

Imunosupresivni lijekovi u bolesnika s bubrežnim presatkom (presječno istraživanje)

Adamčević, Silvia

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:149888>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Silvia Adamčević

**IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM
PRESATKOM (PRESJEČNO
ISTRAŽIVANJE)**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Silvia Adamčević

**IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM
PRESATKOM (PRESJEČNO
ISTRAŽIVANJE)**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren pri Zavodu za nefrologiju Klinike za internu medicinu u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Mentor rada: izv. prof. prim. dr. sc. Lada Zibar, dr. med.

Rad ima 45 stranica i 10 tablica.

PREDGOVOR RADU

Iskrenu i veliku zahvalu želim izraziti svojoj mentorici, prof. prim. dr. sc. Ladi Zibar, dr. med., na pomoći, susretljivosti, savjetima i strpljenju tijekom izrade ovoga rada.

Jednako tako, veliko i neizmjereno hvala mojim roditeljima, bratu i svim članovima moje obitelji, na pruženoj podršci i ljubavi, ali najviše na razumijevanju i strpljenju koje su imali za mene tijekom svih ovih godina studiranja.

Hvala mojim prijateljima, bez kojih danas ne bih bila to što jesam, niti tu gdje jesam. Bili ste mi podrška i utjeha, navijači i motivacija.

Hvala profesorima, asistentima i svim djelatnicima fakulteta, koji su mi prenijeli potrebna znanja i vještine te pomogli na mojem akademskom putu.

Sadržaj

1.	UVOD	1
1.1	Kronična bubrežna bolest	1
1.2	Nadomještanje bubrežne funkcije.....	1
1.2.1	Indikacije za transplantaciju	2
1.2.2	Kontraindikacije za transplantaciju	2
1.3	Imunosupresivni lijekovi	2
1.3.1	Kalcineurinski inhibitori	3
1.3.2	Antiproliferacijski lijekovi (antimetaboliti)	3
1.3.3	Kortikosteroidi	4
1.3.4	Inhibitori proliferacijskih signala	4
1.4	Popratni pobol i komplikacije IS terapije u bolesnika s bubrežnim presatkom	4
1.4.1	Srčanožilne bolesti	4
1.4.2	Infekcije.....	5
1.4.3	Zloćudne bolesti	5
1.4.4	Poslijetransplantacijska šećerna bolest.....	5
1.4.5	Poremećaji koštanog metabolizma.....	6
1.4.6	Hematološki poremećaji.....	6
1.5	Imunosupresivno liječenje nakon transplantacije.....	7
1.5.1	Razvoj imunosupresivnog liječenja.....	7
1.5.2	Suvremene smjernice	8
2.	HIPOTEZA	11
3.	CILJEVI	12
4.	ISPITANICI I POSTUPCI	13
4.1	Ustroj istraživanja.....	13

4.2	Bolesnici	13
4.3	Postupci	13
4.4	Statistički postupci.....	13
5.	REZULTATI.....	14
6.	RASPRAVA.....	30
7.	ZAKLJUČAK	35
8.	SAŽETAK.....	36
9.	SUMMARY	37
10.	LITERATURA.....	38
11.	ŽIVOTOPIS	44

POPIS KRATICA

KBB – kronična bubrežna bolest

GF – glomerulska filtracija ESRD – završni stupanj kronične bubrežne bolesti (od eng. *end-stage renal disease*)

NBF – nadomještanje bubrežne funkcije

AVF – arterijskovenska fistula

HD – hemodijaliza

PD – peritonejska dijaliza

TX – presađivanje (od eng. *transplantation*)

NODAT – novootkriveni dijabetes nakon TX-a (od eng. *new-onset diabetes after transplantation*)

IL2-RA – protutijelo na receptor za interleukin-2 (od eng. *interleukin-2 receptor antibody*)

ALG – antilimfocitni globulin

ATG – antitimocitni globulin

CNI – kalcineurinski inhibitori

CSA – ciklosporin A

TAK – takrolimus

MMF – mikofenolat mofetil

AZA – azatioprin

mTORi – mTOR inhibitori (od eng. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, inhibitori proliferacijskih signala)

CMV – citomegalovirus

BKV – virus BK (od BK virus; BK su inicijali bolesnika u kojega je prvi put opisan; vrsta polyoma virusa)

HSV – virus herpes simplex (od eng. *herpes simplex virus*)

HZV – virus varicella zoster (od eng. *herpes zoster virus*)

EBV – virus Epstein-Barr (od eng. *Epstein-Barr virus*)

HCV – virus hepatitisa C (od eng. *hepatitis C virus*)

PTA – poslijetransplantacijska anemija

KBCO – Klinički bolnički centar Osijek

FDA – Federal Drug Agency

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

ERBP – European Renal Best Practice

1. UVOD

1.1 Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) definira se kao oštećenje bubrega ili smanjenje stope glomerulske filtracije (GF) na manje od 60 ml/min/1,73 m² tjelesne površine tijekom najmanje 3 mjeseca. Najčešći su uzroci KBB-a šećerna bolest (tip II) i arterijska hipertenzija, a slijede ih kronični glomerulonefritisi, pijelonefritisi i intersticijski nefritisi te autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (1). Simptomi KBB-a nespecifični su i suptilni, osobito u onih bolesnika u kojih bolest dugo i sporo napreduje. Većina bolesnika nema simptoma sve dok vrijednosti GF-a ne padnu ispod 20 ml/min/1,73 m² tjelesne površine. S obzirom na vrijednosti GF-a, KBB se dijeli na pet stupnjeva. Prva tri stupnja predstavljaju blago do umjereno smanjenje GF-a te najčešće nezapaženo napreduju prema završnom stupnju (ESRD, od eng. *end stage renal disease*). U četvrtom stupnju potrebno je bolesnika pripremiti za nadomještanje bubrežne funkcije (NBF) kreiranjem krvožilnog pristupa, arterijskovenske fistule (AVF) za potrebe provođenja hemodijalize (HD) ili uvođenjem peritonejskog katetera za peritonejsku dijalizu (PD). Tijekom ili nakon pripreme za potrebe provođenja dijalize, potrebno je procijeniti je li bolesnik potencijalan kandidat za bubrežno presađivanje (transplantaciju, eng. *transplantation*, TX), kako bi u petom, završnom stupnju (ESRD), mogli primijeniti odabrani terapijski postupak (1 – 3).

1.2 Nadomještanje bubrežne funkcije

Metode NBF-a koje se danas koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi su dijaliza i TX. HD omogućuje pročišćavanje krvi od štetnih, razgradnih metaboličkih proizvoda izvantjelesnom cirkulacijom. Kroz prethodno kreiran AVF, krv se pročišćava korištenjem posebnih filtera (dijalizatora) u uređaju za HD. Za vrijeme i nakon postupka HD-a mogu se javiti brojne komplikacije. Najčešće se javlja hipotenzija, zatim grčevi, mučnina, povraćanje, glavobolja, znojenje i hipoglikemija. PD je postupak u kojem se kao polupropusna membrana koristi potrbušnica. Bolesnik mora biti voljan i sposoban samostalno provoditi postupak PD-a (1, 2). TX je najpoželjniji postupak liječenja bolesnika s ESRD-om (4 – 6). Uspješno izveden TX poboljšava životnu kakvoću i smanjuje rizik od smrti bolesnika s ESRD-om, u usporedbi s bolesnicima liječenima dijalizom (7, 8). TX se može učiniti sa živog ili mrtvog darovatelja. Poželjnije je bolesniku transplantirati bubreg živog darovatelja i prije početka liječenja dijalizom (preemptivni TX) (2, 9). Transplantirani bolesnici moraju se često i redovito kontrolirati jer su podvrgnuti složenoj i doživotnoj imunosupresivnoj (IS) terapiji, koja ih čini

podložnijima infekcijama, kao i razvoju zloćudnih i srčanožilnih bolesti. Uz to, većina ovih bolesnika ima i druge pridružene bolesti, koje mogu biti uzrok ili posljedica osnovne bubrežne bolesti (6, 10, 11). Mnogi bolesnici s bubrežnim presatkom razviju poslijetransplantacijsku šećernu bolest (NODAT, prema eng. *new-onset diabetes after transplantation*) (6). Iz navedenih je razloga potrebno pratiti krvne koncentracije pojedinih IS lijekova te ispitivati subjektivno stanje bolesnika kako bi se dobili podatci o mogućim nuspojavama i komplikacijama terapije (6, 12).

1.2.1 Indikacije za transplantaciju

Koristi od TX-a mogu imati bolesnici koji imaju progresivnu, ireverzibilnu bubrežnu bolest, zatim oni koji nemaju aktivne zloćudne bolesti ili infekcije te teške sustavne bolesti koje bi otežale rehabilitaciju. Sukladno tome, TX je dobar izbor liječenja završnih stupnjeva KBB-a u onih bolesnika u kojih je očekivano preživljenje nakon TX-a 5 godina ili više. Kako bi TX bio uspješan, potrebno je i da bolesnik ima prikladnu podršku i pomoć obitelji i drugih bliskih osoba, ili socijalnog sustava. Uza sve navedeno, najvažnije je da je sam bolesnik voljan i sposoban surađivati s liječnikom po pitanju redovitog uzimanja propisane terapije i redovitih kontrolnih pregleda te individualnih promjena načina života koje većina bolesnika mora uvesti, kako bi funkcija bubrežnog presatka ostala što dulje zadovoljavajuća (4, 13).

1.2.2 Kontraindikacije za transplantaciju

Apsolutne kontraindikacije za postupak bubrežnoga TX-a su aktivna zloćudna bolest i sustavna infekcija, a relativne teški oblici dišnih, srčanih te perifernih žilnih bolesti, zatim postojeća jetrena ciroza, teški kognitivni poremećaji, aktivna ovisnost o alkoholu i/ili drugim sredstvima ovisnosti i nesuradljivost bolesnika (4, 13).

1.3 Imunosupresivni lijekovi

IS lijekovi čine osnovu liječenja bolesnika s bubrežnim presatkom. Omogućuju dugotrajnu funkciju bubrežnog presatka, suprimirajući imunosni odgovor primatelja, no kao i svaka terapija, sa sobom nose rizik razvoja nuspojava i komplikacija. IS terapija bolesnika s bubrežnim presatkom sastoji se od indukcijske terapije i terapije održavanja. U indukciji imunosupresije koriste se antilimfocitni i antitimocitni globulini ili protutijela na receptor za interleukin-2 (IL2-RA, prema eng. *interleukin 2 receptor antibody*), najčešće prije samog TX-a, kako bi se spriječilo akutno odbacivanje presatka i omogućila primjena manjih doza drugih imunosupresiva u terapiji održavanja (6, 12). Ovakva praksa pokazala se učinkovitom u metaanalizi 30 randomiziranih kliničkih istraživanja 2004. godine, gdje se pokazalo da primjena IL2-RA u indukciji imunosupresije značajno smanjuje rizik akutnog odbacivanja i

gubitka presatka, u usporedbi sa skupinama bolesnika koji nisu primali ovu terapiju ili su primali placebo (14). Lijekovi koji se koriste u terapiji održavanja su kalcineurinski inhibitori, CNI (prema eng. *calcineurin inhibitors*), takrolimus (TAK) i ciklosporin A (CSA), zatim antimetaboliti (mikofenolat i azatioprin, AZA) i kortikosteroidi te noviji, inhibitori proliferacijskih signala – mTORi, prema engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors* (sirolimus i everolimus) (6, 12).

