

Varijabilnost koncentracije imunosupresivnih lijekova u bolesnika s bubrežnim presatkom

Damjanović, Darija

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:527865>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-12-06**

Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Darija Damjanović

**VARIJABILNOST KONCENTRACIJE
IMUNOSUPRESIVNIH LIJEKOVA U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM
PRESATKOM**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Darija Damjanović

**VARIJABILNOST KONCENTRACIJE
IMUNOSUPRESIVNIH LIJEKOVA U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM
PRESATKOM**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

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 27 stranica i 8 tablica.

ZAHVALA

Ovom prilikom zahvaljujem se svojoj mentorici, profesorici Ladi Zibar, na pomoći, savjetima i strpljenju tijekom izrade diplomskog rada.

Posebnu zahvalnost iskazujem cijeloj svojoj obitelji koja me je uvijek podržavala, a najveću zaslugu za ono što sam postigla pripisujem svojim roditeljima koji su uvijek bili uz mene.

Također zahvaljujem svojim prijateljima i Filipu koji su mi olakšali posljednjih 6 godina, bez kojih ovaj put ne bi prošao tako lagano i zabavno.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Kronična bubrežna bolest	1
1.2 Nadomještanje bubrežne funkcije	1
1.2.1 Indikacije za bubrežno presađivanje	2
1.3 Imunosupresivni lijekovi	2
1.3.1 Kalcineurinski inhibitori	3
1.3.2 Antiproliferacijski lijekovi	3
1.3.3 Kortikosteroidi	3
1.3.4 Inhibitori proliferacijskih signala	4
1.4 Poslijetransplantacijske komplikacije i popratni pobol	4
1.4.1 Srčanožilne bolesti	4
1.4.2 Infekcije	4
1.4.3 Zloćudne bolesti	5
1.5 Terapijsko praćenje imunosupresivnih lijekova	5
1.6 Suradljivost pri uzimanju imunosupresivnih lijekova	6
1.7 Imunosupresivno liječenje nakon bubrežnog presađivanja- suvremene smjernice	6
2. HIPOTEZA	9
3. CILJEVI	10
4. ISPITANICI I POSTUPCI	11
4.1 Ustroj istraživanja	11
4.2 Bolesnici	11
4.3 Postupci	11
4.4 Statistički postupci	11
5. REZULTATI	12
6. RASPRAVA	16
7. ZAKLJUČAK	19

8. SAŽETAK.....	20
9. SUMMARY	21
10.LITERATURA.....	22
11.ŽIVOTOPIS	27

POPIS KRATICA

KBB – kronična bubrežna bolest

GF – glomerulska filtracija

HD – hemodijaliza

TX – bubrežno presađivanje (od eng. *transplantation*)

PD – peritonejskadijaliza

IS – imunosupresivno

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

TAK – takrolimus

CSA – ciklosporin

MMF – mikofenolat mofetil

AZA – azatioprin

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

CMV – citomegalovirus

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*)

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 bubrežno oštećenje ili smanjenje bubrežne funkcije tijekom najmanje 3 mjeseca. Smanjenje bubrežne funkcije definirano je kao smanjenje glomerulske filtracije (GF) na manje od 60 ml/min/1,73 m² tjelesne površine. Najčešći uzroci KBB-a u razvijenim, ali i u nerazvijenim zemljama, jesu šećerna bolesti arterijska hipertenzija te glomerulonefritisi, koji su češći uzroci KBB-a u Aziji i Africi (1). Simptomi KBB-a su nespecifični, suptilni i sporo se razvijaju. U početku bolesnik nema simptome, a oni nastupaju kada vrijednost GF-a padne ispod 20 ml/min/1,73 m² tjelesne površine. Najbolji pokazatelj bubrežne funkcije jest GF i ovisno o njezinoj vrijednosti, KBB se dijeli u 5 stupnjeva. U četvrtom stupnju bolesnika je potrebno upoznati s postupcima nadomještanja bubrežne funkcije (NBF), kao što su hemodijaliza (HD) i bubrežno presađivanje (TX, od eng. *transplantation*). U bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a, potrebno je nadomjestiti bubrežnu funkciju dijalizom ili TX-om. O završnom stupnju KBB-a govorimo kada je vrijednost GF-a manja od 15ml/min/1,73m²tjelesne površine.

1.2 Nadomještanje bubrežne funkcije

U svakodnevnoj kliničkoj praksi kao postupci NBF-a koriste se HD, peritonejska dijaliza (PD) i TX. HD-om se uklanjaju toksični metabolički proizvodi iz krvi, višak tekućine te se korigira razina elektrolita i kiselinskobazična ravnoteža. Za HD je potreban pristup krvotoku, koji se postiže uspostavom arterijskovenske fistule (AVF), a krv se pročišćava korištenjem posebnih filtera (dijalizatora) u uređaju za HD. HD može uzrokovati komplikacije tijekom i nakon provođenja postupka, a najčešće komplikacije jesu: hipotenzija, grčevi, povraćanje, mučnina, glavobolja i znojenje. PD jest postupak u kojem se kao polupropusna membrana koristi potrbušnica. Postupak je manje zahtjevan i može se izvoditi kod kuće. Najpoželjniji i najučinkovitiji način liječenja bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a jest TX (2). TX omogućuje normalnu endokrinu i egzokrinu funkciju bubrega. TX se može učiniti sa živog ili mrtvog darovatelja. TX bubrega sa živog darovatelja ima bolji ishod od TX-a s kadaveričnog darovatelja (3). TX poboljšava životnu kakvoću i smanjuje rizik od smrti kod bolesnika sa završnim stupnjem KBB-a, u usporedbi s liječenjem dijalizom (4, 5). Nakon TX-a, glavni problem jest odbacivanje organa i stoga se bolesniku propisuje imunosupresivno (IS)

liječenje. IS liječenje bolesnike čini podložnijima infekcijama, razvoju zloćudnih i krvožilnih bolesti. Kod bolesnika, nakon TX-a također je često pojavljivanje poslije transplantacijske šećerne bolesti (NODAT, prema eng. *new –onset diabetes after transplantation*) koja uvelike ovisi o redovitim kontrolama i IS protokolima (6). Bolesnici s transplantiranim organima moraju se redovito kontrolirati. Potrebne su česte kontrole pri kojima se provjerava opće stanje bolesnika i laboratorijski nalazi. Posebnu važnost imaju oni koji pokazuju funkciju bubrega – kreatinin i ureja, a potrebno je pratiti i koncentracije IS lijekova u krvi.

