

TRANSPLANTATION RÉNALE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

par

D. DURAND*, N. KAMAR*, F. MARTINEZ**, D. RIBES*, L. ROSTAING*

Avant 1990, les patients âgés traités par dialyse de suppléance avaient un accès très limité à la transplantation [1]. En 1985 aux États-Unis, les malades âgés de plus de 65 ans représentaient 31 p. 100 de la cohorte des dialysés mais seulement 0,8 p. 100 des patients transplantés.

Ces données étaient expliquées par les résultats médiocres des premières expériences, caractérisées par une lourde morbi-mortalité et dans un contexte de pénurie de donneurs la priorité était donnée aux receveurs plus jeunes.

Depuis plus de 10 ans, le nombre de greffes réalisées chez les patients de plus de 60 ans augmente régulièrement : en Europe le nombre de patients dialysés de plus de 60 ans ayant bénéficié d'une transplantation était de 2,9 p. 100 en 1985, 9,9 p. 100 en 1992 et 12,5 p. 100 en 1999 [2-4]. Il existait cependant une grande disparité d'un pays à l'autre, dans les pays du Nord notamment en Norvège cette proportion était 4 fois plus forte. En France, le rapport annuel de l'établissement français des greffes [5] montre qu'en 2002, 6,6 p. 100 des greffes ont été réalisées chez des patients de plus de 65 ans.

Cette augmentation régulière est liée à plusieurs facteurs : l'amélioration rapide des résultats dans tous les cas de figure supérieurs à ceux de la dialyse, l'augmentation du pool de donneurs élargi à des sujets plus âgés et l'augmentation « rapide » de la demande.

LES BESOINS EN GREFFE AUGMENTENT RÉGULIÈREMENT DANS LES PAYS OCCIDENTAUX

Aux États-Unis et en Europe, la fréquence de l'insuffisance rénale terminale augmente progressivement. En Europe [6], l'incidence et la prévalence de l'insuffisance

* Service de Néphrologie, CHU Rangueil, Toulouse.

** Service de Néphrologie, Hôpital Saint-Louis, Paris.

rénale terminale ont augmenté de 5 fois sur une période de 10 ans, et concernaient particulièrement les sujets âgés : en 1999, 48 p. 100 des patients pris en charge pour une insuffisance rénale terminale avaient plus de 60 ans.

En France l'insuffisance rénale terminale est estimée à 120/million d'habitants et augmente de 5 p. 100 par an. Sa prévalence est de l'ordre de 700/million d'habitants avec un taux de croissance proche de 4 p. 100 [7]. Comme aux États-Unis plus de 60 p. 100 des patients pris en charge ont plus de 60 ans.

En 2002, plus de 7 500 malades étaient inscrits sur la liste d'attente de l'Établissement français des greffes, 2 637 nouveaux malades ont été inscrits pour un nombre de transplantation de 2 250. Parmi la cohorte de nouveaux inscrits, 19 p. 100 étaient âgés de 56 à 65 ans, et 6,5 p. 100 de plus de 65 ans. Cette proportion a plus que doublé sur une période de 5 ans [5].

LES RÉSULTATS DE LA GREFFE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS S'AMÉLIORENT RÉGULIÈREMENT

Une récente analyse [8] permet de réunir les données des registres américains (US RDS, UNOS, le registre canadien) et des registres européens [9-11]. Elle concerne plus de 6 000 transplantés de plus de 60 ans. La survie des patients était de 86 p. 100 à un an et 65 p. 100 à 5 ans, en moyenne pondérée. La survie du greffon était à 74 et 57 p. 100. Le rapport 2002 de l'Établissement français des greffes concerne une cohorte de 1 416 patients âgés de plus de 60 ans. Le taux de survie du greffon est à 5 ans de 72,2 p. 100. Il existe, en terme de survie à moyen terme, un gradient de 15 p. 100 entre sujet jeune et sujet de plus de 60 ans (tableau I).