1.3.1 Kalcineurinski inhibitori

CNI koji se koriste u TX-u su TAK i CSA. Iako kemijski nesrodni (TAK je makrolidni, a CSA peptidni antibiotik), imaju sličan mehanizam djelovanja. Oba se lijeka vežu za citoplazmatske peptidil-prolil izomeraze (CSA za ciklofilin, a TAK za imunofilin) čime inhibiraju citoplazmatsku fosfatazu kalcineurin, nužnu u aktivaciji transkripcijskih čimbenika potrebnih za aktivaciju limfocita T. Mogu se primijeniti oralno ili intravenski i oba se metaboliziraju posredovanjem P450 enzima u jetri, zbog čega ulaze u brojne interakcije s drugim lijekovima i potrebno je pratiti njihove koncentracije (15). Koriste se kao imunosupresivi u presađivanju solidnih organa i matičnih stanica, ali i za liječenje nekih autoimunih bolesti. Zajednički neželjeni štetni i toksični učinci ovih lijekova su nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hiperglikemija, hipertenzija i hiperkalijemija, dok su kod primjene CSA mogući još hirzutizam i hepatotoksičnost, a kod primjene TAK-a probavne smetnje i alopecija (6, 15).

1.3.2 Antiproliferacijski lijekovi (antimetaboliti)

Mikofenolat mofetil (MMF) polusintetski je derivat mikofenolične kiseline izolirane iz plijesni *Penicillium glaucus*. *In vitro* inhibira odgovor limfocita T i B stimuliranih antigenom, vjerojatno inhibicijom *de novo* sinteze purina. U organizmu učinak postiže metaboliziranjem do mikofenolične kiseline, nakon oralne ili intravenske primjene (15, 16). Rabi se kao imunosupresiv u kombinaciji s CNI i/ili kortikosteroidima ili kao zamjena za CNI, u slučaju nepodnošenja i toksičnosti istih (12, 15). Također, moguće su farmakokinetičke interakcije s drugim lijekovima pa se često prate koncentracije mikofenolata. Najčešći neželjeni štetni i toksični učinci mikofenolata su probavne teškoće, glavobolja, hipertenzija i reverzibilna mijelosupresija (15). AZA je predlijek merkaptopurina, antimetabolit iz skupine citotoksičnih lijekova. Interferira s metabolizmom purina i sintezom nukleinskih kiselina, potrebnih za proliferaciju limfocita nakon stimulacije antigenom. Koristi se za očuvanje funkcije bubrežnog presatka i u raznim autoimunim stanjima. Najvažniji štetni učinak AZA je supresija koštane

srži (obično leukopenija) te pri višim dozama vrućica, kožni osipi, mučnina, povraćanje i proljev (15 – 17).

1.3.3 Kortikosteroidi

Prednizon je najčešće korišten glukokortikoid u imunosupresiji nakon bubrežnog TX-a. U indukciji se može koristiti u visokim dozama zajedno s antilimfocitnim agensima. Djeluje tako da smanjuje izražaj antigena presatka, odgađa revaskularizaciju, inhibira senzitivaciju citotoksičnih limfocita T i stvaranje protutijela. Primjenjuje se oralno, osim u prvim danima nakon TX-a (15, 16). Neželjeni štetni učinci očituju se jatrogenim Cushingovim sindromom te razvojem šećerne bolesti i osteoporoze. Moguća je pojava peptičnih ulkusa, bakterijskih i gljivičnih infekcija, glaukoma, hipomanije ili akutne psihoze (10, 15).

1.3.4 Inhibitori proliferacijskih signala

Inhibitori proliferacijskih signala, sirolimus i everolimus, predstavnici su nove generacije IS lijekova. Nazivaju se još i mTOR. Vežu se za cirkulirajući imunofilin. Novonastali kompleks blokira mTOR, koji je ključan dio unutarstaničnog signalizacijskog puta koji sudjeluje u procesima staničnog rasta i proliferacije. Ova blokada inhibira proliferaciju limfocita-T potaknutu interleukinima. Oba lijeka mogu inhibirati i proliferaciju limfocita-B. Oba se lijeka u organizmu metaboliziraju posredovanjem P450 enzima, stoga je potrebno pratiti njihove koncentracije i paziti na moguće interakcije s drugim lijekovima (15). Štetni učinci i toksičnost uključuju tešku mijelosupresiju, hepatotoksičnost, proljev, hipertrigliceridemiju, plućni edem, hipertenziju i glavobolju. Treba ih izbjegavati u bolesnika s proteinurijom te isključiti iz terapije ako se proteinurija javi za vrijeme liječenja mTORi-ma. S obzirom na to da nisu nefrotoksični, smatra se da bi ih trebalo sve više primjenjivati u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju, umjesto CNI ili uz njihove manje doze (6, 15, 16, 18).

1.4 Popratni pobol i komplikacije IS terapije u bolesnika s bubrežnim presatkom

1.4.1 Srčanožilne bolesti

Srčanožilne bolesti najčešći su uzrok smrti i gubitka funkcije presatka u transplantiranih bolesnika. Prema istraživanjima iz 1997. i 2000. godine, 50 – 60 % smrti poslije TX-a pripisivano je srčanožilnim bolestima. Razlog tome vjerojatno su i dijabetogeni i aterogeni učinci IS lijekova (19, 20). Hipertenzija je izrazito učestala u bolesnika s bubrežnim presatkom, prema istraživanjima u 50 – 80 % slučajeva (21, 22). Dislipidemija se često nalazi u bolesnika s bubrežnim presatkom i značajno povećava rizik za razvoj novih ili pogoršanje postojećih srčanožilnih smetnji te skraćuje preživljenje presatka. Novonastala dislipidemija ili pogoršanje

postojeće povezane su s terapijom koja uključuje sirolimus, CNI (posebno CSA) te glukokortikoide (23, 24).

1.4.2 Infekcije

Infekcije su čest uzrok smrti bolesnika s bubrežnim presatkom (25). Najučestalije su u prva tri mjeseca nakon TX-a, kada je IS najizraženija zbog djelovanja primijenjene induktivne terapije. Međutim, rizik od infekcija ostaje povišen sve dok je bolesnik na IS terapiji. Najčešće uobičajene infekcije u populaciji bolesnika s bubrežnim presatkom su, kao i u općoj populaciji, infekcije gornjeg dišnoga te mokraćnog sustava. S obzirom na to da je u bolesnika s bubrežnim presatkom imunosni sustav trajno suprimiran, skloniji su oportunističkim infekcijama, u usporedbi s općom populacijom (26, 27). Najznačajniji uzročnici oportunističkih infekcija u ovoj populaciji bolesnika su citomegalovirus (CMV), poliomavirus (i to virus BK, BKV), *Lysteria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, virusi hepatitisa B i C, HSV, HZV, EBV te *Mycobacterium tuberculosis* (12, 26, 28, 27).

1.4.3 Zloćudne bolesti

Transplantirani su bolesnici izloženi i do tri puta većem riziku za razvoj zloćudne bolesti u usporedbi s općom populacijom, kako pokazuju dva istraživanja rađena u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) (N = 35765) i Australiji (N = 10180) (11, 29). U australskom istraživanju iz 2012. godine od 10180 bolesnika uključenih u ispitivanje, 1236 bolesnika (12,1 %) razvilo je zloćudnu bolest (29). Prema američkom istraživanju iz 2004. godine, koje je uključivalo populaciju od 35765 transplantiranih bolesnika, kojima je prvi i jedini TX učinjen u razdoblju od 1995. do 2001. godine, rizik je bio dvostruko veći za pojavu karcinoma učestalih i u općoj populaciji, peterostruko veći za pojavu melanoma, leukemija, cervikalnih i vulvovaginalnih promjena te trostruko veći za pojavu malignoma testisa i mjehura. U navedenom je istraživanju rizik za pojavu karcinoma bubrega, u usporedbi s općom populacijom, bio 15 puta veći. No najznačajniji je podatak o dvadeset puta većem riziku za razvoj Kaposijevog sarkoma, non-Hodgkinovog limfoma i nemelanomskih zloćudnih kožnih promjena, osobito na licu i usnama (11).

1.4.4 Poslijetransplantacijska šećerna bolest

Novonastalu šećernu bolest nakon TX-a, ili NODAT (od eng. *new onset diabetes after transplantation*), razviju mnogi bolesnici s bubrežnim presatkom. Uzrok tome može se pronaći u činjenici da novi bubreg metabolizira i izlučuje inzulin iz organizma brže nego što je to radio stari bubreg. Isto tako, novi bubreg ima glukoneogeno, a IS lijekovi dijabetogeno djelovanje. Osobito su značajni glukokortikoidi, CNI te mTORi. Preegzistirajući predisponirajući

čimbenici za razvoj NODAT-a su starija životna dob, pretilost, pozitivna obiteljska anamneza na šećernu bolest ili gestacijski dijabetes te infekcija virusom hepatitisa C (HCV, prema eng. *hepatitis C virus*). NODAT se najčešće razvija u prvih nekoliko mjeseci nakon TX-a. Transplantiranim bi se bolesnicima trebalo redovito kontrolirati glikemiju kako bi se na vrijeme i redovito kontrolirala i regulirala promjenama načina života i po potrebi hipoglikemičnim lijekovima (10, 30, 31).

1.4.5 Poremećaji koštanog metabolizma

Poremećaji koštanog metabolizma uobičajeni su u populaciji transplantiranih bolesnika. Čimbenici koji pogoduju nastanku ovih poremećaja su prijetransplantacijska bubrežna osteodistrofija, primjena glukokortikoida i CNI, perzistirajući hiperparatireoidizam i manjak kalcija i vitamina D. Perzistirajući hiperparatireoidizam javlja se u do 50 % transplantiranih bolesnika, a povezan je s povećanom smrtnošću i smanjenom stopom preživljenja presatka (12).

1.4.6 Hematološki poremećaji

Hematološki poremećaji koji se javljaju kao komplikacije IS terapije u transplantiranih bolesnika su leukopenija, anemija, eritrocitoza, trombocitopenija. Leukopenija se može javiti kao limfocitopenija ili neutropenija, ali i kombinirana. Otprilike 20 – 60 % bolesnika ima barem jednu epizodu leukopenije unutar prve godine od TX-a (32). Antilimfocitni lijekovi, antimetaboliti, CNI, antivirusni lijekovi i kotrimoksazol mogu uzrokovati leukopeniju. Isto tako, različite virusne bolesti, poput CMV-a i virusa influence, mogu biti uzrok poslijetransplantacijske leukopenije (26).