1.2.1 Indikacije za bubrežno presađivanje

Indikacije za bubrežni TX uključuju sve bubrežne bolesti koje dovode do završnog stupnja bubrežne bolesti, a u kojemu se gubi bubrežna funkcija. Bubrežno presađivanje izbor je liječenja u bolesnika u kojih je očekivano preživljenje nakon TX-a 5 godina ili više, u onih koji nemaju aktivne zloćudne bolesti, infekcije te teške sustavne bolesti koje otežavaju rehabilitaciju nakon TX-a. Nakon TX-a važno je da je bolesnik svjestan svoga stanja te da voljan surađivati s liječnikom. Bolesnik mora biti spreman mijenjati određene životne navike nakon TX-a i redovito uzimati propisane lijekove kako bi TX bila što uspješnija i kako bi se smanjio rizik odbacivanja bubrežnog presatka.

1.3 Imunosupresivni lijekovi

IS lijekovi jesu lijekovi koji potiskuju ili smanjuju snagu imunskog sustava tijela. IS lijekovi nadziru odbacivanje presatka i zaslužni su za uspješnost TX-a te čine osnovu liječenja transplantiranih bolesnika. Suprimiranjem funkcije imunskog sustava, primjenu IS lijekova prate i komplikacije, kao što su infekcije, tumori, metaboličke bolesti, arterijska hipertenzija te druge nuspojave liječenja. IS strategija sastoji se od indukcije imunosupresije, suzbijanja odbacivanja i terapije održavanja. Lijekovi koji se koriste u indukciji jesu antilimfocitni i antitimocitni globulini ili protutijela na receptor za interleukin-2. Njihova primjena u indukciji poboljšava ishod TX-a i smanjuje rizik od akutnog odbacivanja organa (7, 8). U terapiji održavanja koriste se kalcineurinski inhibitori, CNI (prema eng. *calcineurin inhibitors*), antimetaboliti, kortikosteroidi i inhibitori proliferacijskih signala – mTORi (prema eng. *mammalian target of rapamycin inhibitors*) (9).

1.3.1 Kalcineurinski inhibitori

CNI koji se koriste u TX-ujesu takrolimus (TAK) i ciklosporin (CSA). Mehanizam djelovanja ovih lijekova zasniva se na sposobnosti inhibicije proizvodnje ili upotrebe interleukina-2, čime se sprječava poticanje klona citotoksičnih limfocita T (LT) usmjerenih protiv specifičnih ljudskih limfocitnih antigena vrste(10). Lijekovi se mogu primijeniti oralno ili intravenski. CSA i TAK metaboliziraju se u jetri posredovanjem P450 enzima, što rezultira brojnim interakcijama s drugim lijekovima, uključujući i neke druge IS lijekove, kao što su sirolimus i everolimus (11). Štetni i neželjeni učinci koji se javljaju prilikom korištenja ovih lijekova su: nefrotoksičnost, hepatotoksičnost, neurotoksičnost, hiperglikemija i hipertenzija. Kod primjene TAK-a češća je pojava neurotoksičnosti i šećerne bolesti, a nefrotoksičnost se javlja u manjem broju slučajeva nego kod primjene CSA (12). Kod primjene CSA, osim nefrotoksičnosti, češće se javljaju i hipertenzija i hiperlipidemija (12).

1.3.2 Antiproliferacijski lijekovi

Antiproliferacijski lijekovi zovu se još i antimetaboliti, a oni su tvari koje djeluju kao inhibitori aktivnosti ključnih enzima u metaboličkim reakcijama. Primjeri antimetabolita koji se koriste za očuvanje funkcije bubrežnog presatka su mikofenolat mofetil (MMF) i azatioprin (AZA) (9). MMF jest ester mikofenolne kiseline, a djeluje kao predlijeak. Učinak u organizmu ostvaruje metaboliziranjem do mikofenolne kiseline, koja inhibira monofosfat dehidrogenazu – enzim koji je potreban za sintezu purina u LT i limfocitima B (LB) te inhibira njihovu proliferaciju (13). Primjenjuje se oralno ili intravenski. Koristi se kao imunosupresiv u kombinaciji s CNI i kortikosteroidima ili kao zamjena za CNI u slučaju toksičnosti ili nepodnošenja CNI (9). Najčešće nuspojave i neželjeni učinci mikofenolata su: probavne smetnje, glavobolja, hipertenzija i reverzibilna mijelosupresija. AZA jest predlijeak koji se nakon apsorpcije pretvara u 6-merkaptopurin, koji dovodi do inhibicije sinteze purina i sprječava proliferaciju LT i LB. Štetni učinci AZA jesu probavnesmetnje kao što su: povraćanje, mučnina, proljev, a najvažniji štetni učinak jest mijelosupresija. AZA je jedan od prvih lijekova koji su primjenjivani u svrhu imunosupresije, a danas je uglavnom zamijenjen MMF-om (10).

1.3.3 Kortikosteroidi

Najčešće korišten glukokortikoid u imunosupresiji nakon bubrežnog TX-a jest prednizon. Kortikosteroidi suprimiraju funkciju makrofaga, preveniraju proliferaciju limfocita, inhibiraju produkciju nekih citokina. Bili su prvi lijekovi koji su se koristili za liječenje nakon TX-a (14). U vrijeme TX-a primjenjuju se u velikim dozama, nakon čega se doza postupno

smanjuje do doze održavanja. Mogu se primijeniti i u indukciji imunosupresije u kombinaciji s antilimfocitnim sredstvima. Dugoročna primjena kortikosteroida dovodi do razvoja Cushingovog sindroma, šećerne bolesti, osteoporoze, hipertenzije, gastritisa te infekcija.

1.3.4 Inhibitori proliferacijskih signala

Sirolimus i everolimus predstavljaju novu generaciju IS lijekova. Oni su mTOR inhibitori koji IS djelovanje ostvaruju vežući se na molekule s kinaznom aktivnošću mTOR-a, koje su dio unutarstaničnih signalnih puteva, čime inhibiraju produkciju interleukina i zaustavljaju napredovanje staničnog ciklusa iz G1 u S fazu. Na taj način inhibiraju proliferaciju LT potaknutu interleukinima, a oba lijeka mogu inhibirati i proliferaciju LB. Kao i ostali IS lijekovi, metaboliziraju se putem P450 enzima te mogu stupati u interakcije s drugim lijekovima (15). Za razliku od CNI, mTORi nisu nefrotoksični te je učestalost virusnih infekcija i malignoma manja kod njihove primjene. Najvažniji štetni učinci jesu: anemija, trombocitopenija, leukopenija, hiperkolesterolemija, stomatitis, proljev te rijetka, ali opasna intersticijska pneumonija (16). Proteinurija je često povezivana s primjernom sirolimusa (17). Zbog prethodno navedenog primjera, mTORi se izbjegavaju u bolesnika s proteinurijom, a kod bolesnika kod kojih dođe do pojave proteinurije za vrijeme terapije mTORi-ma, oni se isključuju iz liječenja.

