

# Transplantacija pri starostnikih

## Transplantation in elderly

dr. Matjaž Jeras

**Povzetek:** Nezadržno staranje prebivalstva terja ustrezne pristope k terapevtski obravnavi številnih akutnih in kroničnih bolezni starostnikov. Allogenska transplantacija darovanih organov in tkiv predstavlja pomemben način zdravljenja določenih bolezenskih stanj tudi v starosti. Za zagotovitev učinkovitega in varnega presajanja pa moramo upoštevati spremembe v delovanju imunskega sistema, ki so posledica staranja, pogoste komorbidnosti ostarelih bolnikov ter naravo in potek bolezni, ki jih skušamo na ta način pozdraviti. Sedanji pristopi k presajanju tkiv in organov so skupaj z razvojem novih transplantacijskih postopkov usmerjeni predvsem v zagotavljanje bistveno manjšega tveganja za prejemnika in za izboljšane učinkovitosti samega posega.

**Ključne besede:** *imunska senescenca; transplantacija ledvic; transplantacija kostnega mozga.*

**Abstract:** The inevitable ageing of human population is a driving force for development of adequate therapies aimed at treating numerous acute and chronic diseases in elderly. Allogeneic organ and tissue transplantation is remaining an attractive and important therapeutic approach in aged patients. In order to assure efficient and safe transplantation, alterations in immune system caused by immunosenescence, frequent comorbidities in older patients as well as the nature and course of their transplantation-treatable diseases, must fully be considered. Current approaches to tissue and organ transplantation together with development of new techniques in this field, are directed towards providing a lower risk for transplant recipients as well as improved overall efficiency of the procedure itself.

**Keywords:** *immunosenescence; kidney transplantation; bone – marrow transplantation.*

### 1 Uvod

Samo v prejšnjem stoletju smo ljudje pridobili več let pričakovane povprečne življenske dobe kot v zadnjih 10.000 letih skupaj, kar je poleg boljših splošnih življenjskih razmer ter prehrane najverjetneje posledica uporabe antibiotikov in različnih cepiv. To izjemno povečanje možnosti za daljše preživetje, je skupaj z vse manjšo rodnostjo, ki prevladuje v razvitem delu sveta, ustvarilo nepredvidene demografske razmere, v katerih prevladuje ostarelo prebivalstvo. Število ljudi, ki so stari 60 let ali več je v številnih zahodnoevropskih državah že doseglo razmerje 1 / 4. Če pa se bo takšen trend nadaljeval, bi lahko že leta 2050 dosegli odnos 1 / 3 (1). Med ostarelimi pa je prav najstarejša skupina ljudi (>85 let) tista, katere število se najhitreje povečuje. Ker v svetu medicina hitro napreduje in se v splošnem zdravstvena oskrba prebivalstva ves čas izboljšuje, je jasno, da se bo omenjeni trend še nadaljeval.

Med staranjem se zmanjšuje homeostatska sposobnost organizma, s tem pa se povečuje njegova ranljivost, kar se kaže v zmanjšani odzivnosti na okoljske dražljaje in v povečani nagnjenosti k obolenju in smrtnosti. Znano je, da se obseg umrljivosti med osebami, stari mi več kot 60 let povečuje 25- krat hitreje, glede na tiste v starostni skupini od 25 – 44 let. Vzroki za smrtnost pri ostarelih so v primerjavi z osebami stari mi med 25 in 44 let v primeru določenih bolezni izrazito pogostejši, naprimer pri raku za 43-krat, pljučnici in gripi za 89-krat, pri srčnih boleznih za 92-krat ter pri možganski kapi in kroničnih pljučnih boleznih za več kot 100-krat (2). Vsi ti podatki kažejo na izjemno pomembno vlogo imunosti v starosti, saj je dojemljivost za večino bolezni v precejšnji mere povezana prav z učinkovitim delovanjem imunskega sistema. Spremembe v njegovem delovanju pa

seveda pomembno vplivajo tudi na uspešnost presajanja tkiv in organov v tem življenjskem obdobju.