Poslijetransplantacijska anemija (PTA) označava vrijednosti hemoglobina manje od 110 g/l i javlja u 30 – 40 % transplantiranih bolesnika (33, 34). Prema istraživanju provedenom 2012. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO), prevalencija PTA među transplantiranim bolesnicima u prvih 6 mjeseci od TX-a iznosila je 28,85 % (35). PTA se obično korigira u prvih 6 do 12 mjeseci nakon TX-a. Perzistira u bolesnika s nedostatkom željeza i onih sa smanjenom funkcijom presatka. Može se ponovo pojaviti u kasnijem poslijetransplantacijskom razdoblju zbog infekcija, antivirusnih lijekova, smanjenja funkcije presatka i IS terapije (6, 36).

Poslijetransplantacijska eritrocitoza definira se kao povišene vrijednosti hemoglobina (> 17 g/dl) i hematokrita (> 51 %) koje perzistiraju dulje od šest mjeseci. Razvija se u do 22 % bolesnika, unutar 8 do 24 mjeseca nakon TX-a (6).

Trombocitopenija se često nalazi tijekom prve godine nakon TX-a, osobito unutar prva tri mjeseca. Uzroci uključuju indukcijsku terapiju zečjim antitimocitnim globulinom, primjenu antimetabolita i CNI-a te viruse i antivirusne lijekove (6, 37).

1.5 Imunosupresivno liječenje nakon transplantacije

1.5.1 Razvoj imunosupresivnog liječenja

Suvremene smjernice za IS liječenje kakve imamo danas, ali i IS terapiju uopće, vuku korijene u davnu 1932. godinu kada je Frank Mann uočio da postoji inkompatibilnost između tkiva darovatelja i primatelja te izjavio: „...uspjeh TX-a bolesnog organa zdravim, čeka na otkriće onih bioloških čimbenika koji sprječavaju preživljenje tkiva pojedinca kada se ono transplantira u tijelo drugog pojedinca, kao i na razvoj postupaka za suprimiranjem aktivnosti tih čimbenika.“ (38). Nakon toga, 1950. godine u Bostonu, David Hume učinio je prvu bubrežnu TX bez imunosupresije (39). Godine 1951. u Velikoj Britaniji, *sir* Peter Medawar ispituje kortikosteroide kao IS terapiju u očuvanju preživljenja presatka (40, 41). Samo godinu dana kasnije sintetiziran je imunosupresiv 6-merkaptopurin (41). Godine 1954. Joseph Murray izveo je prvi bubrežni TX između jednojajčanih blizanaca, a bolesnik je preživio 8 godina nakon TX-a. Umro je od zatajenja funkcije presatka zbog povrata osnovne bolesti (42). Godine 1959. učinjen je prvi uspješan TX između neidentične braće u SAD-u (Boston) (43). U Europi (Pariz) je u siječnju 1960. godine izveden prvi uspješan TX sa živoga, srodnog darovatelja (44). Godine 1962. Calne i Murray uvode AZA (Imuran) u IS terapiju bolesnika s bubrežnim presatkom, a 1963. Starzl ga kombinira s kortikosteroidom te tako postavlja osnove današnje kombinirane IS terapije (45 – 47). Starzl 1966. godine prvi puta koristi antilimfocitni serum u svojih transplantiranih bolesnika (48). Jean Borel 1972. godine identificirao je IS svojstva ciklosporina izolirana iz gljive *Beauveria nivea*, (Basel, Švicarska), a 1980. godine prvi je puta sintetizirana molekula CSA, također u Švicarskoj (48, 40). Godine 1979. Starzl ponovno eksperimentalno kombinira kortikosteroid s novootkrivenim CSA-om i još jednom postiže veliki uspjeh u očuvanju funkcije presatka, ne samo bubrežnoga, već i drugih solidnih organa (50, 51). Federal Drug Agency (FDA) je 1981. godine odobrila upotrebu CSA, kao najboljeg do tada poznatog IS lijeka, za bolesnike s bubrežnim presatkom. Nedugo nakon toga, 1986. godine u Japanu, prvi je puta primijenjen TAK te ubrzo zamijenio CSA kao osnovu IS režima u liječenju bolesnika s bubrežnim presatkom (40, 41). FDA je 1994. godine odobrila TAK i CSA u obliku mikroemulzije te od tada čine osnovu IS režima bolesnika s bubrežnim presatkom. Najnovije lijekove koji se koriste u poslijetransplantacijskoj imunosupresiji, sirolimus i everolimus, FDA je odobrila 2003. godine.

1.5.2 Suvremene smjernice

Prema smjernicama radne skupine *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) iz 2009. godine, preporučena je indukcija imunosupresije prije ili za vrijeme postupka TX-a. U indukciji se preporučuje koristiti biološke lijekove. Preporučeno je da prva linija budu IL2-RA, a druga linija, za bolesnike povećanog imunskog rizika, antilimfocitni serum (12). Pokazalo se da indukcija imunosupresije IL2-RA-ima smanjuje rizik akutnog odbacivanja i pozitivno utječe na dugotrajno preživljenje presatka (12). S druge strane, europska radna skupina ERBP (European Renal Best Practice) u svojoj reviziji KDIGO smjernica 2011. godine, opisuje rezultate retrospektivnog istraživanja u SAD-u, koje je ispitalo 28686 bolesnika transplantiranih između 2000. i 2008. godine, liječenih TAK-om i MMF-om, s i bez induksijske terapije (52, 53). U usporedbi dviju skupina, pokazano je da je stopa akutnog odbacivanja marginalno manja u skupini koja je primila induksijsku terapiju, dok su stope preživljenja 1, 3 i 5 godina poslije TX-a identične u obje skupine bolesnika (53). Iz navedenog razloga, ERBP predlaže da se indukcija ne preporučuje svim bolesnicima koji se podvrgavaju TX-u, primjerice starijim dobnim skupinama (52). U usporedbi IL2-RA i antitimocitnog globulina (ATG), kao induksijske terapije, u metaanalizi 16 randomiziranih kliničkih ispitivanja ATG se pokazao marginalno boljim u smanjenju stope akutnog odbacivanja, no uzrokovao je 75 % veću vjerojatnost razvoja zloćudne bolesti, kao i 32 % veću vjerojatnost infekcije CMV-om. Isto tako, bolesnici liječeni ATG-om iskusili su više nuspojava, nego oni liječeni IL2-RA-om (14). Za inicijalno održavanje imunosupresije preporučena je kombinacija koja uključuje kalcineurinski inhibitor i antiproliferativni lijek, s ili bez kortikosteroida. Predloženo je da CNI bude TAK (12). Metaanaliza randomiziranih kliničkih istraživanja pokazala je niže stope reakcija akutnog odbacivanja i bolje preživljenje presatka u bolesnika koji uzimaju TAK kao terapiju, u usporedbi s onima koji uzimaju CSA. Ista analiza pokazala je kako manje doze TAK-a povećavaju vjerojatnost za akutno odbacivanje presatka, dok veće doze povećavaju rizik za razvoj NODAT-a (31). Veliko multicentrično ispitivanje, tzv. *Symphony study*, kojim je obuhvaćeno 1645 *de novo* transplantiranih bolesnika, pokazalo je bolju funkciju grafta, bolju prevenciju akutnog odbacivanja (12,3 %) i bolje preživljenje grafta (96,4 %) nakon proteklih 12 mjeseci od TX-a, u skupini bolesnika koja je primila indukciju IL2-RA-om i bila na niskim dozama TAK-a. Ova je skupina uspoređivana sa skupinama bolesnika koji su primali niske doze CSA s indukcijom, niske doze sirolimusa s indukcijom te standardne doze CSA, bez indukcije. Bolesnici su u svim skupinama uzimali i MMF te kortikosteroide (18, 55). Primjena CNI u održavanju imunosupresije, bio to TAK ili CSA, preporučuje se prije ili za vrijeme TX-a, umjesto nakon TX-a, jer raste vjerojatnost akutnog odbacivanja presatka (12). KDIGO

smjernice preporučuju da mikofenolat bude antiproliferativni lijek izbora, što su prihvatili i europski stručnjaci (12, 52). U bolesnika koji nemaju povećan imunosti rizik i primili su induktivnu terapiju, predlaže se prestanak primjene kortikosteroida tijekom prvog poslijetransplantacijskog tjedna (12). Europski stručnjaci smatraju da ne postoji jasna opasnost od ukidanja kortikosteroida iz terapijskog režima iza prvog poslijetransplantacijskog tjedna, u onih bolesnika koji uzimaju još i TAK i mikofenolat (51, 55). Ukoliko se planira primjena mTOR inhibitora, preporučeno je čekati do uspostave funkcije grafta i cijeljenja poslijeoperacijskih ožiljaka (12). Ako nije bilo akutnog odbacivanja presatka, kao dugotrajna terapija održavanja preporučuje se doze uvedenih imunosupresiva smanjiti na najmanje planirane doze do vremena od 2 do 4 mjeseca nakon TX-a. Preporučeno je nastaviti primjenu CNI, radije nego njihovo ukidanje. Ako se prednizon koristi i nakon prvog poslijetransplantacijskog tjedna, bolje je nastaviti terapiju, nego ga povući (12).

Ukoliko se u bolesnika razvije NODAT, potrebno je razmotriti smanjenje doza lijekova za koje se zna da imaju dijabetogeno djelovanje (svi osim antiproliferativnih), najprije kortikosteroide, a ako se stanje ne poboljša, moguće je zamijeniti TAK CSA-om (12). Hipertenzija može biti uzrokovana ili pogoršana primjenom kortikosteroida, CSA, i u manjoj mjeri TAK-a. Ukoliko bolesnik ima hipertenziju, može ju liječiti svim skupinama antihipertenzivnih lijekova, no treba imati na umu moguće interakcije. Smanjenje doze kortikosteroida također može biti korisno (12). Bolesniku koji nakon TX razvije zloćudnu bolest, može se u terapiju uvesti mTOR inhibitore, ako nema kontraindikacija za njihovu primjenu. Ukoliko bolesnik ne tolerira mTOR inhibitore ili postoje kontraindikacije za primjenu istih, preporučeno je smanjiti doze ostalih IS lijekova. Isto je preporučeno i nakon uvođenja mTOR inhibitora u terapiju (12). Prema randomiziranom kliničkom istraživanju provedenom 2009. godine, sirolimus značajno smanjuje pojavnost zloćudnih bolesti, no uzrokuje više nuspojava u usporedbi s TAK-om (57). Osteopeniju i osteoporozu moguće je popraviti smanjenjem doze ili ukidanjem terapije kortikosteroidima. Kada se bolesnici koji u svome IS režimu imaju mikofenolat mofetil požale na mučninu, povraćanje ili proljev potrebno je razmotriti korekciju doze ili zamijeniti MMF azatioprinom (12, 58). Ako postoje aterosklerotične promjene koronarnih krvnih žila, predlaže se uvođenje acetilsalicilne kiseline (65 – 100 mg/dan). Ukoliko razviju proteinuriju, preporučeno je uvesti ACE (angiotenzin konvertaza, od eng. *angiotensin convertase*) inhibitor ili blokator receptora za angiotenzin II. U bolesnika s izrazito smanjenom bubrežnom funkcijom i hiperuricemijom, trebalo bi izbjeći primjenu alopurinola ukoliko se primjenjuje AZA te umjesto njega dati kolhicin, jer alopurinol

inhibira ksantin-oksidadu, potrebnu za metabolizam i eliminaciju AZA (12). Treba imati na umu da je potreban individualan pristup u odabiru vrste i doze IS terapije za svakog pojedinog bolesnika, s obzirom na dob, popratni pobol i imunosno stanje bolesnika te da je važno pravodobno prepoznati nuspojave i komplikacije, kako bi se terapija što prije i što bolje korigirala (12).