1.4 Poslijetransplantacijske komplikacije i popratni pobol

Najčešći uzroci smrti kod transplantiranih bolesnika jesu: srčanožilne bolesti, infekcije i zloćudni tumori. Ostale komplikacije koje se mogu javiti jesu: NODAT, poremećaji koštanog mehanizma te hematološki poremećaji koji uključuju leukopeniju, eritrocitozu i trombocitopeniju.

1.4.1 Srčanožilne bolesti

Vodeći uzrok smrti u bolesnika na dijalizi i najčešći uzrok smrti i gubitka funkcije bubrežnog presatka jesu srčanožilne bolesti (18). Oko 40– 60% smrti nakon TX-a izazvano je srčanožilnim bolestima, a IS lijekovi poput CNI, mTORi te kortikosteroida povezani su s pogoršanjem hipertenzije, hiperlipidemije, pretilosti i šećerne bolesti (19, 20).

1.4.2 Infekcije

Infekcije su značajan uzrok smrti u primatelja bubrežnog presatka, a javljaju se kao posljedica nespecifičnog IS liječenja (21). Otprilike 70% bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija javi se u prva 3 mjeseca od TX-a, kada je djelovanje IS lijekova najizraženije (22). Rizik od infekcija ostaje povišen sve dok je bolesnik na IS terapiji i česte su oportunističke infekcije. Najčešće infekcije koje se pojavljuju u transplantiranih bolesnika jesu: mokraćne infekcije,

infekcije rane, pneumonije, a uzročnici su uglavnom bakterije i *Candida albicans* (23). Uzročnici oportunističkih infekcija u ovoj populaciji bolesnika jesu: citomegalovirus (CMV), poliomavirus, *Lysteria monocytogenes*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis* i virusi hepatitisa B i C, HSV, HZV i EBV(22, 24).

1.4.3 Zloćudne bolesti

Zloćudne bolesti treći su uzrok smrti u transplantiranih bolesnika. Mnogi IS lijekovi povećavaju rizik od nastanka zloćudnih bolesti, između ostaloga i tako što potiču onkogenezu uzrokovanu virusima (25). Prema američkom istraživanju iz 2004. godine, rizik je bio dvostruko veći za pojavu karcinoma koji su učestali i u općoj populaciji, peterostruko veći za pojavu melanoma, leukemija, cervikalnih i vulvovaginalnih promjena i trostruko veći za pojavu zloćudnih bolesti testisa i mjehura (26). Važan klinički problem u transplantiranih bolesnika jesu i nemelanomske zloćudne kožne promjene, koje uključuju skvamocelularni i bazocelularni karcinom i Kaposijev sarkom (27). U transplantiranih bolesnika javljaju se i non-Hodgkin limfom i mijelom, ali je njihova incidencija manja od ostalih navedenih zloćudnih bolesti (28).

1.5 Terapijsko praćenje imunosupresivnih lijekova

Terapijsko praćenje lijekova još je od uvođenja CSA sastavni dio IS terapije, a ono se odnosi na mjerenje koncentracije IS lijekova u krvi (29). Ono je važno zbog prilagodbe IS terapije individualnim potrebama bolesnika, kako bi se na taj način smanjio rizik od odbacivanja bubrežnog presatka i neželjenih nuspojava. Prevelika doza IS lijekova može dovesti do pojave raznih nuspojava lijekova, dok preniska doza dovodi do odbacivanja bubrežnog presatka. Kako se odbacivanje može dogoditi u bilo koje vrijeme nakon TX-a, terapija IS lijekovima jest doživotna zbog čega je potrebno redovito praćenje koncentracije lijekova i prilagođavanje doze (29). Činjenica da IS lijekovi poput TAC, CSA, sirolimusa i everolimusa imaju usku terapijsku širinu i široku intra- i interindividualnu varijabilnost, još je jedan razlog za terapijsko praćenje lijekova (30). Terapijsko praćenje lijekova omogućuje titriranje doze lijeka i režime doziranja ovisno o intraindividualnim razlikama bolesnika (31). Od uvođenja CSA u IS terapiju, dugotrajna funkcija bubrežnog presatka je poboljšana, no ne bez komplikacija (31). TAK, kao i CSA, ima veliku intra- i intervarijabilnost, što rezultira primjenom širokog raspona oralnih doza lijeka koje su potrebne da se održi koncentracija lijeka u krvi, što rezultira i varijabilnošću koncentracija (31, 32). U bolesnika koji su primali jednaku dozu lijeka svaki put prilikom primjene lijeka, bez mijenjanja doze lijeka, također je uočena varijabilnost u koncentraciji lijeka u krvi (32). Mjerenje koncentracija lijekova u krvi

pomaže i u osiguravanju suradljivosti bolesnika pri uzimanju lijekova, što je važno jer transplantirani bolesnici koriste više lijekova tijekom duljeg razdoblja, što može dovesti do smanjenja suradljivosti (32). Varijabilna apsorpcija i uska terapijska širina CSA, TAK-a, everolimusa i sirolimusa rezultirale su mjerenjem koncentracije CSA u krvi, kako bi se doza prilagodila individualnom bolesniku te kako bi se postigao maksimalni terapijski učinak sa što manje nuspojava (33, 34).

1.6 Suradljivost pri uzimanju imunosupresivnih lijekova

Suradljivost pri uzimanju lijekova definira se kao mjera kojom se bolesnik pridržava liječnikovih uputa (35). Nesuradljivost vodi do lošijih kliničkih ishoda te viših stopa smrtnosti i pobola, a u bolesnika s bubrežnim presatkom vodi do više stope akutnog odbacivanja presatka, disfunkcije i gubitka presatka te smrti bolesnika (36, 37). Čimbenici nesuradljivosti u bolesnika s bubrežnim presatkom uključuju velik broj lijekova koji se koriste u IS terapiji, pedijatrijske bolesnike, niži stupanj obrazovanja i lošije socio-ekonomske uvjete(36). Procjena je da je nesuradljivost pri uzimanju IS lijekova odgovorna za 16,3 do 36,4% gubitaka i za 19,9% akutnih odbacivanja bubrežnog presatka(38, 39).

1.7 Imunosupresivno liječenje nakon bubrežnog presađivanja- suvremene smjernice

Prvu uspješnu bubrežnu TX izveo je Joseph Murray 1954. godine između jednojajčanih blizanaca, tada bez IS lijekova (40).Godine 1962. u IS terapiju bolesnika s bubrežnim presatkom, Calne i Murray uvode AZA (Imuran), a 1963. godine Starzl kombinira AZA s kortikosteroidima (41).