Število bolnikov z dokončno odpovedjo ledvic se stalno povečuje. V večini držav razvitega dela sveta je danes povprečna starost pacientov na dializi približno 65 let (3). Presaditev ledvic je tudi v primeru starejših bolnikov postopek, ki predstavlja veliko boljši način zdravljenja kot dializa. Poleg velikega števila ostarelih pacientov pa postajajo vse starejši tudi nesorodni umrli darovalci organov. Zaradi vse večje potrebe po darovanih organih se je v zadnjih nekaj letih močno spremenil odnos do uporabe le-teh tudi v primeru starejših donorjev. Tako prihajajo vse bolj v ospredje transplantacijski programi, ki upoštevajo usklajevanje starosti darovalca in prejemnika. Primer takšnega pristopa je program »stari za stare«, ki teče v okviru Eurotransplanta, neprofitne mednarodne organizacije za izmenjavo organov nesorodnih umrlih darovalcev, katere polnopravna članica je od leta 2000 tudi Slovenija. Seveda pa takšni pristopi poleg etičnih odpirajo tudi številna druga vprašanja povezana predvsem z njihovo uspešnostjo in ekonomsko vrednostjo.

Tudi na področju presajanja kostnega mozga oziroma krvotvornih matičnih celic (KMC) za zdravljenje malignih hematoloških bolezni, zlasti različnih vrst levkemij, je bila starost bolnikov in darovalcev dolgo časa omejitveni dejavnik. Vzrok za to so zelo agresivni mieloablativni protokoli za pripravo bolnikov na transplantacijo (visoki sistemski odmerki kemoterapevtikov ali obsevanje celotnega telesa), s pomočjo katerih uničijo njihov oboleli kostni mozeg in ki jih lahko prežive le mlajši pacienti z ustrežno kondicijo. V zadnjih letih pa so uspeli razviti nemieloablativne postopke kondicioniranja, ki bistveno zmanjšujejo obolenost in umrljivost bolnikov in so zato primerni tako za starejše kot za, z medicinskega stališča, šibkejše bolnike (4).

## 2 Spremembe v imunskem sistemu starostnikov

S staranjem organizma se zmanjšuje učinkovitost njegovih zaščitnih oziroma obrambnih mehanizmov, za katere skrbi imunski sistem. Proces, ki je odgovoren za takšne negativne spremembe imenujemo imunska senescenca. To je pojem, ki ga je leta 1969 utemeljil Roy Walford (5). Prizadeti sta tako prirojena kakor tudi pridobljena imunost. Prvo opredeljujejo razmeroma omejene zmožnosti v smislu imunskega odziva medtem ko je druga, zahvaljujoč številnim izjemno polimorfnim različicam receptorjev in njihovih ligandov, neverjetno raznovrstna in prilagodljiva. Med pglavitne dejavnike prirojene imunosti sodijo dendritične celice (DC), makrofagi, naravne celice ubijalke (NK) ter sistem komplementa, za pridobljeno imunost pa so odgovorni limfociti T (CD4<sup>+</sup> in CD8<sup>+</sup>) in B. Osnovni mehanizem delovanja prirojene imunosti je nastanek povišane telesne temperature, s katero poskuša organizem uničiti povzročitelja okužbe. Ljudje, ki so stari več kot 65 let pa pogosto tudi v primeru resnih bakterijskih okužb nimajo vročine, najverjetneje zato, ker je njihov centralni živčni sistem premalo dojemljiv za imunske dražljaje (citokini in drugi dejavniki vnetja) in ne reagira dovolj hitro in učinkovito na infekcijo. Zaradi daljše življenjske dobe mora naš imunski sistem delovati dlje, pri čemer pa stalno slabi. Zato se lahko v organizmu postopoma pojavijo razmere, ki vodijo v kronično vnetje, to pa nato prizadene vse organe in v navezi z genetskimi predispozicijami povzroči za starost značilne kronične bolezni (osteoporozna, diabetes tipa 2, Alzheimerjeva bolezen, ateroskleroza).