2. HIPOTEZA

IS režimi u KBCO-u prilagođeni su suvremenim smjericama i mogućnostima te funkciji presatka i popratnom pobolu.

3. CILJEVI

Ciljevi ovog rada su:

- ispitati prevalenciju IS režima u bolesnika s bubrežnim presatkom,
- ispitati suvremenost IS režima, tj. njihovu usklađenost sa smjernicama,
- utvrditi prikladnost primjenjivanih IS režima s obzirom na individualne osobitosti bolesnika (funkcija presatka, popratni pobol – arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, zloćudne bolesti, infekcije).

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1 Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje (59).

4.2 Bolesnici

Istraživanje je provedeno na Zavodu za nefrologiju Klinike za internu medicinu KBCO-a od lipnja do rujna 2017. godine, uz suglasnost predstojnika Odjela i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanje Medicinskog fakulteta Osijek na Sveučilištu Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

U istraživanje je bilo uključeno 212 bolesnika s funkcionalnim bubrežnim presatkom, koji su se u trenutku istraživanja kontrolirali na Zavodu za nefrologiju KBCO-a.

4.3 Postupci

Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski podatci, vremenski podatci o dijalizi i TX te podatci o IS liječenju, osnovnoj bubrežnoj bolesti, popratnom pobolu i kreatininemiji, kao mjeri funkcije presatka, na temelju koje je izračunata GF (pomoću MDRD formule, *Modification of Diet in Renal Disease*).

4.4 Statistički postupci

Prikupljeni podatci statistički su obrađeni u SPSS-u (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD). Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona (IQR, prema eng. *interquartile range*). Razlike ili povezanost kategorijskih varijabli testirane su X^2 testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike u normalno raspodijeljenim numeričkim varijablama između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Razlike u normalno raspodijeljenim numeričkim varijablama između 3 ili više nezavisnih skupina testirane su analizom varijance (ANOVA). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 212 bolesnika s bubrežnim presatkom. Nešto više od polovine ispitanika bilo je muškog spola ($n = 112$, 52,8 %). Većina ispitanika primila je bubrežni presadak jedanput (94,8 %), a 45,3 % TX-a izvršeno je u KBCO-u. Medijan dobi svih bolesnika u trenutku ispitivanja bio je 57,5 godina, s IQR-om 49 – 64 godine (min. 20, max. 79). Medijan vremena provedenoga na dijalizi bio je 3 godine, uključivši i razdoblja između TX-a, u slučaju ispitanika koji su više puta primili bubrežni presadak. Medijan dobi ispitanika u trenutku TX-a je bio 50 godina. Kreatinin je, kao jedan od pokazatelja funkcije bubrežnog presatka, imao medijan 115,5 $\mu\text{mol/l}$, IQR 93,5 – 155,5 (min. 47, max. 488). Drugi pokazatelj funkcije presatka bio je MDRD, sa srednjom vrijednošću 50 ml/min i standardnom devijacijom 20 ml/min.

Tablica 1. Obilježja ispitanika (N = 212)

Obilježje	Vrijednost
Spol (n, %)	
Muškarci	112 (52,8)
Žene	100 (47,2)
Mjesto TX-a (n, %)	
Osijek	96 (45,3)
Ostalo	116 (54,7)
Broj TX-a (n, %)	
1	201 (94,8)
2	10 (4,7)
3	1 (0,5)
Dob (godine)	
Medijan	57,5 (min. 20, max. 79)
Interkvartilni raspon	49 – 64
Trajanje dijalize* (godine)	
Medijan	3 (min. 0, max. 27)
Interkvartilni raspon	1 – 5
Dob pri TX-u † (godine)	
Medijan	50 (min.16, max.71)
Interkvartilni raspon	40 – 56
Kreatinin u krvi (μmol/l)	
Medijan	115,5 (min. 47, max. 488)
Interkvartilni raspon	93,5 – 155,75
MDRD‡ (ml/min)	
Aritmetička sredina	50
Standardna devijacija	20

* od godine prve dijalize (ikad, i za bolesnike s više od jedne transplantacije), †TX – transplantacija,

‡*Modification of Diet in Renal Disease*

Glomerulonefritisi i autosomno dominantna policistična bubrežna bolest bila su dva najčešća uzroka zatajenja bubrežne funkcije u transplantiranih bolesnika. Slijede ih redom intersticijski nefritisi, šećerna bolest, hipertenzija te ostalo (trauma, jatrogeno oštećenje, nasljedni sindromi) (Tablica 2.).

Tablica 2. Uzrok zatajenja bubrežne funkcije (N = 212)

Osnovna bubrežna bolest	n (%)
Šećerna bolest	23 (10,8)
Arterijska hipertenzija	13 (6,1)
Glomerulonefritis	104 (49,1)
Intersticijski nefritis	29 (13,7)
Autosomno dominantna policistična bubrežna bolest	33 (15,6)
Ostalo	10 (4,7)

Tablica 3. prikazuje vrste IS lijekova u bolesnika s bubrežnim presatkom i njihovu ukupnu prevalenciju u terapijskim režimima. Najzastupljenija skupina lijekova u IS režimima bili su antiproliferacijski lijekovi (n = 197, 92,9 %) i CNI (n = 185, 87,3 %) te na trećem mjestu kortikosteroidi (n = 129, 60,8 %). Najzastupljeniji lijek u IS režimima bio je mikofenolat (n = 187, 88,2 %), zatim prednizon (Decortin, n = 117, 55,2 %) i CSA (n = 96, 45,3 %).

Tablica 3. Vrste imunosupresivnih lijekova (N = 212)

Vrsta imunosupresivnog lijeka	n (%)
Kalcineurinski inhibitor	185 (87,3)
Vrsta kalcineurinskog inhibitora	
Takrolimus	89 (42)
Ciklosporin	96 (45,3)
Vrsta takrolimusa	
Prograf	27 (12,7)
Advagraf	46 (21,7)
Envarsus	15 (7,1)
Tacrocel	1 (0,5)
Vrsta ciklosporina	
Sandimmun Neoral	95 (44,8)
Equoral	1 (0,5)
Antiproliferacijski lijek	197 (92,9)
Vrsta antiproliferacijskog lijeka	
Mikofenolat	187 (88,2)
Azatioprin (Imuran)	10 (4,7)
Vrsta mikofenolata	
Mikofenolična kiselina (Myfortic)	59 (27,8)
Mikofenolat mofetil (Cellcept)	128 (60,4)
Kortikosteroid	129 (60,8)
Vrsta kortikosteroida	
Metilprednizolon (Medrol)	10 (4,7)
Prednizon (Decortin)	117 (55,2)
Hidrokortizon (Cortef)	2 (0,9)
Inhibitori proliferacijskih signala (mTORi)	34 (16)
Vrsta mTOR inhibitora	
Everolimus (Certican)	26 (12,3)
Sirolimus (Rapamune)	8 (3,8)

Prevalencija pojedinih IS režima u bolesnika s bubrežnim presatkom prikazana je u Tablici 4. Nešto više od četvrtine IS režima činila je kombinacija CSA, mikofenolata i kortikosteroida (n = 54, 25,5 %). Na drugom mjestu nalazila se kombinacija TAK, mikofenolata i kortikosteroida (n = 44, 20,8 %), a na trećem dvojna terapija TAK-om i mikofenolatom (n = 35, 16,5 %).

Tablica 4. Prevalencija imunosupresivnih (IS) režima u bolesnika s bubrežnim presatkom (N = 212).

IS režim	n (%)
Takrolimus + mikofenolat + kortikosteroid	44 (20,8)
Takrolimus + mikofenolat	35 (16,5)
Ciklosporin A + mikofenolat + kortikosteroid	54 (25,5)
Ciklosporin A + mikofenolat	32 (15,1)
Takrolimus + azatioprin + kortikosteroid	2 (0,9)
Ciklosporin A + azatioprin + kortikosteroid	3 (1,4)
Takrolimus + kortikosteroid + mTORi*	2 (0,9)
Mikofenolat + kortikosteroid + mTORi*	12 (5,7)
Mikofenolat + mTORi*	9 (4,2)
Azatioprin + kortikosteroid + mTORi*	2 (0,9)
Azatioprin + kortikosteroidi	1 (0,5)
Takrolimus + kortikosteroidi	2 (0,9)
Ciklosporin A + azatioprin	2 (0,9)
Kortikosteroidi	1 (0,5)
Kortikosteroidi + mTORi*	1 (0,5)
Ciklosporin A + mTORi*	1 (0,5)
Ciklosporin A + kortikosteroidi + mTORi*	3 (1,4)
Mikofenolat + kortikosteroidi	1 (0,5)
Takrolimus + mTORi*	4 (1,9)
Ciklosporin A + kortikosteroidi	1 (0,5)

*mTORi – od eng. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, inhibitori proliferacijskih signala

Tablica 5. prikazuje razlike IS režima s obzirom na vrijeme proteklo od TX-a. U skupini bolesnika koji su transplantirani prije 2007. godine najzastupljeniji su bili režimi koji sadrže CSA i mikofenolat (n = 45), od čega je 29 u kombinaciji s kortikosteroidom, a 16 bez kortikosteroida. U skupini bolesnika transplantiranih poslije 2007. godine najbrojniji su bili režimi bazirani na TAK-u i mikofenolatu (n = 75), s (n = 40) i bez (n = 35) kortikosteroida.

