

## ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA NAKON PREVOĐENJA S TAKROLIMUSA NA CIKLOSPORIN

INES MESAR, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, LJUBICA BUBIĆ-FILIPI,  
ŽELJKO KAŠTELAN<sup>1</sup>, IVA BAČAK-KOČMAN i PETAR KES

*Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, <sup>1</sup>Klinika za urologiju i <sup>2</sup>Klinika za anesteziologiju, Zagreb, Hrvatska*

Inhibitori kalcijneurina imaju ključnu ulogu u imunosupresivnoj terapiji moderne transplantacijske medicine. Prikazujemo naša iskustva u primjeni takrolimusa u imunosupresivnoj terapiji kao i razloge zamjene takrolimusa ciklosporinom u nekih bolesnika. Pratili smo funkciju presatka, lipidogram, vrijednost šećera u krvi prije i nakon prevođenja sa ciklosporina na takrolimus. Najčešći uzrok zamjene imunosupresivne terapije bila je hiperglikemija ovisna o inzulinu, nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina bila je razlog zamjene imunosupresivne terapije u manjeg broja bolesnika, dok je u jednog od njih razlog zamjene imunosupresiva u terapiji bila infekcija BK virusom. Uvođenjem ciklosporina u terapiju ubrzo je došlo do normalizacije šećera u krvi. Praćenjem laboratorijskih nalaza prije zamjene takrolimusa ciklosporinom i nakon zamjene, funkcija presatka je ostala nepromijenjena.

**Ključne riječi:** inhibitori kalcijneurina, hiperglikemija, koncentracija takrolimusa

**Adresa za dopisivanje:** Ines Mesar, dr. med.  
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu  
Klinika za unutrašnje bolesti  
KBC Zagreb  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: inesmesar@yahoo.com

### UVOD

Uspjeh transplantacije uvelike ovisi o imunosupresivnoj terapiji. Osamdesetih godina prošlog stoljeća ciklosporin je prihvaćen kao imunosupresiv i sve do danas ostao je jedan od vodećih imunosupresiva u suvremenoj transplantacijskoj medicini. Uvođenjem ciklosporina u imunosupresivnu terapiju jednogodišnje preživljavanje presatka poboljšalo se s tadašnjih 60% na više od 80% (1,2). Devedesetih godina kao alternativa ciklosporinu počinje se upotrebljavati takrolimus (3).

Istraživanja su pokazala da će u prvoj godini nakon transplantacije od 100 bolesnika liječenih takrolimusom umjesto ciklosporinom u 12 biti izbjegnuta akutna reakcija odbacivanja, u 2 bolesnika gubitak presatka, ali će ih zato 5 razviti dijabetes ovisan o inzulinu (4).

Takrolimus se povezuje s povećanom učestalosti dijabetesa ovisnog o inzulinu i neurotoksičnošću, a manje s hipertenzijom i dislipidemijom u odnosu na ciklosporin (5-7).

U ovom ćemo radu izložiti naša iskustva u primjeni takrolimusa u imunosupresivnoj terapiji kao i razloge zamjene takrolimusa ciklosporinom u nekih naših bolesnika, te rezultate usporediti s do sada objavljenim istraživanjima čiji je cilj bio praćenje bolesnika kojima je takrolimus zamijenjen ciklosporinom.

### METODE RADA

Istraživanjem su obuhvaćeni svi bolesnici koji su u našem Zavodu liječeni takrolimusom. Podaci su do-

biveni pregledom kompjutorizirane baze podataka, povijesti bolesti i bolesničkih kartona. Zabilježeni su osnovni demografski podaci (dob, spol), osnovna bubrežna bolest, imunosupresivna terapija, ostali lijekovi u terapiji, razlog za prevođenje s takrolimusa na ciklosporin.