Senescenco pridobljene imunosti pa v glavnem povzročajo spremembe v populacijah limfocitov T. V starosti se namreč močno zmanjša število naivnih limfocitov T, to je celic, ki še niso prišle v stik z antigeni. Nadomestijo jih določeni kloni spominskih limfocitov T, ki pa imajo le omejen repertoar prepoznavanja antigenov, saj jih lahko aktivirajo le tisti, ki so tekom življenja povzročili njihovo klonalno ekspanzijo (6, 7, 8). Takšne spominske celice, čeprav je njihovo število običajno veliko, lahko torej prepoznavajo le omejen nabor antigenov. Nasprotno pa staranje ne vpliva bistveno na celokupno število limfocitov B. Vidne so le spremembe v njihovem repertoarju med imunskim odzivom, saj spremenjeni spekter izraženih imunoglobulinskih genov ter povečana frekvenca somatskih mutacij vplivata na kakovost, pri čemer pa ne nujno tudi na obseg protitelesnega imunskega odziva (9). V tabelah 1 in 2 so predstavljene ključne spremembe celične in protitelesne imunosti, ki so posledica staranja:

**Tabela 1. Spremembe celično posredovane imunosti.**

Dejavnik	Sprememba
Število spominskih limfocitov T	+
Število naivnih limfocitov T	-
Število CD8 <sup>+</sup> CD28 <sup>-</sup> limfocitov T	+
Število limfocitov T, aktiviranih in vivo	+
Število avtoreaktivnih limfocitov T	+
Celična aktivacija in proliferacija	-
Učinkovitost celic T pomagalik (CD4 <sup>+</sup> ) in citotoksičnih limfocitov T (CD8 <sup>+</sup> )	-
Proizvajanje interleukina-2 (IL-2)	-
Izražanje receptorjev za IL-2	-
Proizvajanje interleukinov-6 in -10 (IL-6, IL-10)	+
Prepoznavanje molekul pglavitnega kompleksa tkivne skladnosti – antigenov HLA (Human Leukocyte Antigens)	-

**Tabela 2. Spremembe protitelesne imunosti.**

Dejavnik	Sprememba
Število na antigene odzivajočih se limfocitov B	-
Število klonalno namnoženih limfocitov B	+
Število limfocitov B, aktiviranih in vivo	+
Število avtoreaktivnih limfocitov B	+
Izražanje transmembranskih imunoglobulinov	-
Celokupna proizvodnja IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2</sub> , IgG <sub>3</sub> in IgA	+
Celokupna proizvodnja IgM in IgG <sub>4</sub>	-
Proizvajanje visoko-afinitetnih protiteles	-
Proizvajanje protiteles zoper organizmu tuje antigene	-
Proizvajanje protiteles zoper avtoantigene	+

Na prvi pogled bi torej lahko rekli, da so spremembe imunskega sistema starostnikov ugodne za transplantacijo, saj bi lahko omogočale zmanjšano sposobnost za nastanek in potek imunskih odzivov na tuje tkivo (aloreaktivnost) ter s tem vplivale na obseg zavrnitvenih oziroma aloimunskih reakcij po presaditvi. Seveda pa največkrat temu ni tako. Ne smemo namreč pozabiti, da je alogenski imunski odziv pri človeku zaradi vpletenosti do 10% vseh limfocitov T izjemno obširen in učinkovit. Poleg tega pa šibkejši imunski mehanizmi, ki jih še dodatno oslabi obvezna imunosupresivna terapija, niso kos številnim izzivom, ki jih poleg aloreaktivnosti transplantacija povzroča. Zato pri starejših ljudeh po takšnem posegu poleg zavrnitvenih reakcij oziroma nastanka bolezni presadka zoper gostitelja, obstaja tudi zelo velika nevarnost usodnih infekcij ali pojava sekundarnih malignih obolenj.