L'étude des courbes de survie après avoir censuré les décès efface cette différence : après 60 ans le décès est la cause de la perte du transplant dans près de 50 p. 100 des cas. Ce taux est de 82 p. 100 au-delà de 70 ans.

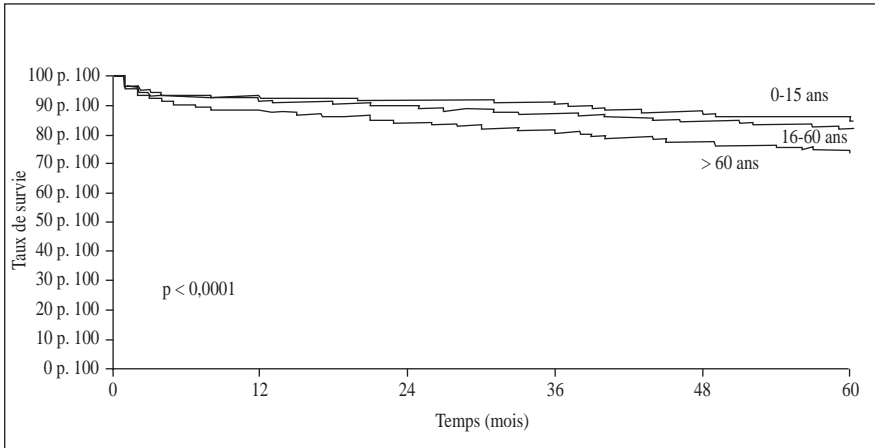
Une étude récente réalisée à partir du registre américain US RDS apporte des données complémentaires : après 8 ans, la survie des greffons, après avoir censuré les décès, est nettement inférieure chez les sujets les plus âgés au-delà de 65 ans (51 p. 100 *versus* 62) suggérant une fréquence plus importante de maladie chronique du greffon au long cours. Ce résultat est confirmé par une étude multivariée qui montre que l'âge du receveur semble être un facteur de risque indépendant pour la maladie chronique du transplant [12].

Il y a moins d'étude chez les receveurs les plus âgés, notamment au-delà de 70 ans. Dans l'étude d'Albrechtsen [13] la survie des patients et des greffons était à 5 ans de 54 et 51 p. 100. Les receveurs qui ont pu bénéficier d'une transplantation à partir de donneur vivant ont un résultat à 5 ans amélioré de près de 20 p. 100.

Les causes du décès des transplantés âgés sont essentiellement de 3 ordres : les maladies cardiovasculaires, l'infection et les cancers. Chez les patients de plus de 70 ans, les pertes du greffon sont pour plus de 80 p. 100 imputables au décès, essentiellement lié à des causes cardiovasculaires [14]. Le risque de décès lié à des infections sévères augmente de façon exponentielle avec l'âge alors que cette augmentation est linéaire chez les patients inscrits sur la liste d'attente. Ce risque est corrélé à l'intensité de l'immunodépression [15].

La fréquence des cancers est augmentée, notamment les cancers cutanés dont la fréquence dépasse 50 p. 100. La fréquence des proliférations lymphoïdes est

TABLEAU I. — SURVIE DU GREFFON RÉNAL SELON L'ÂGE DU RECEVEUR. DONNÉES ÉTABLISSMENT FRANÇAIS DES GREFFES 2002.



Âge du receveur (ans)	Effectif	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 3 ans	Taux de survie à 5 ans
0-15 ans	518	92,1 p. 100 (89,7 p. 100-94,6 p. 100)	89,7 p. 100 (86,8 p. 100-92,6 p. 100)	83,5 p. 100 (79,1 p. 100-87,9 p. 100)
16-60 ans	9 057	91,5 p. 100 (90,9 p. 100-92,1 p. 100)	86,2 p. 100 (85,4 p. 100-87 p. 100)	80,9 p. 100 (79,8 p. 100-82,1 p. 100)
> 60 ans	1 416	87,5 p. 100 (85,7 p. 100-89,4 p. 100)	80,3 p. 100 (77,9 p. 100-82,7 p. 100)	72,2 p. 100 (68,6 p. 100-75,7 p. 100)

multipliée par 4 surtout lorsque l'immunosuppression a été particulièrement importante [11].

