να προετοιμαστεί προσεκτικά για τη μεταμόσχευση, προσαρμόζοντας την διατροφή και τον τρόπο ζωής του προκειμένου να είναι όσο το δυνατόν υγιέστερος κατά την χρονική περίοδο πριν από τη δωρεά. Αυτό μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του νεφρού που θα μεταμοσχευθεί.

Χρονικός Παράγοντας: Οι μεταμοσχεύσεις από ζωντανούς δότες μπορούν να πραγματοποιηθούν πιο γρήγορα και ευέλικτα, χωρίς την αναμονή για τη διαθεσιμότητα ενός νεκρού δότη.

Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι νεκροί δότες εξακολουθούν να παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταμόσχευση νεφρού, ειδικά όταν δεν υπάρχουν κατάλληλοι ζωντανοί δότες. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης εξαρτάται επίσης από την ποιότητα του νεφρού, την συμμόρφωση του αποδέκτη με τη θεραπεία, και την ιατρική παρακολούθηση μετά τη μεταμόσχευση.

Βιβλιογραφία

1. Poggio, E. D., Augustine, J. J., Arrigain, S., Brennan, D. C., & Schold, J. D. (2021). Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed. *American Journal of Transplantation*, 21(8), 2824-2832.
2. Akalin, E., Azzi, Y., Bartash, R., Seethamraju, H., Parides, M., Hemmige, V.,... & Kinkhabwala, M. (2020). Covid-19 and kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 382(25), 2475-2477.
3. Rozen-Zvi, B., Yahav, D., Agur, T., Zingerman, B., Ben-Zvi, H., Atamna, A.,... & Rahamimov, R. (2021). Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(8), 1173-e1.
4. Wang, J., Li, X., Cao, G., Wu, X., Wang, Z., & Yan, T. (2020). COVID-19 in a kidney transplant patient. *European Urology*, 77(6), 769.
5. Wesselman, H., Ford, C. G., Leyva, Y., Li, X., Chang, C. C. H., Dew, M. A.,... & Myaskovsky, L. (2021). Social determinants of health and race disparities in kidney transplant. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 16(2), 262.
6. Au, E., Wong, G., & Chapman, J. R. (2018). Cancer in kidney transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 14(8), 508-520.
7. Wang, J., Li, X., Cao, G., Wu, X., Wang, Z., & Yan, T. (2020). COVID-19 in a kidney transplant patient. *European Urology*, 77(6), 769.
8. Au, E., Wong, G., & Chapman, J. R. (2018). Cancer in kidney transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 14(8), 508-520.

9. Axelrod, D. A., Schnitzler, M. A., Xiao, H., Irish, W., Tuttle-Newhall, E., Chang, S. H.,... & Lentine, K. L. (2018). An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *American Journal of Transplantation*, 18(5), 1168-1176.
10. Crespo, M., Pérez-Sáez, M. J., Redondo-Pachón, D., Llinàs-Mallol, L., Montero, M. M., Villar-García, J.,... & Pascual, J. (2020). COVID-19 in elderly kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 20(10), 2883-2889.
11. Banerjee, D., Popoola, J., Shah, S., Ster, I. C., Quan, V., & Phanish, M. (2020). COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney international*, 97(6), 1076-1082.
12. Kute, V. B., Bhalla, A. K., Guleria, S., Ray, D. S., Bahadur, M. M., Shingare, A.,... & Mishra, V. V. (2021). Clinical profile and outcome of COVID-19 in 250 kidney transplant recipients: a multicenter cohort study from India. *Transplantation*, 105(4).
13. Caillard, S., Thaunat, O., Benotmane, I., Masset, C., & Blancho, G. (2022). Antibody response to a fourth messenger RNA COVID-19 vaccine dose in kidney transplant recipients: a case series. *Annals of internal medicine*, 175(3), 455-456.
14. Ying, T., Shi, B., Kelly, P. J., Pilmore, H., Clayton, P. A., & Chadban, S. J. (2020). Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(12), 2887.
15. Stewart, D. E., Wilk, A. R., Toll, A. E., Harper, A. M., Lehman, R. R., Robinson, A. M.,... & Klassen, D. K. (2018). Measuring and monitoring