## 3 Transplantacija ledvic umrlih nesorodnih darovalcev

Ključni dejavnik, ki odloča kateri od starostnikov bodo ostali na dializi in kateri so kandidati za presaditev ledvic, je komorbidnost. Sicer pa obstajajo številni dokazi o tem, da starost sama po sebi ne predstavlja kontraindikacije za transplantacijo ter da je takšna terapija varna in da zagotavlja približno dvakrat daljše preživetje bolnikov s presadkom, kot pa če bi se zdravili z dializo (10, 11). Višja starost ob presaditvi izrazito negativno vpliva na trajanje preživetja transplantirane ledvice. Poleg tega pa med dolgotrajnim spremljanjem starejših transplantirancev kar 40% izgub presadkov pripišejo smrti bolnikov z delujočimi presajenimi organi (11). Kljub večji stopnji umrljivosti po transplantaciji pa ima ta način zdravljenja zaradi daljšega preživetja transplantiranih bolnikov v primerjavi s tistimi na dializi ter zaradi stalnega izboljševanja uspešnosti presaditev, še vedno dovolj velike prednosti, zlasti v smislu boljše kakovosti življenja (12). Ob tem pa se porajajo predvsem etična vprašanja, ki izvirajo iz dejstva, da močno primanjkuje organov in da je včasih precej težko upravičiti njihovo uporabo za starejše bolnike, ki imajo seveda omejeno pričakovano življenjsko dobo (11). V zadnjih desetih letih so zato veliko časa posvetili preučevanju modela, v katerem poleg klasičnih zahtev glede ujemanja v krvnih skupinah, čimboljše skladnosti v tkivnih antigenih HLA (HLA-DR > -B > -A) in bolnikove alosenzibilizacije (prisotnost specifičnih protiteles anti-HLA), upoštevajo tudi starostno ujemanje med darovalcem in prejemnikom. Slednje pomeni, da naj ledvico starejšega darovalca dobi starejši prejemnik, kar naj bi bilo ugodno tako s fiziološkega kakor tudi z imunološkega stališča (3). Na tej osnovi so v okviru Eurotransplanta leta 1999 začeli s posebnim pro-

gramom ESP (Eurotransplant Senior Program), ki je zaradi dobrih rezultatov še vedno aktiven.

## 4 Transplantacija alogenskih krvotvornih matičnih celic

Zgornja starostna meja za nesorodne prostovoljne darovalce KMC je 55 let, in sicer zaradi dejstva, da je kakovost oziroma regenerativna sposobnost krvotvornih matičnih celic po tej starosti precej zmanjšana. Nasprotno pa so, v primeru sorodniške alogenske transplantacije KMC, dobrodošli tudi starejši darovalci. Tako smo pri nas uspešno opravili dve presaditvi, kjer sta bila darovalca starejša od 60 let.

Kakšen pa je vpliv starosti pri bolnikih, oziroma prejemnikih alogenskih KMC? Pri nesorodnih alogenskih presaditvah na splošno še vedno prevladuje mnenje, da starejši bolniki niso primerni kandidati za takšen poseg, saj je zaradi nesorodnosti med darovalcem in prejemnikom presadka tveganje za različne zaplete, kot so: akutna bolezen presadka zoper gostitelja (aGvHD – acute Graft versus Host Disease), ko presajene imunsko zmožne celice prepoznajo prejemnikovo tkivo kot tuje in ga zato uničujejo ter različne hude in pogosto usodne infekcije, preveliko.

Pri transplantaciji KMC uporabljajo intenzivne mieloablativne postopke priprave bolnikov, s katerimi jim s pomočjo intenzivne kemoterapije in/ali obsevanja uničijo njihov kostni mozeg ter s tem vir rakavih celic, obenem pa v prejemnikih alogenskih KMC zagotovijo imunosupresivne pogoje, ki preprečujejo zavračanje presadka. Takšna terapija, skupaj s presajenimi alogenskimi krvotvornimi matičnimi celicami predstavlja veliko tveganje za nastanek resnih post-transplantacijskih zapletov, ki so v največji meri odvisni od stopnje tkivne skladnosti med darovalcem in prejemnikom, starosti, komorbidnosti in same bolezni (4). Z razvojem nemieloablativnih protokolov, ki so bistveno manj toksični za bolnike, pa je postala presaditev alogenskih KMC dostopna tudi tistim, ki zaradi starosti ali komorbidnosti niso bili primerni kandidati zanje (4, 13). Bistvo takšnega pristopa je, da z blažjo kemoterapijo (običajno kombinacija purinskega analoga in alikilanta) ali pa z enkratno nizko dozo (200 cGy) obsevanja celotnega telesa, s predhodno uporabo fludarabina, dosežejo določeno stopnjo imunosupresije, ne uničijo pa v celoti kostnega mozga bolnika, s čimer omogočijo, da lahko pacient preživi tudi v primeru, če pride do zavrnitve presadka (4). Po infuziji alogenskih KMC nato spremljajo nastanek, obstoj in stabilnost mešanega himerizma darovalčevih in prejemnikovih krvnih celic, ki je pokazatelj prijemanja presadka, poleg tega pa naj bi omogočal tudi učinkovito uničevanje rakavih celic (GvL – Graft versus Leukemia), ki ga sprožijo in vodijo darovalčeve, pri tem pa sodelujejo tudi prejemnikove imunsko zmožne celice (14). V primeru, ko ne opazijo znakov aGvHD nato s pomočjo infuzij darovalčevih levkocitov (DLI – Donor Leukocyte Infusion) skušajo v prejemniku doseči popolno prevlado donorjevega fenotipa (4). Takšen pristop k transplantaciji pa je seveda primeren le za zdravljenje tistih vrst rakavih obolenj, ki so dojemljiva za GvL (npr. kronična mieloična levkemija, kronična limfocitna levkemija, akutna mieloična levkemija).