Tablica 5. Razlika imunosupresivnih (IS) terapijskih režima s obzirom na vrijeme proteklo od transplantacije (N = 212)

IS režim	Prije 2007. godine* (n = 66)	Poslije 2007. godine* (n = 146)
Takrolimus + mikofenolat + kortikosteroid	4	40
Takrolimus + mikofenolat	0	35
Ciklosporin A + mikofenolat + kortikosteroid	29	25
Ciklosporin A + mikofenolat	16	16
Takrolimus + azatioprin + kortikosteroid	1	1
Ciklosporin A + azatioprin + kortikosteroid	1	2
Takrolimus + kortikosteroid + mTORi[†]	0	2
Mikofenolat + kortikosteroid + mTORi[†]	1	11
Mikofenolat + mTORi[†]	3	6
Azatioprin + kortikosteroid + mTORi[†]	2	0
Azatioprin + kortikosteroidi	1	0
Takrolimus + kortikosteroidi	1	1
Ciklosporin A + azatioprin	2	0
Kortikosteroidi	1	0
Kortikosteroidi + mTORi[†]	0	1
Ciklosporin A + mTORi[†]	1	0
Ciklosporin A + kortikosteroidi + mTORi[†]	1	2
Mikofenolat + kortikosteroidi	1	0
Takrolimus + mTORi[†]	0	4
Ciklosporin A + kortikosteroidi	1	0

* $P < 0,001$; $df = 16$; χ^2 test; [†]mTORi – od eng. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, inhibitori proliferacijskih signala

U Tablici 6. prikazan je popratni pobol bolesnika s bubrežnim presatkom. Većina bolesnika imala je arterijsku hipertenziju (n = 197, 92,9 %). Šećernu bolest imalo je 30 bolesnika (tip I n = 13, tip II n = 17).

Tablica 6. Popratni pobol u bolesnika s bubrežnim presatkom (N = 212)

Popratni pobol	n (%)
Srčanožilne bolesti	
Arterijska hipertenzija	197 (92,9)
Hiperlipidemija	79 (37,3)
Poremećaji metabolizma glukoze	
Šećerna bolest tip I	13 (6,1)
Šećerna bolest tip II	17 (8)
Hepatitis B	8 (3,8)
Hepatitis C	5 (2,4)

Tablica 7. prikazuje podatke o učestalosti komplikacija IS terapije u bolesnika s bubrežnim presatkom ili popratnog pobola na koji ono može utjecati. Najčešće komplikacije IS terapije bile su infekcije mokraćnog (n = 99) i dišnog (n = 63) sustava te na trećem mjestu oportunistička infekcija CMV-om (n = 58). Zloćudnu bolest nakon TX-a razvilo je 25 bolesnika (11,8 %).

Tablica 7. Komplikacije imunosupresivnog liječenja ili popratni pobol na koji ono može utjecati (N = 212)

Komplikacije ili popratni pobol	n (%)
Infekcije	
Mokraćne	99 (46,7)
Dišnog sustav	63 (29,7)
Gastroenterokolitisi	26 (12,3)
CMV*	58 (27,4)
BKV†	14 (6,6)
Srčanožilne bolesti	
Srčani udar	17 (8)
Moždani udar	12 (5,2)
Poremećaji metabolizma glukoze	
Intolerancija glukoze	26 (12,3)
Poslijetransplantacijska šećerna bolest	30 (14,2)
Poremećaji koštanog metabolizma	
Osteopenija	7 (3,3)
Osteoporoza	37 (17,5)
Hematološki poremećaji	
Leukopenija	8 (3,8)
Eritrocitoza	11 (5,2)
Zloćudne bolesti	25 (11,8)

*citomegalovirus; †BK virusna infekcija

Kolmogorov-Smirnovljevim testom utvrđena je raspodjela podataka o MDRD-u koja prati normalnu raspodjelu. Studentovim t-testom ispitane su srednje vrijednosti MDRD-a u odnosu na primjenjivani IS lijek. Statistički značajna razlika u srednjim vrijednostima MDRD-a pronađena je među skupinama bolesnika s i bez kortikosteroida u IS režimu (Tablica 8.).

Tablica 8. Razlike u MDRD* s obzirom na imunosupresivni (IS) lijek (N = 212)

IS lijek	MDRD* (ml/min) aritm. sredina (std)	P [†]
Takrolimus		
Da (n = 89)	49 (22)	0,37
Ne (n = 123)	52 (18)	
Ciklosporin		
Da (n = 96)	49 (22)	0,23
Ne (n = 116)	52 (18)	
Mikofenolat		
Da (n = 197)	50 (19)	0,97
Ne (n = 25)	50 (29)	
Azatioprin		
Da (n = 10)	44 (34)	0,35
Ne (n = 202)	50 (19)	
Kortikosteroidi		
Da (n = 129)	46 (19)	< 0,001
Ne (n = 83)	57 (20)	
mTORi[‡]		
Da (n = 34)	53 (22)	0,5
Ne (n = 178)	50 (20)	

**Modification of Diet in Renal Disease*; [†]Studentov T-test; [‡]mTORi – od eng. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, inhibitori proliferacijskih signala

Razlike MDRD-a s obzirom na IS režime ispitane su analizom varijance (ANOVA). Dobivena je značajna statistička razlika, $P = 0,001$. *Post hoc* t-testom utvrđene su razlike u MDRD-u između onih skupina režima koje su sadržavale dva ili više slučajeva. Četiri skupine s po jednim slučajem nisu testirane (Tablica 9.). Statistički značajne razlike u MDRD-u pronađene su u usporedbi režima kojeg su činili TAK, mikofenolat i kortikosteroid s režimima sastavljenim od CSA, AZA i kortikosteroida ($P = 0,002$), zatim MMF-a i mTORi-a ($P = 0,008$) te CSA i AZA (P

= 0,005). Usporedbom navedenog režima s ostalima, nije pronađena statistički značajna razlika. Značajnima su se pokazale i razlike u MDRD-u bolesnika na terapiji TAK-om i mikofenolatom, u usporedbi s režimima koji su sadržavali CSA, MMF i kortikosteroid ($P = 0,016$), zatim CSA, AZA i kortikosteroid ($P < 0,001$) te AZA, kortikosteroid i mTORi ($P = 0,031$). Najveću srednju vrijednost MDRD-a imala su dva bolesnika liječena CSA-om i AZA-om (87 ± 38 ml/min), zatim devet bolesnika liječenih mikofenolatom i mTORi-ma (66 ± 17 ml/min). Između dviju najbrojnijih skupina koje su činili TAK ili CSA s mikofenolatom i kortikosteroidom, nisu pronađene statistički značajne razlike u srednjim vrijednostima MDRD-a (Tablica 9).

Analizom varijance (ANOVA) dobivena je statistički značajna razlika u godinama proteklima od TX-a između bolesnika različitih IS režima. *Post hoc* testiranje učinjeno je t-testom, zbog postojanja skupina s po jednim slučajem. Testirani su režimi sa i bez CSA, a rezultat je pokazao statistički značajnu razliku u prosjeku godina proteklih od TX-a ($P < 0,001$). U skupini bolesnika koji su primali CSA, prosjek godina proteklih od TX-a bio je 11 ± 5 godina, a u skupini bolesnika čiji režimi nisu sadržavali CSA prosječno je prošlo 6 ± 5 godina od TX-a.

Tablica 9. Razlike u MDRD* s obzirom na imunosupresivni (IS) režim

IS režim	MDRD* (ml/min) aritm. sredina (std)	P †
Takrolimus + mikofenolat + kortikosteroid (n = 44) §, l, ¶	49 (17)	0,001
Takrolimus + mikofenolat (n = 35) **, ††, ‡‡, §§	56 (16)	
Ciklosporin A + mikofenolat + kortikosteroid (n = 54) **, ll, ¶¶, ***	46 (20)	
Ciklosporin A + mikofenolat (n = 32) †††, ‡‡‡	51 (21)	
Takrolimus + azatioprin + kortikosteroid (n = 2)	49 (36)	
Ciklosporin A + azatioprin + kortikosteroid (n = 3) §, ††, ll, †††, §§§, lll, §§§§	15 (8)	
Takrolimus + kortikosteroid + mTORi‡ (n = 2) ‡‡, ¶¶¶	30 (8)	
Mikofenolat + kortikosteroid + mTORi‡ (n = 12) §§§, ****, ††††	45 (18)	
Mikofenolat + mTORi‡ (n = 9) l, ¶¶, lll, ¶¶¶, ****, ††††	66 (17)	
Azatioprin + kortikosteroid + mTORi‡ (n = 2) §§, ††††	28 (14)	
Azatioprin + kortikosteroidi (n = 1)		
Takrolimus + kortikosteroidi (n = 2)	51 (50)	
Ciklosporin A + azatioprin (n = 2) ¶, ****, ‡‡‡, ††††	87 (38)	
Kortikosteroidi (n = 1)		
Kortikosteroidi + mTORi‡ (n = 1)		
Ciklosporin A + mTORi‡ (n = 1)		
Ciklosporin A + kortikosteroidi + mTORi† (n = 3)	48 (23)	
Mikofenolat + kortikosteroidi (n = 1)		
Takrolimus + mTORi† (n = 4) §§§§	62 (23)	
Ciklosporin A + kortikosteroidi (n = 1)		

* *Modification of Diet in Renal Disease*; † analiza varijance (ANOVA); ‡ mTORi – od eng. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, inhibitori proliferacijskih signala; § $P = 0,002$; l $P = 0,008$; ¶ $P = 0,005$; ** $P = 0,016$; †† $P < 0,001$; ‡‡ $P = 0,031$; §§ $P = 0,021$; ll $P = 0,008$; ¶¶ $P = 0,005$; *** $P = 0,006$; ††† $P = 0,007$; ‡‡‡ $P = 0,031$; §§§ $P = 0,002$; lll $P = 0,001$; ¶¶¶ $P = 0,021$; **** $P = 0,015$; †††† $P = 0,02$; ‡‡‡‡ $P = 0,018$; §§§§ $P = 0,021$; §-§§§§ *post hoc* t-test;

U Tablicama 10.a i 10.b prikazani su rezultati χ^2 testa (10.a i 10.b) i Fisherovog egzaktnog testa (10.b), koji ukazuju na statistički značajne razlike u popratnom pobolu bolesnika s obzirom na liječenje TAK-om, CSA-om (Tablica 10.a), mikofenolatom, kortikosteroidima i mTORi-ma (Tablica 10.b). Statistički značajne razlike pronađene su između skupine bolesnika koji su imali hipertenziju i skupine bolesnika koji nisu u odnosu na liječenje TAK-om ($P = 0,044$) i CSA-om ($P = 0,041$). Između skupina bolesnika s hiperlipidemijom i bez nje, statistički značajne razlike pronađene su u odnosu na terapiju istim lijekovima ($P = 0,019$ za oba lijeka). Među skupinama bolesnika sa i bez zloćudne bolesti, statistički su značajne razlike u odnosu na terapiju TAK-om ($P = 0,018$) te mikofenolatom i mTORi-ma ($P < 0,001$), takve da je 64 % bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest bilo na terapiji mTORi-ma. Statistički značajne razlike između skupina bolesnika s i bez poremećaja metabolizma glukoze, pronađene su u odnosu na terapiju kortikosteroidima ($P = 0,036$).