La connaissance de ces causes de mortalité chez le sujet transplanté permet d'orienter la sélection des patients pouvant bénéficier d'une inscription sur la liste d'attente. La fréquence des pathologies associées chez les insuffisants rénaux dialysés de plus de 60 ans est élevée : dans cette tranche d'âge près de 90 p. 100 des patients présentent une pathologie supplémentaire à l'insuffisance rénale. Des antécédents de cancers solides, une pathologie infectieuse ou inflammatoire évolutive, une insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance cardiaque évoluée et un athérome polyvasculaire qu'il soit périphérique ou cérébral sont autant d'éléments de contre-indication à la greffe. L'insuffisance coronarienne n'est pas une contre-indication absolue à condition qu'elle ne soit pas associée à une altération sévère de la fonction myocardique.

Dans une série récente Doyle et coll. [16] ont pu identifier plusieurs facteurs de risque spécifique : le risque de décès les premières années est augmenté de 5 fois, en cas d'antécédent de cancer solide, de 2,9 fois en cas d'atteinte vasculaire périphérique sévère et 7,9 fois chez les fumeurs. Un âge supérieur à 70 ans est un facteur de risque supplémentaire. En l'absence de ces facteurs de risque, la survie de la cohorte de sujets de plus de 60 ans est proche de celle des patients plus jeunes.

Plusieurs centres français ont réuni depuis 12 ans leurs données, dans une base créée à Nantes, la base DIVAT (données informatisées valides en transplantation). Elle réunit actuellement plus de 5 000 transplantés. Les données recensées chez

669 transplantés de plus de 60 ans, sont réunis dans le tableau II. Elles sont comparables aux résultats rapportés dans les différents registres de la littérature, notamment en termes d'épidémiologie, de comorbidité et de survie. Lorsque les décès sont censurés, la courbe de survie rejoint celle des cohortes de patients plus jeunes. Le nombre de complications cardiovasculaires et néoplasiques est plus important et la fréquence des rejets aigus deux fois moindre que chez les sujets plus jeunes.

PEUT-ON TRANSPLANTER CHEZ DES RECEVEURS ÂGÉS DES REINS CONSIDÉRÉS COMME MARGINAUX PRÉLEVÉS CHEZ DES DONNEURS ÂGÉS ?

Le nombre de greffes pratiquées avec des organes prélevés chez des donneurs âgés augmente régulièrement : en Europe ce nombre a doublé en 5 ans. En 2002, 7 p. 100 des donneurs prélevés en France avaient plus de 65 ans. Ces organes sont essentiellement transplantés à des receveurs âgés, notamment dans les deux tiers des cas dans l'étude de Cameron [11].

TABLEAU II. — DONNÉES DE LA BASE DIVAT (2003).

Effectif :	4 962 transplantés : 1990 - 2002		
	669 > 60 ans = 13, 5 p. 100 = 11 p. 100 ; 1990		
	> 70 ans = 1 p. 100 20 p. 100 ; 2000		
Résultats	(> 60 ans-vs- < 60 ans)		
Comorbidités	Insuffisance coronaire	27 vs 5 p. 100	
	Antécédent AVC artériopathie	21 vs 3,5 p. 100	
	Antécédent néoplasie	7,6 vs 2,6 p. 100	
	Diverticulose colique	13,9 vs 2,6 p. 100	
	1 an	5 ans	10 ans
Survie patient (p. 100)	94 vs 98	86 vs 94	74 vs 90
Survie greffon	88 vs 93	76 vs 84	60 vs 71
Survie décès censurés		88 vs 88	84 vs 79
Reprise retardée fonction		35,4 vs 25,7 p. 100	
Rejet		12,8 vs 21,9 p. 100	
Complications	Cardiovasculaire × 1,5		
	Néoplasique × 2,9		
	Septicémies × 2		