## 5 Zaključek

Zaradi podaljševanja življenjske dobe prihaja do sprememb tudi na področju transplantacije tkiv in organov, ki predstavlja pomemben

način zdravljenja za starostnike. Na osnovi novih dognanj, ki so posledica hitrega razvoja medicine, imunologije in drugih znanosti skušajo razviti postopke, ki bi omogočili še varnejše in uspešnejše presaditve tako pri mlajših kot pri starejših bolnikih. Poleg že obstoječih pristopov, kot sta program »stari za stare« (ledvica) ter nemieloablativno kondicioniranje bolnikov pred presaditvijo krvotvornih matičnih celic, potekajo v svetu številne raziskave za izboljšanje učinkovitosti trenutne transplantacijske dejavnosti. Tako skušajo pri presajanju alogenskih KMC ob preprečitvi nastanka življenjsko nevarne akutne bolezni presadka zoper gostitelja, zagotoviti specifične mehanizme delovanja transplantiranih celic zoper zaostale rakave celice (specifični citotoksični limfociti T in aloreaktivne naravne celice ubijalke) oziroma uporabiti adoptivni prenos imunosti (protitumorski citotoksični limfociti T, pripravljeni *in vitro*). Na področju transplantacije organov pa so veliko raziskav usmerili v preučevanje mehanizmov vzpostavljanja dolgotrajne tolerance na neskladne tkivne antigene HLA med darovalcem in prejemnikom presadka (tolerogene dendritične celice, regulatorni limfociti T). Ker so dosedanja izsledki omenjenih študij precej obetavni, lahko že v nekaj letih pričakujemo nove, klinično uporabne protokole.

## 6 Literatura

1. Vasto S, and Caruso C. Immunity & Ageing: a new journal looking at ageing from an immunological point of view. *Immunity & Ageing* 2004; 1: 1-4.
2. Troen BR. The biology of ageing. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 3-22.
3. Baid-Agrawal S, Reinke P, Schindler R et al. WCN 2003 Satellite Symposium on Kidney Transplantation in Elderly, Weimar, Germany, June 12-14, 2003. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 43-46.
4. Storb RF, Champlin R, Riddell SR et al. Non-myceloablative transplants for malignant disease. *Hematology* 2001: 375-391.
5. Walford RL. The immunologic theory of ageing. Copenhagen, Munksgaard, 1969.
6. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G et al. Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 2000; 95: 2860-2868.
7. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S. Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space. *Vaccine* 2000; 18: 1717-1720.
8. Pawelec G, Akbar A, Caruso C et al. Is immunosenescence infectious? Contribution of persistent Herpes viruses to immunosenescence and influence on human longevity. *Trends Immunol* 2004; 25: 406-410.
9. Weksler ME. Changes in the B-cell repertoire with age. *Vaccine* 2000; 18: 1624-1628.
10. Schaubel D, Desmeules M, Mao Y et al. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. *Transplantation* 1995; 60: 1389-1394.
11. Oniscu GC, Brown H and Forsythe JLR. How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 945-951.
12. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-1730.
13. Giral S, Anagnostopoulos A, Shahjahan M et al. Nonablative stem cell transplantation for older patients with acute leukemias and myelodysplastic syndromes. *Seminars in Hematology* 2002; 39: 57-62.
14. Childs R, Clave E, Contentin E et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999; 94: 3234-3241.