Tablica 10.a Razlike u popratnom pobolu s obzirom na liječenje takrolimusom i ciklosporinom A (N = 212)

Popratni pobol	Takrolimus (n = 89, 42 %)	<i>P</i> *	Ciklosporin A (n = 96, 45,3 %)	<i>P</i> *
	n (%)		n (%)	
Hipertenzija				
Da (n = 197, 92,9 %)	79 (88,7)	0,044	93 (96,9)	0,041
Ne (n = 15, 7,1 %)	10 (11,3)		3 (3,1)	
Hiperlipidemija				
Da (n = 79, 37,3 %)	25 (28,1)	0,019	44 (45,8)	0,019
Ne (n = 133, 62,7 %)	64 (71,9)		52 (54,2)	
Poremećaj metabolizma glukoze				
Da (n = 86, 40,6 %)	33 (37,1)	0,379	45 (46,9)	0,089
Ne (n = 126, 59,4 %)	56 (62,9)		51 (53,1)	
NODAT[†]				
Da (n = 30, 14,2 %)	5 (5,6)	0,002	23 (23,9)	< 0,001
Ne (n = 182, 85,8 %)	84 (94,4)		73 (76,1)	
BKV[‡]				
Da (n = 14, 6,6 %)	9 (10,1)	0,08	1 (1)	0,003
Ne (n = 198, 93,4 %)	80 (89,9)		95 (99)	
Zloćudna bolest				
Da (n = 25, 11,8 %)	5 (5,6)	0,018	9 (9,4)	0,321
Ne (n = 187, 88,2 %)	84 (94,4)		87 (90,6)	

* χ^2 test; [†]Poslijetransplantacijska šećerna bolest; [‡]BK virusna infekcija

Tablica 10.b Razlike u popratnom pobolu s obzirom na liječenje mikofenolatom (MF), kortikosteroidima (KS) i inhibitorima proliferacijskih signala (mTORi) (N = 212)

Popratni pobol	MF		KS		mTORi	
	(n = 187, 88,2 %)	<i>P</i>	(n = 129, 60,8 %)	<i>P</i>	(n = 34, 16 %)	<i>P</i>
	n (%)		n (%)		n (%)	
Hipertenzija						
Da (n = 197, 92,9 %)	175 (93,5)	0,395 [†]	119 (92,2)	0,632 [*]	34 (100)	0,137 [†]
Ne (n = 15, 7,1 %)	12 (6,5)		10 (7,8)		0 (0)	
Hiperlipidemija						
Da (n = 79, 37,3 %)	73 (39)	0,144 [*]	48 (37)	0,984 [*]	12 (34)	0,795 [*]
Ne (n = 133, 62,7 %)	114 (61)		81 (63)		22 (66)	
Poremećaj metabolizma glukoze						
Da (n = 86, 40,6 %)	80 (42,8)	0,072 [*]	45 (34,8)	0,036[*]	10 (29,4)	0,148 [*]
Ne (n = 126, 59,4 %)	107 (57,2)		84 (65,2)		24 (70,6)	
NODAT[‡]						
Da (n = 30, 14,2 %)	29 (15,5)	0,216 [†]	18 (13,9)	0,918 [*]	3 (8,8)	0,428 [†]
Ne (n = 182, 85,8 %)	158 (84,5)		111 (86,1)		31 (91,2)	
BKV[§]						
Da (n = 14, 6,6 %)	12 (6,4)	0,765 [†]	13 (10,1)	0,011 [*]	5 (14,7)	0,038[*]
Ne (n = 198, 93,4 %)	175 (93,6)		116 (89,9)		29 (85,3)	0,054 [†]
Zloćudna bolest						
Da (n = 25, 11,8 %)	15 (8)	< 0,001[†]	14 (10,8)	0,597 [*]	16 (47)	< 0,001[†]
Ne (n = 187, 88,2 %)	172 (92)		115 (89,2)		18 (53)	

* χ^2 test; [†]Fisherov egzakti test; [‡]Poslijetransplantacijska šećerna bolest; [§]BK virusna infekcija

6. RASPRAVA

U istraživanje je bilo uključeno 212 bolesnika s bubrežnim presatkom, koji su se kontrolirali na Zavodu za nefrologiju Klinike za internu medicinu u KBC-u Osijek. Od 212 bolesnika, njih 52,8 % bili su muškarci. Medijan dobi svih bolesnika bio je 57,5 godina, od 20 do 79, a medijan dobi ispitanika u trenutku TX-a 50 godina, od 16 do 71. Medijan vremena provedenoga na dijalizi bio je 3 godine, uključivši i razdoblja između TX-a u slučaju ispitanika koji su više puta primili bubrežni presadak. Medijan vremena protekloga od posljednjeg (ili jedinog) TX-a bio je 7 godina, od 0 do 27. Većina ispitanika primila je bubrežni presadak jedanput (94,8 %), a 45,3 % TX-a izvršeno je u KBCO-u. S obzirom na to da je KBCO relativno mlado transplantacijsko središte, ovaj nam je podatak značajan pokazatelj napretka transplantacijske medicine na našem području. Naime, bolesnici s transplantiranim bubregom, transplantirani u Zagrebu, Rijeci i inozemstvu, kontroliraju se u KBCO-u još od 80-ih godina prošloga stoljeća. Prve eksplantacije u KBCO-u učinjene su još prije Domovinskoga rata, 1989. godine, no zbog ratnih (ne)prilika izgubljen je korak u napretku transplantacijske medicine u odnosu na Rijeku i Zagreb. Prvi bubrežni TX u KBCO-u učinjen je krajem 2007. godine, a 9. veljače 2016. godine jubilarni stoti TX (60).

Gubitak bubrežne funkcije i posljedična potreba za TX-om u naših su bolesnika najčešće uzrokovani glomerulonefritisima (49,1 %). Ovaj je podatak u skladu s najčešćim uzrocima u navedenoj literaturi, gdje GN također zauzima vodeće mjesto, zajedno s arterijskom hipertenzijom i šećernom bolešću, koje su u naših bolesnika bile među rjeđim uzrocima (1). Među našim bolesnicima, drugi najčešći uzrok zatajenja bubrežne funkcije bila je autosomno dominantna policistična bubrežna bolest (15,6 %), koja se u literaturi navodi kao jedan od rjeđih uzroka (1). Bolesnici s GN-om i policistozom, prema iskustvu KBCO-a, češće su prikladniji kandidati za TX u odnosu na bolesnike s osnovnom bubrežnom bolesti koja je posljedica arterijske hipertenzije ili šećerne bolesti.

IS lijekovi osnova su liječenja bolesnika s bubrežnim presatkom. Budući da je IS terapija u ovih bolesnika nužna doživotno ili dokle god imaju funkcionirajući presadak (pa i poslije), neophodno je često i redovito pratiti funkciju presatka i subjektivno stanje bolesnika, kako bi se eventualne nuspojave i komplikacije terapije pravodobno uočile i zbrinule (6).

Ne postoje strogo određeni kriteriji za odabir odgovarajuće IS terapije za pojedinog bolesnika, no postoje smjernice svjetskih i europskih stručnjaka s područja nefrologije i transplantacijske medicine, koje daju određene preporuke za terapiju s obzirom na individualne osobitosti bolesnika (12, 52). Tijekom posljednjih 30-ak godina, razvojem i usavršavanjem IS lijekova, omogućena je kombinirana IS terapija, pri čemu različiti lijekovi djeluju na različite trenutke u imunom procesu, a tako se i dodavanjem jednog lijeka moglo smanjiti doze drugih te tako smanjiti vjerojatnost pojave neželjenih i štetnih učinaka visokih doza pojedinih lijekova (61). Tijekom 80-ih godina prošloga stoljeća IS režimi temeljili su se na CSA-u (62). Njegovom učestalijom primjenom, došli su do izražaja i njegovi nedostaci, odnosno neželjeni i štetni učinci, od kojih su najvažniji nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hiperglikemija, hipertenzija i hirzutizam. Iz navedenih je razloga TAK polako zamijenio CSA na mjestu osnove IS terapije (58, 63). Prema KDIGO smjernicama iz 2009. godine i reviziji istih od strane ERBP iz 2011. godine, preporučeno je da CNI bude osnova IS režima, a da prvi izbor bude TAK (12, 52). U našem je istraživanju ukupno 185 (87,3 %) bolesnika imalo IS režim temeljen na CNI-u. Premda je ovo presječno istraživanje i nema podataka o dinamici terapije, iz vremenskih je varijabli vidljivo da su režimi temeljeni na CSA-u u KBCO-u bili pravilo u praksi, no u posljednjih je desetak godina bio značajno veći broj režima s TAK-om u odnosu na one sa CSA-om, u odnosu na razdoblje prije 2007. godine (χ^2 test, $P < 0,001$, Tablica 5.). Unatoč tome, i dalje je bio veći ukupan broj bolesnika koji su uzimali CSA, njih 96 (47,2 %), dok je TAK uzimalo ukupno 89 bolesnika (42 %). Ovakva raspodjela IS režima odgovara onima u *Symphony study* iz 2009. godine (55).

Prema metaanalizi iz 2005. godine koja je obuhvatila 30 randomiziranih kliničkih istraživanja (4102 bolesnika) i uspoređivala bolesnike liječene TAK-om i CSA-om, bolesnici na TAK-u imali su značajno bolju funkciju i dulje preživljenje presatka, manje stope reakcija odbacivanja, ali češće su razvili šećernu bolest pri višim dozama TAK-a. Zaključak ovog istraživanja bio je da na svakih sto bolesnika liječenih TAK-om umjesto CSA-om, 12 izbjegne akutno odbacivanje, ali 5 razvije šećernu bolest (54). Iz navedenog je razloga preporučeno TAK zamijeniti CSA-om, ukoliko bolesnik razvije šećernu bolest (12). U još jednom istraživanju iz 2002. godine, dobiveni su slični rezultati (64). Statistički značajne razlike u χ^2 testu između skupine bolesnika koji su razvili NODAT i skupine onih koji nisu, pronađene su u odnosu na terapiju koju su primali. Svega je 16,7 % bolesnika koji su razvili NODAT bilo na terapiji TAK-om, a čak 76,7 % na terapiji CSA-om. Ova značajna razlika upravo je rezultat kliničke prakse, u kojoj se kod pojave šećerne bolesti

bolesniku zamijeni terapija (TAK CSA-om). U KBCO-u praksa je ne mijenjati one lijekove koji u bolesnika održavaju zadovoljavajuću i stabilnu funkciju presatka, a da pri tome ne uzrokuju nikakve teškoće bolesniku, unatoč preporukama za zamjenu lijeka novijim.

Najzastupljeniji IS lijek u terapiji bolesnika s bubrežnim presatkom bio je mikofenolat, u njih čak 88,2 %, dok je drugog predstavnika ove skupine, AZA, koristilo 4,7 % bolesnika. AZA su uglavnom primali oni bolesnici koji nisu podnosili mikofenolat (najčešće zbog probavnih smetnji) te jedna bolesnica koja je planirala trudnoću, budući da je mikofenolat kontraindiciran u trudnoći (16). Ukupan broj bolesnika koji su u svojoj terapiji imali antiproliferacijski lijek bio je 197 (92,9 %) što ih čini najzastupljenijom skupinom lijekova u IS režimima bolesnika s bubrežnim presatkom u KBCO-u. Ovaj postotak približno odgovara postotku bolesnika koji su u svome režimu imali mikofenolat (95 %) u tzv. *Symphony study* (55). Prema KDIGO i ERBP preporukama, u terapiji održavanja imunosupresije, uz CNI trebalo bi uvesti i antimetabolit, a lijek izbora trebao bi biti mikofenolat. Rezultati istraživanja ovog rada u skladu su sa smjernicama koje predlažu kombinaciju CNI-a i antimetabolita (12, 52).