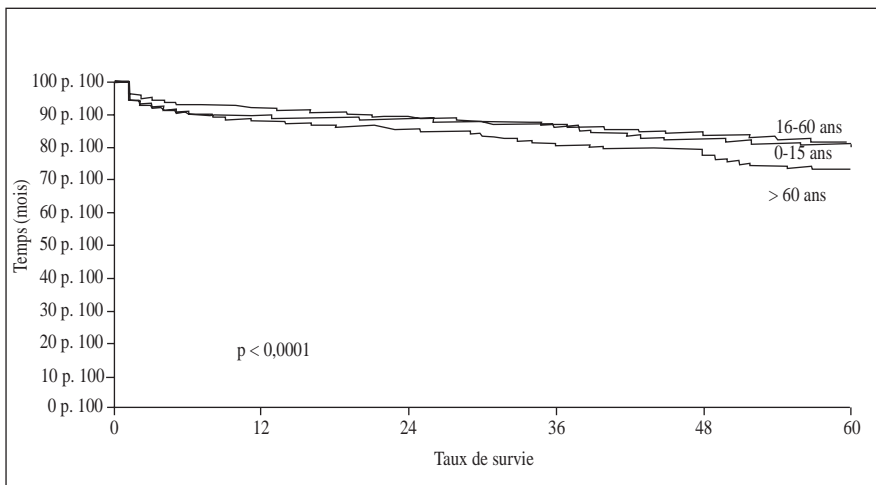
Cette stratégie s'accompagne de résultats inférieurs en termes de reprise de fonction ou de survie à court et à long terme [17]. Dans l'expérience française, lorsque le donneur a plus de 60 ans, le taux de survie du greffon est à 3 ans et 5 ans, 10 p. 100 inférieur au groupe contrôle (tableau III).

Une étude d'une cohorte de 1 269 transplantés en fonction de l'âge du donneur et du receveur précise ses résultats. À long terme, seuls les receveurs jeunes (moins de 55 ans) ayant reçu un rein de donneur âgé (plus de 55 ans) ont une survie de greffon très inférieure aux autres combinaisons donneur-receveur dont la survie est proche [18].

Une étude systématique des facteurs de risque, liés au greffon, montre par ailleurs l'importance d'autres facteurs : si l'âge à une prépondérance dans une analyse monovariée, sa signification disparaît en analyse multivariée au profit d'autres facteurs comme les antécédents d'hypertension artérielle ou les décès de causes cérébrovasculaires [19]. Ces paramètres sont essentiels à prendre en compte dans l'évaluation du donneur âgé.

Les lésions rénales liées à l'âge sont connues, caractérisées par un nombre croissant de glomérules fibreux associés à des lésions de néphroangiosclérose et de fibrose interstitielle. Une altération de la fonction rénale peut être associée sans aucune corrélation à la sévérité des lésions histologiques [20]. Il est fréquent que la filtration glomérulaire soit longtemps conservée avec cependant une réserve fonctionnelle moindre et une susceptibilité accrue aux facteurs d'environnement. C'est notamment le cas de l'ischémie prolongée, des anomalies hémodynamiques

TABLEAU III. — SURVIE DU GREFFON RÉNAL SELON L'ÂGE DU DONNEUR. DONNÉES ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DES GREFFES 2002.



Âge du receveur	Effectif	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 3 ans	Taux de survie à 5 ans
0-15 ans	610	89,4 p. 100 (86,8 p. 100-89,1 p. 100)	86,0 p. 100 (83,0 p. 100-89,1 p. 100)	79,3 p. 100 (75,0 p. 100-83,6 p. 100)
16-60 ans	9 444	91,4 p. 100 (90,8 p. 100-92,0 p. 100)	86,1 p. 100 (85,3 p. 100-86,9 p. 100)	80,7 p. 100 (79,6 p. 100-81,8 p. 100)
> 60 ans	904	88,2 p. 100 (86,0 p. 100-90,4 p. 100)	80,6 p. 100 (77,6 p. 100-83,9 p. 100)	72,7 p. 100 (68,2 p. 100-77,0 p. 100)

souvent rencontrées en cours de prélèvement, de la toxicité des anti-calcineurines et de la conséquence des accidents de rejets. Le premier épisode de rejet aigu quelle que soit sa gravité est un facteur de pronostic à long terme en cas de transplantation avec un donneur âgé, contrairement au receveur ayant reçu un transplant d'un donneur plus jeune.