Radna skupina *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2009. godine donijela je kliničke smjernice za imunosupresiju i očuvanje presatka. Prije toga postojale su smjernice iz 2000. godine koje su objavljene od strane Američkog Društva za Transplantaciju (eng. *American Society of Transplantation*) i europske radne skupine ERBP (*European Renal Best Practice*) koje su se zasnivale samo na stručnom mišljenju, bez dokaza, zbog čega je napravljena revizija smjernica 2009. godine (9). Za indukcijsku terapiju preporučuje se uporaba bioloških lijekova.U prvoj liniji preporučuje se primjena protutijela na receptor za interleukin 2 (ILR-2A), za što se pokazalo da smanjuje rizik akutnog odbacivanja i pozitivno utječe na dugotrajno preživljenje presatka (9). Druga linija za bolesnike povećanog imunskog rizika preporučuje primjenu antitimocitnog globulina (ATG)(9). ERBP u svojoj reviziji KDIGO smjernica 2011. predlaže da se indukcijska terapija ne primjenjuje usvim dobnim skupinama, npr. kod starijih dobnih skupina. Razlog tomu je retrospektivno

istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama koje je pokazalo da je stopa akutnog odbacivanja manja u skupini koja je primila indukcijsku terapiju, ali stope preživljenja 1, 3 i 5 godina nakon TX nisu promijenjene (42, 43). Usporedbom primjene IL2-RA i ATG-a kao indukcijske terapije, u metaanalizi 16 randomiziranih kliničkih ispitivanja, ATG se pokazao boljim u smanjenju stope akutnog odbacivanja, no uzrokovao je veću vjerojatnost razvoja zloćudne bolesti, infekcije CMV-om te ostalih nuspojava (44). Za terapiju održavanja preporučuje se kombinacija CNI i antiproliferativnog lijeka, s ili bez kortikosteroida. Predloženi CNI jest TAK (9). Metaanaliza randomiziranih kliničkih istraživanja pokazuje manje stope akutnog odbacivanja bubrežnog presatka i bolje preživljenje bolesnika koji koriste TAK, od onih koji koriste CSA. Također je pokazano da manje doze TAK-a povećavaju vjerojatnost za odbacivanje presatka, dok veće doze dovode do razvijanja NODAT-a, zbog čega je bitno redovito regulirati koncentracije lijeka u krvi (45). Primjena CNI u održavanju imunosupresije preporučuje se prije ili za vrijeme TX-a, umjesto samo nakon TX-a, jer raste vjerojatnost akutnog odbacivanja presatka (9). Prema KDIGO smjernicama i smjernicama europskih stručnjaka, antiproliferativni lijek izbora jest mikofenolat (9, 42). Primjena kortikosteroida se u bolesnika koji nemaju povećan imunski rizik i koji su primili induktivnu terapiju prekida tijekom prvog poslijetransplantacijskog tjedna (9). Primjena mTORi treba započeti nakon uspostave funkcije presatka i cijeljenja ožiljaka, a kao dugotrajna terapija održavanja, preporučuje se doze uvedenih imunosupresiva smanjiti na najmanje planirane doze do vremena od 2 do 4 mjeseca nakon TX-a (9).

Transplantirani bolesnici podložni su raznim komplikacijama i nuspojavama liječenja IS lijekovima i u tim slučajevima potrebna je prilagodba lijekova. Kortikosteroidi transplantiranim bolesnicima koji boluju od hipertenzije mogu pogoršati stanje, stoga se preporučuje smanjivanje doze kortikosteroida (9). Mogu se koristiti svi antihipertenzivni lijekovi, jer imaju sličan terapijski učinak, ali je potrebno paziti na moguće interakcije među lijekovima(46). Ukoliko u bolesnika postoje aterosklerotične promjene koronarnih krvnih žila, u terapiju se uvodi acetilsalicilna kiselina u dozi od 65-100 mg/dan, a ako se pojavi proteinurija, preporučuje se uvesti ACE (angiotenzin konvertaza, od eng. *angiotensin convertase*) inhibitor ili blokator receptora za angiotenzin II (9). Ukoliko se u bolesnika nakon TX-a razvije zloćudna bolest, preporučuje se smanjivanje doza IS lijekova ili uvođenje mTORi u terapiju, ako nema kontraindikacije za njihovu primjenu (9). Prema kliničkom istraživanju iz 2009. godine, pokazano je da sirolimus smanjuje pojavnost zloćudnih bolesti, u usporedbi s TAK-om (47). Svi IS lijekovi, osim antiproliferativnih lijekova, imaju

dijabetogeno djelovanje i ukoliko se nakon TX-a razvije NODAT potrebno je smanjiti doze IS lijekova, u prvom redu kortikosteroida, a moguće je i zamijeniti TAK CSA-om (9). U bolesnika s hiperuricemijom, umjesto alopurinola preporučuje se primjena kolhicina (9).

2. HIPOTEZA

Koncentracije IS lijekova su varijabilne u bolesnika s bubrežnim presatkom.

3.CILJEVI

Ciljevi ovog rada bili su:

- Izračunati varijabilnost koncentracije CNI i mTOR inhibitora (koeficijent varijabilnosti) u krvi tijekom jedne godine (2017.) u bolesnika s bubrežnim presatkom.
- Istražiti promjene kreatininemije kao mjere funkcije presatka obzirom na promjene koncentracije.
- Istražiti učestalost mjerenja koncentracije IS lijekova.

4.ISPITANICI I POSTUPCI

4.1 Ustroj istraživanja

Istraživanje je ustrojeno kao kohortno-povijesno istraživanje.

4.2 Bolesnici

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

U istraživanje je uključeno 89 bolesnika s funkcionalnim bubrežnim presatkom transplantiranih u KBCO. Ovaj uzorak je dio od ukupno 123 transplantirana bolesnika u KBCO tijekom prvih 10 godina otkako se u KBCO-u vrše bubrežna presađivanja. U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji su u međuvremenu umrli ili su ponovno na dijalizi zbog nefunkcioniranja bubrežnog presatka ili su pak bubrežni presadak primili tijekom 2017. godine.

4.3 Postupci

Iz medicinskih zapisa prikupljeni su podaci o demografskim i medicinskim obilježjima, koncentraciji IS lijekova u krvi i o kreatininemiji tijekom 2017. godine.

Varijabilnost koncentracije izračunata je prema formuli (standardna devijacija / aritmetička sredina) x 100.

4.4 Statistički postupci

Podaci su prikazani deskriptivno i obrađeni analitički. Nominalni podaci prikazani su pomoću apsolutnih i relativnih frekvencija. Numerički podaci prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom (IQR, od eng. *interquartile range*). Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Razlike u frekvencijama izmjerene su hi-kvadrat testom, a u numeričkim varijablama Kruskal-Wallisovim testom. Korelacije su istražene pomoću Spearmanovog testa. Statistička značajnost prihvaćena je uz $p < 0,05$. Statistička obrada učinjena je pomoću SPSS programa (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).

5. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 89 bolesnika, od kojih je 48 (54%) muškaraca i 41 (46%) žena. Jedanbubrežni TX imalo je 84 (94%) bolesnika. Točno 48 (54%) ispitanika imalo je kronični glomerulonefritis kao osnovnu bolest, njih 17 (13%) policističnu bubrežnu bolest, 11 (12%) intersticijski nefritis, dok su ostale bolesti bile zastupljene u manjem broju (Tablica 1).

Tablica 1. Bolesnici u odnosu na broj transplantacije i primarnu bubrežnu bolest

	Broj (%) bolesnika
Broj transplantacija	
Jedna	84 (94)
Dvije	4 (5)
Tri	1 (1)
Primarna bubrežna bolest	
Šećerna bolest	7 (8)
Arterijska hipertenzija	4 (5)
Glomerulonefritis	48 (54)
Intersticijski nefritis	11 (12)
Policistična bubrežna bolest	17 (13)
Ostalo	2 (2)

Medijan dobi bolesnika pri istraživanju je bio 58 godina (IQR 50 - 64) u rasponu od 33 do 78 godina (Tablica 2).

Tablica 2. Dob pri istraživanju, prvoj dijalizi i dob kod posljednje transplantacije (N = 89)

	Medijan (interkvartilni raspon)
Dob pri istraživanju (godine)	58 (50 - 64)
Dob pri prvoj dijalizi (godine)	49 (44 - 57)
Dob pri posljednjoj transplantaciji (godine)	52 (47 - 60)

Kalcijneurinski inhibitor (CNI) primalo je 88% bolesnika. Najučestaliji CNI jest takrolimus, u 51 (57%) bolesnika. Advagraf se primjenjivao u 30 (34%), a Sandimmun neoral u 27 (30%) ispitanika. Certican kao mTOR inhibitor primjenjivao se u 13 (15%) ispitanika, a Cellcept kao

antiproliferacijski imunosupresiv u 47 (53%) bolesnika. Mikofenolatmofetil je bio najučestaliji antiproliferacijski lijek, koji se primjenjivao kod 82 (92%) bolesnika. Kortikosteroide je koristilo 42 (47%) bolesnika (Tablica 3).

Tablica 3. Bolesnici u odnosu na primjenu inhibitora i imunosupresiva (N = 89)	
	Broj (%) bolesnika
Kalcineurinski inhibitor	
Bez	11 (12)
Prograf	9 (10)
Advagraf	30 (34)
Envarsus	12 (14)
Sandimmun neoral	27 (30)
Vrsta kalcijneurinskog inhibitora	
Bez	11 (13)
Takrolimus	51 (57)
Ciklosporin	27 (30)
mTOR inhibitori	
Bez	73 (82)
Certican (everolimus)	13 (15)
Rapamune (sirolimus)	3 (3)
Antiproliferacijski imunosupresivi	
Bez	5 (6)
Cellcept	47 (53)
Myfortic	35 (39)
Imuran	2 (2)
Vrsta antiproliferacijskog lijeka	
Bez	5 (6)
Mikofenolat mofetil	82 (92)
Azatioprin	2 (2)
Kortikosteroidi	
Ne	47 (53)
Da	42 (47)

Medijan mjerenja koncentracije TAK-a, CSA i sirolimusa bio je 4. IQR za TAK i CSA bio je 2-5, a IQR sirolimusa bio je 1-4. Najveći raspon mjerenja koncentracija imunosupresivnog lijeka imao je TAK s rasponom 1-12, a najmanji sirolimus s rasponom 1-4 (Tablica 4).

Tablica 4. Broj mjerenja koncentracije imunosupresivnog lijeka u krvi tijekom godine (N = 89)

Mjerena tvar	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
takrolimus (n = 49)	4 (2 – 5)	1 – 12
ciklosporin (n = 24)	4 (2 – 5)	1 – 9
everolimus (n = 13)	5(2 – 7)	1– 8
sirolimus (n = 3)	4(1 – 4)	1 – 4

Medijan koncentracije CSA bio je 63,5 (IQR 55,08-74,5), a medijan koncentracija kreatinina bio je 124,75 (IQR 96,65-149,38) (Tablica 5).

Tablica 5. Koncentracija imunosupresivnih lijekova i kreatininemija (N = 89)

	medijan (interkvartilni raspon)
Takrolimus (n = 53)[ug/l]	5,16 (4,62 – 6,35)
Ciklosporin (n =24) [ug/l]	63,5 (55,08 – 74,5)
Everolimus (n = 13) [ug/l]	4,33(3,86 – 5,07)
Sirolimus (n = 3)[ug/l]	5,19 (4,67 – 5,47)
Kreatinin(n = 84) [μmol/l]	124,75 (96,65 – 149,38)

Najveću varijabilnost koncentracije IS lijekova imao je sirolimus, medijana 31,29 (IQR 0-34,53). Slijede ga TAK, medijana 23,36 (IQR 12,6-37,65), everolimus, medijana 21,7 (IQR 3,2-27,3) i ciklosporin s najmanjom varijabilnosti, medijana 17,56 (IQR 0-35,79) (Tablica 6).

Tablica 6. Varijabilnost koncentracije imunosupresivnih lijekova (N = 89)

Mjerena tvar	(%) medijan (interkvartilni raspon)
Takrolimus (n = 47)	23,36 (12,6 – 37,65)
Ciklosporin (n =21)	17,56 (0 – 35,79)
Everolimus (n = 14)	21,7 (4,2 – 27,3)
Sirolimus (n = 3)	31,29 (0 – 34,53)
Kreatinin (n = 75)	7,51 (4,10 – 10,62)

Nema značajne povezanosti između varijabilnosti lijeka s varijabilnosti kreatinina, što smo ocijenili Spearmanovim koeficijentom korelacije (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost varijabilnosti lijekova s varijabilnosti kreatinina (N = 89)

Lijek	Spearmanov koeficijent korelacije (ρ)	<i>P</i>
Takrolimus (n = 47)	0,213	0,15
Ciklosporin (n =18)	0,251	0,31
Everolimus (n = 13)	-0,055	0,86
Sirolimus (n = 2)	-1	-

Značajno je veća varijabilnost Envarsusa u odnosu na Prograf i Advagraf kod bolesnika koji primaju TAK. Najveću varijabilnost koncentracije lijeka prema vrsti kalcijneurinskih inhibitora imao je Envarsus, medijana 38.5% (IQR 20,1-43,5), a najmanju Advagraf, medijana 18,6 (IQR 7,4- 24,2). U varijabilnosti kreatinina nema značajne razlike (Tablica 8).