Treća skupina po zastupljenosti unutar IS režima, u bolesnika s bubrežnim presatkom u KBCO-u, bili su kortikosteroidi (60,8 %), no pojedinačno je prednizon bio na drugom mjestu, iza mikofenolata (55,2 %). Ovi rezultati također odgovaraju navedenim smjernicama (12, 52).

Prema rezultatima ovog istraživanja, 57 % bolesnika u KBCO-u bilo je na trojnoj IS terapiji, 42,5 % na dvojnoj, a 0,5 %, odnosno jedan bolesnik, bio je na monoterapiji kortikosteroidom. Najčešća trojna terapija bila je kombinacija CNI-a, antiproliferacijskog lijeka i kortikosteroida (49,5 %), a najčešća dvojna CNI-a i antimetabolita (35,8 %). Mnoga transplantacijska središta preferiraju trojne IS režime, sastavljene od CNI-a, antimetabolita i kortikosteroida (61, 65).

Današnji trendovi u IS terapiji su režimi temeljeni na TAK-u, mikofenolatu i kortikosteroidima, međutim i dalje nije postignut dogovor oko toga treba li kortikosteroide ostaviti trajno u terapiji, u niskim dozama ili ih isključiti iz terapije u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju ili kasnije. Prema BC Transplantu, četiri su mogućnosti primjene kortikosteroida u TX-u. Prvi je izbjegavanje kortikosteroida kada bolesnik dobije samo metilprednizolon za vrijeme TX-a. Druga mogućnost brza je eliminacija steroida iz terapije (unutar 7 dana od TX-a), zatim rano povlačenje u prvim tjednima i mjesecima te kasno povlačenje kortikosteroida iz terapijskog režima (šest ili više mjeseci nakon TX-a) (16). *Harmony studija* objavljena 2016. u Lancetu potvrđuje

dobar učinak ranog ukidanja steroida, uz prethodnu indukcijsku terapiju ATG-om ili *basiliximabom* (66). U studiju su uključeni bolesnici između 18 i 75 godina, koji su bili niskoga imunosnog rizika. Rano ukidanje kortikosteroida iz IS režima pokazalo se učinkovitim u obje ispitivane skupine, u odnosu na kontrolnu skupinu s trajnom kortikosteroidnom terapijom. Na primjer, NODAT je razvilo 38 % bolesnika u kontrolnoj skupini, u usporedbi s 23 i 24 % u ispitivanim skupinama u kojima su kortikosteroidi rano povučeni iz terapije. Preživljenje bolesnika, ali i presatka bilo je značajno dulje u ispitivanim skupinama (66). Ovo je upravo i trenutačan pristup IS liječenju novih transplantiranih bolesnika u KBCO-u (ukoliko nisu povišenog imunosnog rizika, poput ponavljanih TX-a ili senzibiliziranih bolesnika).

U 11,8 % naših bolesnika s bubrežnim presatkom, nakon TX razvila se zloćudna bolest. Taj podatak odgovara rezultatima drugih istraživanja u kojima je prevalencija zloćudnih bolesti u populaciji bolesnika s bubrežnim presatkom oko 12 % (11, 29, 67). Od 25 bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest, njih 16 bilo je na mTOR inhibitorima u trenutku istraživanja. Budući da je preporučeno bolesnicima koji razviju zloćudnu bolest uvesti mTOR inhibitore umjesto CNI-a (68), ne iznenađuje rezultat značajne razlike između skupina bolesnika sa zloćudnom bolešću i bez nje s obzirom na terapiju TAK-om ($P = 0,018$) i mTOR-ima ($P < 0,001$). Rezultat govori u prilog tome da se terapija bolesnika s bubrežnim presatkom prilagođava individualnom stanju i popratnom pobolu bolesnika, u skladu sa smjernicama. Osim u bolesnika sa zloćudnim bolestima, značajna razlika u odnosu na mTOR inhibitore pronađena je i između skupine bolesnika koja je imala eritrocitozu i one koja nije ($P = 0,003$), takva da je 54,5 % bolesnika s eritrocitozom bilo na terapiji mTOR inhibitorima, u usporedbi s 13,9 % bolesnika koji ju nisu imali. Ovaj rezultat također je odraz kliničke prakse u KBCO, gdje se kod pojave eritrocitoze u bolesnika nakon TX-a, CNI nastoji zamijeniti mTOR-ima. Istraživanje u KBCO iz 2012. pokazalo je češću eritrocitozu uz veće koncentracije CNI (69). U ovom se istraživanju nisu proučavale doze IS lijekova.

Osim skupina bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest ili eritrocitozu, značajno su se razlikovale i skupine bolesnika s i bez BKV nefropatije, u odnosu na mTORi. Prema ovom istraživanju 35,7 % bolesnika koji imaju BKV bilo je na mTORi-ma, što se pokazalo značajnim u odnosu na 14,6 % onih koji nemaju BKV, a uzimaju mTORi. Ovo je ponovno pokazatelj kliničke prakse KBCO-a, u kojoj se kod bolesnika s BKV nefropatijom nastoji zamijeniti nefrotoksičan CNI

za bubrege podobnijim mTORi-ima. Smjernice preporučuju smanjenje ukupne imunosupresije u bolesnika s BKV-om (68).

Osnovno ograničenje istraživanja je to što je ono presječnog tipa, stoga se nisu mogli dobiti podatci o dinamici terapije, uzrocima zamjene pojedinog lijeka drugim, vremenu pojave popratnih bolesti i nuspojava u odnosu na početak terapije pojedinim lijekom i slično. Ovim se istraživanjem dobiva uvid u trenutačno stanje IS terapije transplantiranih bolesnika, no ne i o tijeku poslijetransplantacijskih problema i komplikacija, za što je potrebno u budućnosti provesti retrospektivno kohortno istraživanje na istim bolesnicima, odnosno proširiti studiju.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Na trojnoj je IS terapiji 57,5 % naših bolesnika.
- Na dvojnoj je IS terapiji njih 42 %.
- Iako se ukupno veći broj bolesnika liječi CSA-om (96), značajno je češća primjena TAK-a u posljednjih 10-ak godina, u odnosu na CSA i na razdoblje prije 2007. godine.
- Zloćudnu bolest razvilo je 11,8 % naših bolesnika, a 64 % onih koji su ju razvili u svom režimu sada ima mTORi.
- IS režimi u bolesnika s transplantiranim bubregom u KBCO-u u skladu su sa svjetskim i europskim smjernicama.
- IS režimi bolesnika s transplantiranim bubregom u KBCO-u prikladni su s obzirom na individualne osobitosti bolesnika (funkcija presatka, popratni pobol – arterijska hipertenzija, šećerna bolest, zloćudna bolest).

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati prevalenciju imunosupresivnih (IS) režima u bolesnika s bubrežnim presatkom. Ispitati suvremenost IS režima, tj. njihovu usklađenost sa smjericama te utvrditi prikladnost primjenjivanih IS režima s obzirom na individualne osobitosti bolesnika (funkcija presatka, popratni pobol – arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipidemija, malignomi, infekcije).

NACRT ISTRAŽIVANJA: Presječno istraživanje.

ISPITANICI I POSTUPCI: U istraživanje je uključeno 212 bolesnika (52,8 % muških), s presađenim bubregom u funkciji, koji su se u trenutku istraživanja kontrolirali u KBCO-u. Medijan dobi bolesnika bio je 57,5 godina, od 20 do 79. Iz medicinske dokumentacije prikupljeni su demografski podatci, vremenski podatci o dijalizi i TX-u te podatci o IS liječenju, osnovnoj bubrežnoj bolesti, popratnom pobolu i kreatininemiji. Istraživanje je provedeno u lipnju, srpnju i kolovozu 2017. godine u KBC-u Osijek. Podaci su obrađeni statistički pomoću SPSS-a (inačica 20.0).

REZULTATI: U trenutku istraživanja 57 % naših bolesnika bilo je na trojnoj IS terapiji, 42,5 % na dvojnoj, a 0,5 %, odnosno, jedan je bolesnik bio na monoterapiji. Najčešća trojna terapija bila je kombinacija kalcineurinskog inhibitora (CNI), antiproliferacijskog lijeka i kortikosteroida (49,5 %), a najčešća dvojna CNI-a i antimetabolita (35,8 %). U trenutku istraživanja od 25 bolesnika koji su razvili zloćudnu bolest, 64 % bilo ih je na terapiji mTORi-ma. Novonastalu šećernu bolest nakon transplantacije je u trenutku istraživanja imalo 14,2 % bolesnika.

ZAKLJUČAK: IS režimi, koji se koriste u KBCO-u u liječenju bolesnika s transplantiranim bubregom, u skladu su sa svjetskim i europskim smjericama za poslijetransplantacijsku skrb, ali su i odraz povijesnih promjena terapijskog pristupa. Pristup bolesnicima je individualan, odnosno prilagođen funkciji presatka i popratnom pobolu. Novonastala šećerna bolest nakon transplantacije je česta u ovih bolesnika, kao i zloćudne bolesti i infekcije.

Ključne riječi: bubrežna transplantacija; nadomještanje bubrežne funkcije; imunosupresivni lijekovi; imunosupresivi; NODAT; presječno istraživanje

9. SUMMARY

IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN KIDNEY TRANSPLANTED PATIENTS (CROSS SECTIONAL STUDY)

AIMS: To examine the prevalence of immunosuppressive (IS) drugs in kidney transplanted patients in Clinical Hospital Center Osijek (CHCO), to determine whether the IS regimens are up to date with the most recent guidelines, to determine whether the regimens are modified according to patient's individual characteristics (allograft function, comorbidities – arterial hypertension, diabetes, hyperlipidemia, malignant disease, infections)

DESIGN: A cross sectional study.

PATIENTS AND METHODS: The study included 212 patients (52.8 % male) with a transplanted kidney, who were on a check-up at KBCO at the time of the study. Median of age of all our patients was 57.5 years, from 20 to 79. Demographic data, dialysis data and TX data were collected from their medical records, as well as data on immunosuppressive therapy, basic renal disease, comorbidities, and creatinine levels. The research was conducted in June, July and August 2017 in KBC Osijek. The data were processed statistically using SPSS (version 20.0).

RESULTS: At the time of the study 57 % of our patients were on a maintenance regimen consisting of triple IS therapy, 42.5 % of them were on dual IS therapy and 0.5 % (1 patient) on monotherapy. The combination of CNI, an antiproliferative agent and corticosteroids was the most common triple IS therapy (49.5 %). The same combination, without steroids, was the most common dual therapy (35.8 %). At the time of the study of 25 patients who had developed a malignant disease, 64% of them were on mTOR inhibitors. 14.2 % of our patients had NODAT.