Ainsi les critères d'évaluation des reins prélevés chez le donneur âgé sont difficiles à valider. Le débit de filtration glomérulaire, chez le donneur, n'est pas parfaitement corrélé avec le pronostic ultérieur, cependant une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min est considérée comme de mauvais pronostic [21]. Une évaluation histologique peut être réalisée au cours du prélèvement. Le but est d'évaluer l'importance de la glomérulosclérose, celle des lésions vasculaires et éventuellement d'une néphropathie interstitielle associée. Ainsi un pourcentage de pains à cacheter supérieur à 50 p. 100 est considéré comme un facteur péjoratif. Cependant aucun de ces critères n'est parfaitement validé à l'heure actuelle.

En dépit de ces difficultés, il semble légitime d'attribuer les greffons de donneurs âgés à des receveurs âgés. Cette stratégie s'appuie sur plusieurs arguments : l'effet délétère lié à l'âge du donneur surtout sensible à long terme, au-delà de 5 ans de greffe (*voir* tableau II). L'incidence des rejets est moins grande que chez le sujet jeune. La transplantation d'une masse néphronique diminuée pourrait être moins délétère chez un sujet âgé [21].

Au-delà des critères d'évaluation directement liés au donneur, la prise en compte de facteurs d'environnement doit être considérée avec attention, c'est notamment le cas de la durée d'ischémie froide qui est un facteur de risque indépendant [22].

Dans cette perspective, un programme d'attribution de reins de donneur de plus de 65 ans à des receveurs de plus de 65 ans, à condition que l'ischémie froide soit inférieure à 12 heures a été initiée dans 6 pays européens (*Senior Euro-transplant old for old program*). Les résultats d'une première cohorte de 200 patients ont été analysés. Le temps d'ischémie froide était en moyenne de 11 heures dans le groupe étudié, contre 19 heures dans le groupe témoin. La fréquence des reprises de fonction retardée a été réduite de 10 p. 100 et la survie fonctionnelle à un an était de 86 p. 100 contre 79 p. 100 pour le groupe témoin. Par ailleurs, la fréquence des rejets était inférieure tout en restant corrélé au degré de compatibilité entre donneur et receveur [23, 24].

Pour assurer la greffe d'une masse néphronique suffisante, certaines équipes réalisent la transplantation des deux reins d'un même donneur âgé (bigreffe). Les premières expériences américaines [25] et espagnoles donnent des résultats encourageants. Les donneurs sont sélectionnés en fonction de leur âge qui peut dépasser 80 ans et de l'évaluation de la fonction rénale complétée par une étude histologique. Ces bigreffes ont été réalisées sans augmenter le risque vital ni celui d'une perte précoce du greffon avec à court terme une fonction rénale des deux reins superposable au groupe témoin. Il est encore trop tôt pour valider cette technique qui permet par ailleurs d'utiliser des greffons que l'on aurait rejetés dans une stratégie habituelle. Une évaluation de cette technique a été récemment initiée par l'Établissement français des greffes.

Des expériences limitées de transplantation à partir de donneurs vivants ont été réalisées notamment dans les pays du Nord de l'Europe [26]. Chez des receveurs de plus de 60 ans, la survie fonctionnelle à 5 ans était de 66 p. 100 comparée à 53 p. 100 pour des transplantations réalisées avec des donneurs cadavériques. Dans

ce groupe, un tiers des donneurs vivants étaient âgés de plus de 60 ans sans conséquence sur la survie à moyen terme [27].