Tablica 8. Varijabilnosti koncentracije lijekova (%) i kreatinina prema vrsti na kalcijneurinskih inhibitora (N = 89)

	Medijan (IQR)			<i>P</i> *
	Prograf	Advagraf	Envarsus	
Takrolimus	26,2 (8,4 – 44,5)	18,6 (7,4 – 24,2)	38,5 (20,1 – 43,5)	0,01
Ciklosporin	-	-	-	-
Everolimus	-	27,7 (n = 1)	22,8 (21,7 – 40,2)	-
Sirolimus	-	-	-	-
Kreatinin	7,6 (5,3 – 12)	4,4 (3,3 – 8,7)	6,7 (3,9 – 11,9)	0,19

*Kruskal - Wallisov test

6. RASPRAVA

Najveću varijabilnost koncentracije IS lijekova u naših bolesnika imao je sirolimus (31,29%). Slijede ga TAK (23,36%), everolimus (21,7%) i CSA(17,56%). Najveću varijabilnost koncentracije od preparata takrolimusa imao je Envarsus (38.5%). Razlog ovako velikoj varijabilnosti može biti taj što se Envarsus 2017. godine tek uvodio u terapiju te je bilo potrebno praćenje bolesnika i usklađivanje terapije kako bi se postigao najbolji terapijski učinak. Varijabilnost koncentracije Envarsusa trebala bi se popratiti u godini neuvođenja lijeka kako bi se što objektivnije izmjerila. TAK-a i CSA kao IS terapiju koristi većina naših bolesnika nakon bubrežnog presatka, što može objasniti njihovu manju varijabilnost koncentracije u odnosu na sirolimus kojega koristi troje bolesnika. U ovom radu varijabilnost koncentracije IS lijekova nije korelirala s varijabilnošću kreatininemije, a varijabilnost kreatininemije nije bila velika (7,51%). Objavljena izvješća podržavaju teoriju da veće varijabilnosti koncentracije IS lijekovodovode do lošijeg ishoda TX-a. TAK jest jedan od najkorištenijih IS lijekova i visoka varijabilnost u njegovoj krvnoj koncentraciji dovodi do povećavanja rizika od akutnog odbacivanja bubrežnog presatka ili od neželjenih nuspojava. U istraživanju Changa i suradnika, provedenome na 129 bolesnika, koje je trajalo šest mjeseci, u bolesnika koji su prešli s Prografa na Advagraf, zabilježena je smanjena varijabilnost koncentracije, a vrijednosti kreatinina ostale su nepromijenjene te nije zabilježeno akutno odbacivanje bubrežnog presatka (51). U našem istraživanju varijabilnost koncentracije Prografa također je bila veća od varijabilnosti koncentracije Advagrafa. Ovo govori u prilog koristi od uzimanja oblika lijeka s produljenim djelovanjem u jednoj dnevnoj dozi. Ipak, radi se o istom lijeku (Prograf vs Advagraf), dok je u slučaju Envarsusa, koji je paralela Advagrafu, situacija na temelju ovog istraživanja neizvjesna, obzirom na veću varijabilnost koncentracije, ali i činjenicu da je lijek tijekom te godine najčešće tek uveden u terapiju.

IS lijekovi jesu osnova liječenja bolesnika s bubrežnim presatkom. Budući da je IS terapija u ovih bolesnika nužna doživotno, važno je pratiti funkciju presatka i subjektivno stanje bolesnika, ali i pratiti koncentracije IS lijekova u krvi (29). IS lijekovi primjenjuju se prema preporukama KDIGO i ERBP, gdje su osnova IS režima CNI, a prvi izbor je TAK (9, 42). U našem istraživanju 88% bolesnika primalo je CNI, od čega je 57% bolesnika primalo TAK, a 30% bolesnika primalo je CSA. Ovakav režim IS slaže se sa navedenim smjernicama(9, 42).

Koncentracije IS lijekova varijabilne su u bolesnika s bubrežnim presatkom. IS lijekovi imaju usku terapijsku širinu i široku inter- i intravarijabilnost, što ih čini pogodnima za terapijsko praćenje, kako bi se na taj način individualizirala IS terapija za svakog bolesnika (30). Medijan mjerenja koncentracije za TAK, CSA i everolimus bio je 4, a medijan mjerenja koncentracije za sirolimus bio je 5. Mjerenje koncentracije IS lijekova potrebno je uz opći pregled bolesnika i ostale laboratorijske nalaze. Mjerenje koncentracija lijekova preporuča se jednom tjedno sve dok se ne postigne terapijski učinak, a nakon toga mjerenje se preporuča jednom mjesečno (31). Terapijsko praćenje lijeka u bolesnika s bubrežnim presatkom važno je kako bi se spriječila pojava nuspojava i akutnog odbacivanja bubrežnog presatka. U naših bolesnika broj mjerenja koncentracije lijekova varira ovisno o lijeku, a bitno je naglasiti i da je 5 pacijenata bilo nesuradljivo tijekom 2017. godine jer nisu dolazili na preglede i samim time njima se nije mogla izmjeriti koncentracija lijeka u krvi niti im se njihova terapija mogla prilagoditi. Na dnevnom pregledu bolesnika teško je predvidjeti koncentracije lijeka u krvi, i stoga se svaki put traže nalazi za sljedeći pregled (jer se u laboratoriju KBCO koncentracija ovih lijekova u krvi određuje najčešće samo 2 puta tjedno). Godine 2014. ukinut je laboratorij za svakodnevni rad što onemogućava slanje određivanja koncentracija isti dan, to jest kada je taj nalaz potreban, nego nalazi dolaze naknadno. Kao posljedica toga, ne traže svi liječnici koncentracije lijekova u krvi, što se očituje i u razlikama u broju mjerenja koncentracije IS lijekova, ovisno i o vrsti IS lijeka, ali i razlikama broja mjerenja između bolesnika koji primaju isti IS lijek. Ovakva praksa nije povoljna za bolesnike upravo zbog toga što se male koncentracije lijekova povezuju s većom stopom akutnog odbacivanja bubrežnog presatka, a veće koncentracije s većim brojem nuspojava (32-34). Ne smije se zanemariti niti cijena određivanja koncentracije ovih lijekova u krvi. Pacijentima koji primaju TAK maksimum broja mjerenja koncentracije lijeka bio je 12, za CSA 9, za everolimus 8, a za sirolimus 4. Minimum broja mjerenja koncentracije lijeka ipak je barem jedanput godišnje, osim za nesuradljive bolesnike koji ne dolaze na redovite kontrolne preglede. Činjenica da je broj mjerenja koncentracija za pojedine bolesnike bio 1 jest poražavajuća, obzirom da se u literaturi navodi da je potrebno mjerenje koncentracija lijeka svaki put na pregledu kako bi se izbjeglo odbacivanje bubrežnog presatka i nuspojave lijekova. Učestalo mjerenje koncentracija lijeka u krvi važno je i zbog varijabilnosti koncentracije lijeka koja ovisi o faktorima kao što su dob, spol, tjelesna masa te zbog interakcija s drugim lijekovima i hranom (31). U istraživanju Lindholma i suradnika koje je provedeno na 14 bolesnika, dobi između 27 do 73 godine, promatrale su se promjene koncentracije TAK-a tijekom 12 mjeseci nakon transplantacije. Prikupljeno je 47 mjerenja koncentracije TAK-a te ih se usporedilo s neželjenim učincima,