- equity in access to deceased donor kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 18(8), 1924-1935.
16. Vantighem, M. C., Chetboun, M., Gmyr, V., Jannin, A., Espiard, S., Le Mapihan, K.,... & working groups Diaménord, G4, and Platform of Biotherapy. (2019). Ten-year outcome of islet alone or islet after kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective parallel-arm cohort study. *Diabetes Care*, 42(11), 2042-2049.
17. Biglarnia, A. R., Huber-Lang, M., Mohlin, C., Ekdahl, K. N., & Nilsson, B. (2018). The multifaceted role of complement in kidney transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 14(12), 767-781.
18. Zelnick, L. R., Leca, N., Young, B., & Bansal, N. (2021). Association of the estimated glomerular filtration rate with vs without a coefficient for race with time to eligibility for kidney transplant. *JAMA network open*, 4(1), e2034004-e2034004.
19. Hariharan, S., Israni, A. K., & Danovitch, G. (2021). Long-term survival after kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 385(8), 729-743.
20. Chua, A., Cramer, C., Moudgil, A., Martz, K., Smith, J., Blydt-Hansen, T.,... & NAPRTCS investigators. (2019). Kidney transplant practice patterns and outcome benchmarks over 30 years: the 2018 report of the NAPRTCS. *Pediatric transplantation*, 23(8), e13597.
21. Mann, N., Braun, D. A., Amann, K., Tan, W., Shril, S., Connaughton, D. M.,... & Hildebrandt, F. (2019). Whole-exome sequencing enables a precision medicine approach for kidney transplant recipients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 30(2), 201.

22. Grupper, A., Rabinowich, L., Schwartz, D., Schwartz, I. F., Ben-Yehoyada, M., Shashar, M.,... & Katchman, H. (2021). Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *American Journal of Transplantation*, 21(8), 2719-2726.
23. Program, T. C. U. K. T. (2020). Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(6), 1150.
24. Sprangers, B., Nair, V., Launay-Vacher, V., Riella, L. V., & Jhaveri, K. D. (2018). Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical Kidney Journal*, 11(3), 315-329.
25. Sprangers, B., Nair, V., Launay-Vacher, V., Riella, L. V., & Jhaveri, K. D. (2018). Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical Kidney Journal*, 11(3), 315-329.
26. Kremer, D., Pieters, T. T., Verhaar, M. C., Berger, S. P., Bakker, S. J., van Zuilen, A. D.,... & van Balkom, B. W. (2021). A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. *American Journal of Transplantation*, 21(12), 3936-3945.
27. Ying, T., Shi, B., Kelly, P. J., Pilmore, H., Clayton, P. A., & Chadban, S. J. (2020). Death after kidney transplantation: an analysis by era and time post-transplant. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 31(12), 2887.

28. Mohan, S., King, K. L., Husain, S. A., & Schold, J. D. (2021). COVID-19–associated mortality among kidney transplant recipients and candidates in the United States. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(11), 1695-1703.
29. Zhang, H., Chen, Y., Yuan, Q., Xia, Q. X., Zeng, X. P., Peng, J. T.,... & Wang, Z. D. (2020). Identification of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *European urology*, 77(6), 742-747.
30. Martino, F., Plebani, M., & Ronco, C. (2020). Kidney transplant programmes during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), e39.
31. Kremer, D., Pieters, T. T., Verhaar, M. C., Berger, S. P., Bakker, S. J., van Zuilen, A. D.,... & van Balkom, B. W. (2021). A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. *American Journal of Transplantation*, 21(12), 3936-3945.
32. Abrishami, A., Samavat, S., Behnam, B., Arab-Ahmadi, M., Nafar, M., & Taheri, M. S. (2020). Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *European urology*, 78(2), 281-286.