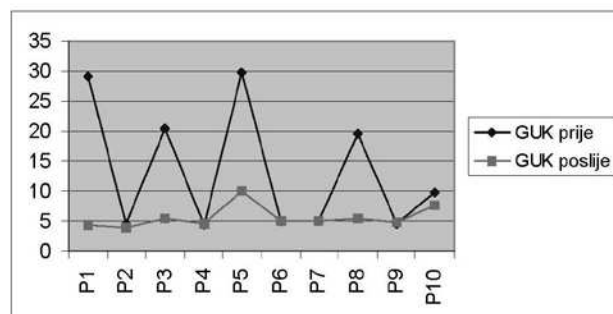
Pratili smo prije i nakon prevođenja funkciju presatka, lipidogram, vrijednost šećera u krvi i koncentraciju takrolimusa.

Zbog malog broja bolesnika slučajevi su prikazani pojedinačno uz grafički prikaz trenda.

## REZULTATI

Od ukupno 1256 bolesnika kojima je transplantiran bubreg u našoj ustanovi, 176 je liječeno takrolimusom. U 11 je bolesnika takrolimus, koji je korišten u početnom imunosupresivskom protokolu, zamijenjen ciklosporinom. Bilo je 6 žena i 5 muškaraca, životne dobi od 24 do 63 godine. U 7 od njih 11 takrolimus je zamijenjen ciklosporinom zbog razvoja hiperglikemije ovisne o inzulinu. Nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina bila je razlog zamjene imunosupresivne terapije u 3 bolesnika, dok je u jednog od njih razlog zamjene imunosupresiva u terapiji bila infekcija BK virusom dokazana patohistološkom dijagnostikom. U bolesnika s dokazanom infekcijom BK virusom došlo je do brzog razvoja kronične disfunkcije presatka te je bolesnik započeo liječenje kroničnim programom hemodijalize.

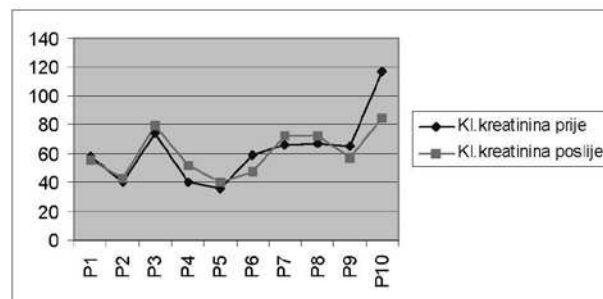
Praćenjem laboratorijskih nalaza ostalih 10 bolesnika prije zamjene takrolimusa ciklosporinom i nakon zamjene vidljivo je da je kod onih bolesnika u kojih je hiperglikemija bila uzrok zamjene ubrzo nakon uvođenja ciklosporina došlo do normalizacije šećera u krvi te više nisu zahtijevali primjenu inzulina u terapiji (sl. 1).



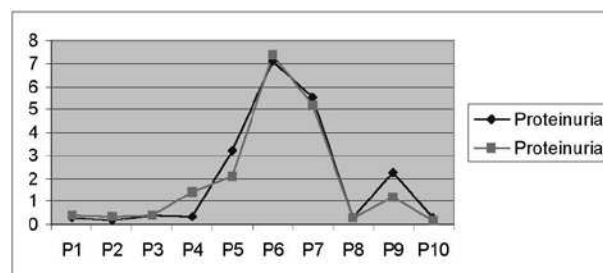
Sl. 1. Vrijednosti šećera u krvi prije i nakon zamjene imunosupresivne terapije

Samo smo u jedne bolesnice zabilježili potrebu za antidijabeticima, ali i tu se s peroralnom terapijom postigao zadovoljavajući rezultat.

Praćenjem laboratorijskih nalaza prije zamjene takrolimusa ciklosporinom i nakon zamjene funkcija presatka ostala je nepromijenjena (sl. 2 i 3).