koji uključuju nefrotoksičnost, neurotoksičnost, zloćudne bolesti i infekcije. Istraživanjem je pokazano da je pri koncentraciji TAK-a iznad 30ng/ml, incidencija neželjenih učinaka 76%, a pri koncentraciji TAK-a manjoj od 10 ng/ml, incidencija neželjenih učinaka iznosila je samo 5,3% (48). Rezultati dobiveni retrospektivnom analizom u 30 odraslih bolesnika s bubrežnim presatkom u Australiji, pokazuju povezanost koncentracije TAK-a u krvi s ranim akutnim odbacivanjem bubrežnog presatka. Navodi se da je rizik akutnog odbacivanja bubrežnog presatka veći kada koncentracija TAK-a iznosi manje od 10ng/ml tijekom ranog poslijeoperacijskog doba(49). Terapijsko praćenje lijekova korisna je metoda pri određivanju individualne doze za svakog bolesnika, ali zahtjeva farmakološko znanje o lijekovima, njihovoj farmakokinetici i farmakodinamici. Za uspješno terapijsko praćenje lijekova, potrebno je više od jednog određivanja koncentracije lijeka u godini dana, što je u nekoliko naših bolesnika bio slučaj. Stoga se u budućnosti treba pridržavati preporuka i potrebno je vršiti mjerenja koncentracije lijeka učestalo kako bi se smanjila mogućnost ili akutnog odbacivanja presatka ili pojave neželjenih nuspojava. Osim prikupljanja podataka o koncentracijama IS lijekova, potrebno je uzeti u obzir i doze primijenjenih IS lijekova, kako bi se uočila povezanost između doza lijekova i varijabilnosti koncentracija IS lijekova.

U ovom istraživanju ne postoji statistički značajna povezanost promjene kreatinemije kao funkcije bubrežnog presatka obzirom na varijabilnost koncentracije IS lijekova. Istraživanje provedeno na pedijatrijskim bolesnicima s bubrežnim presatkom u Nizozemskoj, koje je uključivalo 69 pedijatrijskih bolesnika, dobi od 3.5 do 18 godina, također nije pokazalo povezanost između promjene kreatinemije obzirom na varijabilnost koncentracije TAK-a, a kao ograničenje njihovog istraživanja navodi se razdoblje od 4 godine, koje je prekratko da bi se vidjelo ubrzano pogoršanje funkcije bubrežnog presatka (50).

U budućnosti se istraživanje može proširiti proučavanjem utjecaja varijabilnosti koncentracije IS lijekova na druge ishode poput komorbiditeta te dugoročnog preživljenja funkcije bubrežnog presatka.

7.ZAKLJUČAK

Ne temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Najveću varijabilnost koncentracije IS lijekova imao je sirolimus, a slijede ga TAK, CSA i everolimus.
- Najveću varijabilnost koncentracije od preparata takrolimusa imao je Envarsus.
- Broj mjerenja koncentracije IS lijekova u krvi u bolesnika u KBCOvrlo je raznolik.
- Nije pronađena značajna povezanost između varijabilnosti lijeka i varijabilnosti kreatinina.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Istražiti varijabilnost koncentracije immunosupresivnih (IS) lijekova u krvi tijekom jedne godine (2017.) u bolesnika s bubrežnim presatkom u Kliničkom bolničkom centru Osijek (KBCO).

NACRT ISTRAŽIVANJA: Kohortno povijesno istraživanje.

ISPITANICI I POSTUPCI: U istraživanje je uključeno 89 bolesnika (54% muškaraca) s funkcionalnim bubrežnim presatkom, transplantiranih u KBCO. Medijan dobi bolesnika bio je 58 godina s interkvartilnim rasponom od 50 do 64 (IQR, od eng.*interquartile range*). Iz medicinskih zapisa prikupljeni su podaci o koncentraciji IS lijekova u krvi i o kreatininemiji tijekom 2017. godine, a varijabilnost koncentracije izračunata je prema formuli (standardna devijacija/aritmetička sredina) x 100. Podaci su obrađeni u SPSS-u (inačica 16.0, SPSS Inc.,Chicago, IL, SAD).

REZULTATI: Varijabilnost koncentracije takrolimusa (TAK) bila je 23,36%, ciklosporina (CSA) 17,45%, everolimusa 21,7% i sirolimusa 31,29%. Varijabilnost Prografa bila je 26,2%, Advagrafa 18,6% i Envarsusa 38,5%. U trenutku istraživanja, TAK je primalo 57% bolesnika, a CSA 30% bolesnika. Od preparata TAK-a, najviše bolesnika primalo je Advagraf(34%). Medijan mjerenja koncentracije za TAK, CSA i everolimus bio je 4, a medijan mjerenja koncentracije za sirolimus bio je 5. Medijan kreatininemije bio je 124,75, s varijabilnošću 7,51%. Nije bilo korelacije između varijabilnosti koncentracija IS lijekova i varijabilnosti kreatininemije.

ZAKLJUČAK: Najveću varijabilnost koncentracije lijeka u naših bolesnika imao je sirolimus, a najmanju CSA. Envarsus je imao najveću varijabilnost među preparatima takrolimusa, moguće zbog toga što je taj lijek u toj godini tek uveden.Broj mjerenja koncentracije lijekova u krvi u KBCO-u vrlo je raznolik.

Ključne riječi: varijabilnost koncentracije, kalcijneurinski inhibitori, mTOR inhibitori, takrolimus, terapijsko praćenje lijekova

9. SUMMARY

AIMS: The aim of this study was to explore variability in concentration of immunosuppressive (IS) drugs in blood during the period of one year (2017) in patients with kidney transplant in Clinical Hospital Centre Osijek (CHCO).

DESIGN: Historical cohort study.

PATIENTS AND METHODS: The study included 89 patients (54 % male) with functional kidney transplant which were transplanted in KBCO. Median age of the patients was 58 years with interquartile range of 50 to 64. Data on concentrations of IS drugs and creatininemia were taken from medical records and statistically analyzed using SPSS (version 16.0). Variability in concentration was calculated according to the formula (standard deviation/ mean) x 100.

RESULTS: Variability in concentration of tacrolimus (TAC) was 23.35%, of cyclosporine (CSA) 17.45%, of everolimus 21.7% and of sirolimus 31.29%. Variability in concentration of Prograf was 26.2%, of Advagraf 18.6 % and of Envarsus 38.5%. At the time of the study TAC was taken by 57% of the patients and CSA by 30% of the patients. Median measurement of concentration for TAC, CSA and everolimus was 4 and for sirolimus 5. Median creatininemia was 124.75 with variability of 7.51%. There was no correlation between variability in concentration of IS drugs and variability in creatininemia.