L'IMMUNOSUPPRESSION DOIT ÊTRE ADAPTÉE CHEZ LE RECEVEUR ÂGÉ

La réponse immune est altérée chez le sujet âgé [28]. De nombreuses données ont montré les modifications phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes T, une altération de la production des cytokines après activation lymphocytaire et une diminution fonctionnelle de l'activité macrophagique. Ces altérations sont probablement responsables d'un certain degré de déficience immunitaire, cellulaire et humorale.

Plusieurs études montrent une diminution de fréquence et de gravité des épisodes de rejet chez les sujets âgés [29, 30]. Dans une étude des registres européens [12] la fréquence des rejets aigus au cours des 6 premiers mois est nettement plus faible, 19 p. 100 *versus* 28 p. 100 pour une tranche d'âge plus jeune. À l'opposé dans la série étudiée par Palomar [31], la fréquence des épisodes de rejet était identique quel que soit l'âge du patient (44 p. 100 *versus* 41 p. 100) et il n'y avait aucune différence entre la gravité histologique de ces rejets. De façon complémentaire, De Fijter montre que l'incidence des épisodes de rejet est plus importante chez les patients ayant reçu un rein de donneur âgé avec une incidence plus importante sur le pronostic ultérieur [32].

La conduite de l'immunosuppression doit par ailleurs tenir compte d'autres facteurs déjà envisagés notamment la fréquence et la gravité des accidents infectieux corrélées à l'importance de l'immunodépression, et la susceptibilité particulière du rein de donneur âgé à la toxicité des drogues et à l'ischémie [33-35].

S'il est admis qu'il faut diminuer l'immunodépression chez le sujet âgé, aucun consensus n'existe et il n'y a pas dans la littérature d'étude spécifique suffisante pour définir une stratégie définitive [36].

Les protocoles actuels essaient d'évaluer les nouvelles molécules actuellement disponibles.

Trois études sont consacrées à l'utilisation du mycophénolate mofétil *versus* azathioprine associé à la ciclosporine et aux corticoïdes. Seule l'une d'entre elles montre une diminution de l'incidence du rejet alors que dans tous les cas, l'incidence d'accident infectieux est augmenté [37-39].

Les nouvelles molécules d'induction, notamment les anticorps monoclonaux anti-CD25, se substituent aux sérums polyclonaux habituels ; leur utilisation permet l'épargne des anti-calcineurines que l'on peut tenter d'exclure totalement, soit de les utiliser à faible dose, ou de les introduire de façon différée [40, 41].

D'autres protocoles ont évalué l'intérêt du sirolimus, notamment en cas de donneur à risque. L'association sirolimus, mycophénolate mofétil est une alternative crédible dans cette situation mais elle n'a pas été étudiée dans de grandes séries de receveurs âgés [39, 42].

La transplantation rénale est considérée comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. La survie des receveurs et leur qualité de vie sont dans tous les cas de figure supérieures au traitement par dialyse de suppléance quel que

soit l'âge du receveur. L'utilisation de donneurs âgés ne remet pas en cause ce résultat.

De nombreuses études consacrées au devenir des receveurs âgés potentiels, inscrits sur liste d'attente sont concordantes [43-46]. Elles incitent à développer de façon progressive les programmes de transplantation chez le sujet âgé.

Cependant de nombreux problèmes sont incomplètement résolus et nécessitent une évaluation complémentaire :

- peut-on mieux définir les critères d'inscription et de maintien des sujets âgés sur la liste d'attente et éventuellement élargir la cohorte des receveurs âgés potentiels ?
- comment mieux sélectionner les donneurs âgés, seule source d'expansion du pool de donneurs pour les receveurs âgés ?
- est-il possible d'améliorer les conditions du prélèvement et sa logistique pour que le temps d'ischémie soit le plus court possible ?
- peut-on optimiser l'immunosuppression grâce à la mise en œuvre de protocoles spécifiques ?
- est-il légitime de développer le programme de transplantation avec des donneurs vivants ?