CONCLUSION: IS regimens used in therapy of kidney transplanted patients in KBCO are in accordance with the KDIGO and European guidelines for posttransplant care. The approach towards patients is individual, based on their graft function and comorbidities. NODAT is common amongst our patients and so are malignancies and infections.

Keywords: kidney transplantation; renal replacement therapy; immunosuppressive therapy after transplantation; immunosuppressants; NODAT; cross sectional study.

10. LITERATURA

1. Vrhovac Božidar, Jakšić Branimir, Reiner Željko, Vucelić Boris i sur. Interna medicina. 4.izdanje. Zagreb: Naklada LJEVAK d.o.o.; 2008. 1087–1102 str.
2. Rački S, Kes P, Bašić-Jukić N. Nadomještanje bubrežne funkcije u Hrvatskoj. Sv. 66, Acta Medica Croatica. 2012. str. 1–3.
3. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, i ostali. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)z. *Kidney Int.* 2005.;67(6):2089–100.
4. BC Transplant. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. 2003.;(March 2000):1–56.
5. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med.* 11. kolovoz 1994.;331(6):365–76.
6. Chandraker Anil, MD, FASN F, Yeung Y Melissa, MD F. Overview of care of the adult kidney transplant recipient. UpToDate.
7. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 1998.;9(11):2135–41.
8. FK P, RA W, EA M, DP B, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 15. rujan 1993.;270(11):1339–43.
9. Transplant B. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation. 2003.;(March 2000):1–56.
10. Gaston RS, Chandrakantan A. Diabetes mellitus after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003.;3(5):512–3.
11. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004.;4(6):905–13.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009.;9(s3):S1–155.
13. Knoll Greg, Cockfield Sandra, Blydt-Hansen Tom, Baran Dara, Kiberd Bryce, Landsberg David, Rush David CE. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation.

14. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplantation recipients: A meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004.;77(2):166–76.
15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanj. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA; 2011. 972–973 str.
16. BC Transplant. Clinical Guidelines for Transplant Medications. *BMJ*. 2015.:(June):1–101.
17. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002.;17 Suppl 4:50–5.
18. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gurkan A, i ostali. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. prosinac 2007.;357(25):2562–75.
19. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int*. 2000.;57(1):307–13.
20. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, i ostali. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. lipanj 2004.;43(6):1071–81.
21. Ojo AO. Cardiovascular Complications After Renal Transplantation and Their Prevention. *Transplantation*. 15. rujan 2006.;82(5):603–11.
22. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, i ostali. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003.;42(6):1206–52.
23. Gotti E. Renal Transplantation: Can We Reduce Calcineurin Inhibitor/Stop Steroids? Evidence Based on Protocol Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2003.;14(3):755–66.
24. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation*. kolovoz 2000.;70(3):464–72.
25. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2001.;16(8):1545–9.
26. Kotton CN, Fishman JA. Viral Infection in the Renal Transplant Recipient. *J Am Soc Nephrol* . 2005.;16(6):1758–74.
27. Kasiske BL, Vazquez M a, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, i ostali.

- Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. Sv. 11 Suppl 1, Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2000. 1–86 str.
28. Binet I, Nickleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, i ostali. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplantation*. ožujak 1999.;67(6):918–22.
 29. Vajdic CM, McDonald SP, McCreddie MRE, Leeuwen MT Van, Stewart JH, Law M, i ostali. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. 2012.;296(23):2823–31.
 30. Woodward RS, Schnitzler M a, Baty J, Lowell J a, Lopez-Rocafort L, Haider S, i ostali. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003.;3(5):590–8.
 31. Boots JMM, Christiaans MHL, Van Duijnhoven EM, Van Suylen R-J, Van Hooff JP. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. prosinac 2002.;74(12):1703–9.
 32. Hartmann EL, Gatesman M, Roskopf-Somerville J, Stratta R, Farney A, Sundberg A. Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients. *Clin Transplant*. 2008.;22(6):822–8.
 33. Yabu JM, Winkelmayr WC. Posttransplantation anemia: Mechanisms and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011.;6(7):1794–801.
 34. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, i ostali. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*. 2003.;3(7):835–45.
 35. Banjeglav J, Zibar L. Poslijetransplantacijska anemija šest mjeseci nakon presađivanja bubrega. *Acta Med Croat*. 2012.;66(Supp.2):4–11.
 36. Mix TCH, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJB, i ostali. Anemia: A Continuing Problem Following Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2003.;3(11):1426–33.
 37. Davison JM. Dialysis, transplantation, and pregnancy. *Am J Kidney Dis*. veljača 1991.;17(2):127–32.
 38. Mann FC. Transplantation of organs. *Int Press*. 1932.;2:757–71.
 39. HUME DM, MERRILL JP, MILLER BF, THORN GW. Experiences with renal

- homotransplantation in the human: report of nine cases. *J Clin Invest.* veljača 1955.;34(2):327–82.
40. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 01. travanj 2013.;3(4):a014977.
 41. Povzanović, Igor prim. mr. sc. dr. **POVIJEST TRANSPLANTACIJE U SVIJETU – Hrvatska donorska mreža** [Internet]. 2003 [citirano 25. kolovoz 2017.]. Dostupno na: <http://www.hdm.hr/povijest-transplantacije/#1456404749755-6b99fd38-12dc>
 42. Murray J, Merrill J, Harrison J. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum.* 1955.;6:432–6.
 43. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Warren R. Successful Homotransplantation of the Human Kidney Between Identical Twins. *JAMA.* 23. lipanj 1960.;160(4):277–82.
 44. KUSS R, LEGRAIN M, MATHE G, NEDEY R, CAMEY M. Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients. *Postgrad Med J.* 1962.;38:528–31.
 45. CALNE RY, ALEXANDRE GP, MURRAY JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann N Y Acad Sci.* 24. listopad 1962.;99:743–61.
 46. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med.* 13. lipanj 1963.;268(24):1315–23.
 47. STARZL TE, MARCHIORO TL, WADDELL WR. THE REVERSAL OF REJECTION IN HUMAN RENAL HOMOGRAFTS WITH SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF HOMOGRAFT TOLERANCE. *Surg Gynecol Obstet.* 1963.;117(7):385–95.
 48. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Iwasaki Y, Cerilli GJ. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet.* veljača 1967.;124(2):301–8.
 49. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stähelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* srpanj 1976.;6(4):468–75.
 50. Starzl TE, Weil R, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schröter GP, Koep LJ, i ostali. The use of cyclosporin A and prednisone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obstet.* srpanj 1980.;151(1):17–26.
 51. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with

- use of cyclosporin a and prednisone. *N Engl J Med.* 30. srpanj 1981.;305(5):266–9.
52. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: A European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Sv. 26, Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011. str. 2099–106.
 53. Gralla J, Wiseman AC. The impact of IL2ra induction therapy in kidney transplantation using tacrolimus- and mycophenolate-based immunosuppression. *Transplantation.* 27. rujan 2010.;90(6):639–44.
 54. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ.* 2005.;331(7520):810.
 55. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vítko S, Hugo C, Demirbas A, i ostali. Calcineurin inhibitor minimization in the symphony study: Observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009.;9(8):1876–85.
 56. Pascual J, Galeano C, Royuela A, Zamora J. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation.* kolovoz 2010.;90(4):343–9.
 57. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, i ostali. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation.* 27. siječanj 2009.;87(2):233–42.
 58. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, i ostali. Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant.* 2006.;6(5 II):1111–31.
 59. Marušić M, Sur. i. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izdanje. Zagreb: MEDICINSKA NAKLADA;
 60. Zibar, Lada prof. dr. sc. TRANSPLANTACIJA U OSIJEKU – [Internet]. Hrvatska donorska mreža. 2016 [citirano 03. rujan 2017.]. Dostupno na: <http://www.hdm.hr/2016/02/16/transplantacija-u-osijeku/>
 61. Karen H, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. *UpToDate.* 2017.

62. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, i ostali. CYCLOSPORIN A INITIALLY AS THE ONLY IMMUNOSUPPRESSANT IN 34 RECIPIENTS OF CADAVERIC ORGANS: 32 KIDNEYS, 2 PANCREASES, AND 2 LIVERS. *Lancet*. 17. studeni 1979.;314(8151):1033–6.
63. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol*. 04. srpanj 2017.;23(5):465–76.
64. Kramer BK, Montagnino G, del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, i ostali. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant*. 2005.;20(5):968–73.
65. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, i ostali. OPTN/SRTR 2014 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2016.;16(S2):11–46.
66. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, Pascher A, Woitas RP, Witzke O, i ostali. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. prosinac 2016.;388(10063):3006–16.
67. Ustrds. 2016 USRDS ANNUAL DATA REPORT | VOLUME 2 – ESRD IN THE UNITED STATES.
68. Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. *BMC Nephrol*. 02. lipanj 2017.;18(1):174.
69. Klepo D, Međimurec M, Zibar, Lada prof. dr. sc. Poslijetransplantacijska eritrocitoza. *Acta Med Croat*. 2012.;66(Supp.2):122.

11. ŽIVOTOPIS**OSOBNI PODATCI**

Ime i prezime: Silvia Adamčević
 Adresa: Sjenjak 115, 31000 Osijek
 Mobitel: 099 678 6766
 E-mail: s.adamcevic@gmail.com
 Datum rođenja: 9. svibnja 1992.
 Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2011. – trenutno Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet
 2007. – 2011. Prirodoslovno-matematička gimnazija Osijek
 1999. – 2007. Osnovna škola Mladost, Osijek

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2011 – 2017 CroMSIC
 2011/12 – kontakt osoba, volonter za Međunarodni dan rijetkih bolesti, Svjetski dan borbe protiv hipertenzije
 2012/13 – LORA asistent – organizacija Svjetskog dana borbe protiv AIDS-a (WAD) i Memorijala svijeća, NGA u Osijeku
 2013/14 – organizacija WAD-a i Memorijala svijeća, sudjelovanje na Tečaju kirurškog šivanja, NGA u Zagrebu i Rijeci
 2014/15 – organizacija WAD-a, NGA u Zagrebu i Splitu; LORA – lokalni dužnosnik odbora za spolno, reproduktivno zdravlje, uključujući i AIDS; međunarodna razmjena studenata CroMSIC – Oviedo, Španjolska, mjesec dana na Odjelu radiologije u Sveučilišnoj bolnici HUCA.

2015/16 – WAD, NGA Zagreb i Rijeka; Član Studentskog zbora, predstavnik studenata u Fakultetskom vijeću i studentski Pravobranitelj

2016/17 – WAD, NGA Osijek; Član Studentskog zbora, predstavnik studenata u Fakultetskom vijeću i studentski Pravobranitelj

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski

Rad na računalu: Office, SPSS, Internet

Vozačka dozvola B kategorije.