CONCLUSION: The highest variability in concentration in the patients had sirolimus, and the lowest CSA. Envarsus had the highest variability among preparations of TAC, possibly due to the fact that Envarsus was the most often introduced in that year. The number of blood drug concentration measurements in KBCO is very diverse.

Keywords: variability of concentration, calcineurin inhibitors, mTOR inhibitors, tacrolimus, therapeutic drug monitoring.

10.LITERATURA

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* (London, England). 2017;389(10075):1238-52.
2. Greco F, Fornara P, Mirone V. Renal transplantation: technical aspects, diagnosis and management of early and late urological complications. *Panminerva medica*. 2014;56(1):17-29.
3. Nicholson ML, Bradley JA. Renal transplantation from living donors : Should be seriously considered to help overcome the shortfall in organs *BMJ : British Medical Journal*. 1999;318(7181):409-10.
4. 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. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(11):2135-41.
5. Schiffer L, Krautzig S, Gerbig D, Bintaro P, Haller H, Schiffer M. [Rehabilitation after kidney transplantation: Old problems and new structures]. *Der Internist*. 2016;57(1):49-53.
6. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-Onset Diabetes After Renal Transplantation: Risk assessment and management. *Diabetes Care*. 2012;35(1):181-8.
7. Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2005;19(1):39-46.
8. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2011;68(3):211-8.
9. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
10. Karamehic J, Izetbegovic S, autors c. Immunosuppression therapy and his use in transplantation of organs 2012.
11. Kapturczak MH, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplantation proceedings*. 2004;36(2 Suppl):25s-32s.

12. Martins L, Ventura A, Branco A, Carvalho MJ, Henriques AC, Dias L, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in kidney transplantation: are there differences in nephrotoxicity? *Transplantation proceedings*. 2004;36(4):877-9.
13. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1:s2-8.
14. Karamehic J, Lorber M, Ihan A, Formica R, Izetbegovic S. *IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI*2012. 34-106 p.
15. Katzung BG MS, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology* 12TH ed. New York: McGraw Hill-Medical; 2012. 1229 p.
16. Moes DJ, Guchelaar HJ, de Fijter JW. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug discovery today*. 2015;20(10):1243-9.
17. Baas MC, Kers J, Florquin S, de Fijter JW, van der Heide JJ, van den Bergh Weerman MA, et al. Cyclosporine versus everolimus: effects on the glomerulus. *Clinical transplantation*. 2013;27(4):535-40.
18. Keddis MT, Bhutani G, El-Zoghby ZM. Cardiovascular disease burden and risk factors before and after kidney transplant. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets*. 2014;14(3):185-94.
19. Glicklich D, Vohra P. Cardiovascular risk assessment before and after kidney transplantation. *Cardiology in review*. 2014;22(4):153-62.
20. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*. 2006;82(5):603-11.
21. Washer GF, Schröter GPJ, Starzl TE, Weil R. Causes of Death After Kidney Transplantation. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1983;250(1):49-54.
22. Khoury JA, Brennan DC. Infectious complications in kidney transplant recipients: review of the literature. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2005;16(4):453-97.
23. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney international*. 1993;44(1):221-36.
24. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(6):1758-74.
25. Rama I, Grinyo JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(9):511-9.

26. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2004;4(6):905-13.
27. Tepeoglu M, Ayva S, Ok Atilgan A, Tunca MZ, Ozdemir BH, Moray G, et al. Nonmelanoma skin cancer after kidney transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2014;12(3):233-7.
28. Caillard S, Agodoa LY, Bohem EM, Abbott KC. Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis. *Transplantation*. 2006;81(6):888-95.
29. Oellerich M, Armstrong VW. The role of therapeutic drug monitoring in individualizing immunosuppressive drug therapy: recent developments. *Therapeutic drug monitoring*. 2006;28(6):720-5.
30. Andrews LM, Li Y, De Winter BCM, Shi Y-Y, Baan CC, Van Gelder T, et al. Pharmacokinetic considerations related to therapeutic drug monitoring of tacrolimus in kidney transplant patients. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017;13(12):1225-36.
31. Johnston A, Holt DW. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1999;47(4):339-50.
32. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clinical pharmacokinetics*. 1995;29(6):404-30.
33. Sketris I, Yatscoff R, Keown P, Canafax DM, First MR, Holt DW, et al. Optimizing the use of cyclosporine in renal transplantation. *Clinical biochemistry*. 1995;28(3):195-211.
34. Yoshimura N, Okamoto M, Akioka K, Kaihara S. Optimization of the use of cyclosporine in renal transplantation. *Transplantation proceedings*. 2004;36(2 Suppl):181s-5s.
35. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(4):304-14.
36. Ghods AJ, Nasrollahzadeh D. Noncompliance with immunosuppressive medications after renal transplantation. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2003;1(1):39-47.
37. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*. 2015;2015:217047.
38. Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S, et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant

patients: a literature review. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(10):1121-33.

39. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004;77(5):769-76.

40. Hatzinger M, Stastny M, Grutzmacher P, Sohn M. [The history of kidney transplantation]. *Der Urologe Ausg A*. 2016;55(10):1353-9.

41. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *The New England journal of medicine*. 1963;268:1315-23.

42. 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(7):2099-106.

43. Gralla J, Wiseman AC. The impact of IL2ra induction therapy in kidney transplantation using tacrolimus- and mycophenolate-based immunosuppression. *Transplantation*. 2010;90(6):639-44.

44. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004;77(2):166-76.

45. Boots JM, Christiaans MH, Van Duijnhoven EM, Van Suylen RJ, Van Hooff JP. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: a pilot study. *Transplantation*. 2002;74(12):1703-9.

46. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015;26(6):1248-60.

47. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2009;87(2):233-42.

48. Lindholm A, Dahlqvist R, Groth GG, Sjoqvist F. A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(3):443-52.

49. Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentrations and increased risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(9):1905-9.
50. Prytula AA, Bouts AH, Mathot RA, van Gelder T, Croes LK, Hop W, et al. Intra-patient variability in tacrolimus trough concentrations and renal function decline in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2012;16(6):613-8.
51. Wu MJ, Cheng CY, Chen CH, Wu WP, Cheng CH, Yu DM, et al. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from prograf to advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(6):648-52.

11.ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Darija Damjanović

Adresa: Braće Radić 91, 31410 Strizivojna

Mobitel: 0919182436

E-mail: darija.damjanovic@gmail.com

Datum rođenja: 9.siječnja 1994.

Mjesto rođenja: Đakovo, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2012. – trenutno Sveučilište J.J.Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

2008. – 2012. Gimnazija Matija Mesić Slavonski Brod

2001. – 2008. Osnovna škola Ivana Brlić-Mažuranić, Strizivojna

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: engleski

Rad na računalu : Office, SPSS, Internet