BIBLIOGRAPHIE

1. EGGERS PW. Effect of transplantation on the mid-care end stage renal disease program N Engl J Med, 1988, **318**, 223-229.
2. BERTHOUX FC, JONES EH, MEHLS O et al. Transplantation Report. 1 : renal transplantation in recipient aged 60 years or older at time of grafting. The EDTA-ERA Registry European Dialysis and Transplant Association-European renal Association. Nephrol Dial Transplant, 1996, **11**, 37-40.
3. WOLFE RA, ASHBY VB, MILFORD EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med, 1999, **341**, 1725-1730.
4. ISMAIL N, HAKIM RM, HELDERMAN JH et al. Renal Replacement therapies in the elderly. Part II renal transplantation. Am J Kidney Dis, 1994, **23**, 1-15.
5. Rapport d'activité et bilan des activités de prélèvement et de greffe en France en 2002. Établissement français des greffes, Paris, 2003.
6. JAGER KJ, VAN DIJK PC, DEKKER FW et al. The epidemic of aging in renal replacement therapy : an update on elderly patients and their outcomes. Clin Nephrol, 2003, **60**, 352-360.
7. LANDAIS P. L'insuffisance rénale chronique en France. Épidémiologie de la demande de soins. Presse Med, 2002, **31**, 167-175.
8. HESTIN D. Transplantation rénale chez les patients âgés. In : Les maladies rénales chroniques chez le sujet âgé. Paris, Elsevier, 2003, 160-170.
9. ALEXANDER JW, BENETT LE, BREEN TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. A two-years analysis of transplants reported to the United Network for Organ Sharing registry. Transplantation 1994, **57**, 871-876.
10. TERASAKI PI, GJERTON DW, CECKA JM et al. Significance of the donor age effect on kidney transplants. Clin Transplant, 1997, **11**, 366-372.
11. CECKA JM, TERASAKI PI. The UNOS Scientific Renal Transplantation Registry. United Network for Organ sharing. Clin Transplant, 1994, **8**, 1-18.
12. MEIER-KRIESCHE HU, OJO AO, CIBRIK DM et al. Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. Transplantation, 2000, **70**, 306-310.
13. ALBRECHTSEN D, LEIVESTAD T, SODAL G et al. Kidney transplantation in patients older than 70 years of age. Transplant Proc, 1995, **27**, 986-988.

14. KASISKE BL. Epidemiology of cardiovascular disease after renal transplant. *Transplantation*, 2001, **72**, S5-S8.
15. MEIER-KRIESCHE HU, FRIEDMAN G, JACOBS M et al. Infectious complications in geriatric renal transplant patients : comparison of two immunosuppressive protocols. *Transplantation*, 1999, **68**, 1496-1502.
16. DOYLE SE, MATAS AJ, GILLINGHAM K et al. Predicting clinical outcome in the elderly renal transplant recipient. *Kidney Int*, 2000, **57**, 2144-2150.
17. SAUTNER T, GOTZINGER P, WAMSER P et al. Impact of donor age on graft function in 1180 consecutive kidney recipients. *Transplant Proc*, 1991, **23**, 2598-2601.
18. WAISER J, SCHREIBER M, BUDDE K et al. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**, 696-700.
19. PESSIONE F, COHEN S, DURAND D et al. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation*, 2003, **75**, 361-367.
20. FLISER D, FRANEK E, JOEST M et al. Renal function in the elderly impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int*, 1997, **51**, 1196-1204.
21. HIESSE C, PESSIONE F, COHEN S. La greffe des reins à partir de donneurs âgés. *Presse Med*, 2003, **32**, 942-951.
22. SHOSKES DA, CECKA JM. Deterious effects of delayed graft function in cadaveric transplant recipients independent of acute rejection. *Transplantation*, 1998, **66**, 1697-1701.
23. SMITS JM, PERSIJN GG, VANHOUWELINGEN HC et al. Evaluation of the eurotransplant senior program. The results of the first year. *Am J Transplant*, 2002, **2**, 664-670.
24. FRITSCHÉ L, HÖRSTRUP J, BUDDE K et al. Old-for-old kidney allocation allows successful expansion of the donor and recipient pool. *Am J Transplant*, 2003, **31**, 1434-1439.
25. LU AD, CARTER JT, WEINSTEIN RJ et al. Outcome in recipients of dual kidney transplants on analysis of the dual registry patients. *Transplantation*, 2000, **69**, 281-285.
26. KERR SR, GILLINGHAM KJ, JOHNSON EM et al. Living donors > 55 years : to use or not to use. *Transplantation*, 1999, **67**, 999-1004.
27. LANGLE F, SAUTNER T, GRUNBERGER T et al. Impact of donor age on graft function in living-related kidney transplantation. *Transplant Proc*, 1992, **24**, 2725-2727.
28. WICK G, GRUBECK-LOEBENSTEIN B. The aging immune system : primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Geront*, 1997, **32**, 401-413.
29. MORRIS PJ, JOHNSON RJ, FUGGLE SV et al. Analysis of factors that affect outcome or primary cadaveric renal transplantation in the UK HLA task force of the Kidney advisory group of the United Kingdom Transplant support service authority (UKTSSA). *Lancet*, 1999, **354**, 1147-1152.
30. CANTAROVICH D, GIRAL-CLASSE M, LE SANT JN et al. Renal transplantation from cadaver donors over 60 years old. *Clin Transplant*, 1994, 237-242.
31. PALOMAR R, RUIZ JC, ZUBIMENDI JA et al. Acute rejection elderly recipient : influence of age in the outcome of kidney transplantation. *Int Urol Nephrol*, 2002, **33**, 145-148.
32. DE FUTER JW, MALLAT MJ, DOXIADIS II et al. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 1538-1546.
33. MEIER-KRIESCHE HU, OJO AO, HANSON JA et al. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int*, 2001, **59**, 1539-1543.
34. DONNELLY P, VEITCH P, BELL P et al. Donor-recipient age difference-an independent risk factor in cyclosporin-treated renal transplant recipients. *Transplant Int*, 1991, **4**, 88-91.
35. PIRSCH JD, D'ALESSANDRO AM, SOLLINGER HW et al. The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplant recipients. *Transplantation*, 1992, **53**, 55-59.
36. MEIER-KRIESCHE HU, KAPLAN B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients. *Drugs and aging*, 2001, **18**, 751-759.
37. JOHNSON DW, NICOL JD, PURDIE DM et al. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*, 2002, **73**, 1158-1163.
38. SURESHKUMAR KK, MGHIEEM DD. Use of mycophenolate mofetil in immunosuppressive protocols in elderly renal transplant recipients. *Transplantation*, 2003, **76**, 441-442.

39. PESCOVITZ MD, GOVANI M. Sirolimus and mycophenolate mofetil for calcineurin free immunosuppression in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 2001, **38**, S16-S21.
40. GRINYO JM, GIL-VERNET S, SERON D et al. Primary immunosuppression with mycophenolate mofetil and antithymocyte globulin for kidney transplant recipients of a suboptimal graft. *Nephrol Dial Transp*, 1998, **13**, 2601-2604.
41. VINCENTI F, RAMOS E, BRATTSTROM C et al. Multicenter trial exploring calcineurin inhibitor avoidance in renal transplantation. *Transplantation*, 2001, **71**, 1282-1287.
42. FLECHNER SM, GOLJARB D, MODLIN CS et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation*, 2002, **74**, 1070-1076.
43. ROODNAT JL, ZIETSE R, MULDER PG et al. The vanishing importance of age in renal transplantation. *Transplantation*, 1999, **67**, 576-580.
44. SHAUBEL D, DESMEULES M, MAO Y et al. Survival experience among elderly end-stage renal disease patients. *Transplantation*, 1995, **60**, 1389-1394.
45. RABBAT GR, THORPE KE, RUSSEL D et al. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 917-922.
46. JASSAL SV, KRAHN MD, NAGLIE G et al. Kidney transplantation in the elderly : a decision analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 187-196.