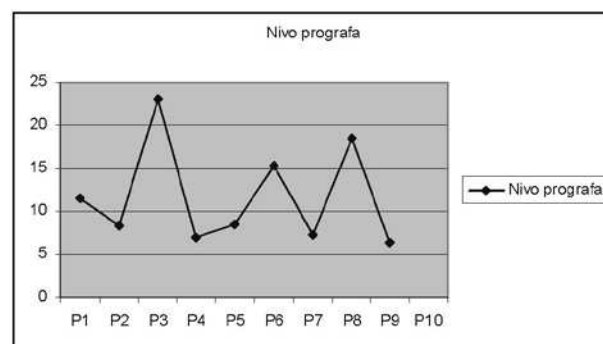
Sl. 2. Vrijednost klirensa kreatinina prije i nakon zamjene imunosupresivne terapije



Sl. 3. Praćenje proteinurije prije i nakon zamjene imunosupresivne terapije

Značajnijih promjena u lipidogramima nismo zabilježili kao ni u terapiji hipolipemicima, iako je i tu vrlo važno uzeti u obzir suradljivost bolesnika i pridržavanje dijetalnog režima.

Također je vrlo važno naglasiti da su u nekih bolesnika zabilježene više koncentracije takrolimusa u krvi u trenutku zamjene terapije tako da ostaje



Sl. 4. Koncentracija progra u trenutku zamjene imunosupresivne terapije

otvoreno pitanje koliko je navedeni razlog zbog kojeg je došlo do zamjene terapije posljedica samog lijeka a koliko njegove više koncentracije (sl. 4).

## RASPRAVA

Inhibitori kalcijneurina imaju ključnu ulogu u imunosupresivnoj terapiji moderne transplantacijske medicine. Njihovim uvođenjem u standardne terapijske protokole znatno se poboljšalo preživljenje presatka. No također ne smijemo zaboraviti mogućnost njihove toksičnosti pri višim koncentracijama lijeka u krvi.

Pregledom literature može se naći velik broj radova koji opisuju prelazak bolesnika sa ciklosporina na takrolimus, ali svega jedan rad opisuje manji broj bolesnika koji su s takrolimusa prebačeni na ciklosporin. U jednom od njih na uzorku od 34 bolesnika s transplantatom bubrega zaključilo se da zamjena takrolimusa ciklosporinom dovodi do značajnog poboljšanja metabolizma glukoze u bolesnika s novonastalim dijabetesom tijekom imunosupresivne terapije nakon transplantacije. Također se primijetilo da su funkcija presatka, krvni tlak i lipidogram ostali nepromijenjeni nakon zamjene, iako je veći broj pacijenata nakon zamjene zahtijevao terapiju hipolipemicima (8).

U ovom smo radu prikazali razloge za prevođenje bolesnika s takrolimusa na ciklosporin, kao i učinak promjene imunosupresivne terapije na funkciju presatka, vrijednost šećera u krvi te lipidogram.

Najčešće indikacije za prevođenje s takrolimusa na ciklosporin bila je hiperglikemija, potom toksičnost inhibitora kalcijneurina uz jedan slučaj infekcije BK virusom. Naši rezultati se podudaraju s dosada objavljenim radom gdje se kao najčešći uzrok zamjene imunosupresiva navodi hiperglikemija (8).

Daljnijm praćenjem bolesnika u kojih je hiperglikemija bila uzrok zamjene imunosupresiva nakon uvođenja ciklosporina došlo je do normalizacije šećera u krvi i ti bolesnici više nisu zahtijevali primjenu inzulina u terapiji. Nismo zabilježili promjenu u funkciji presatka. U jednog je bolesnika razlog zamjene imunosupresiva u terapiji bila patohistološkom dijagnostikom dokazana infekcija BK virusom. Došlo je do zatajavanja funkcije presatka te je bolesnik započeo program hemodijalize. U do sada objavljenom radu također se utvrdilo poboljšanje metabolizma glukoze nakon zamjene imunosupresivne terapije dok u funkciji presatka, lipidogramu i

vrijednostima krvnog tlaka nije bilo značajnije promjene (8).

U nekih je bolesnika u trenutku zamjene imunosupresivne terapije koncentracija takrolimusa u krvi bila visoka tako da ostaje otvoreno pitanje je li navedeni uzrok koji je doveo do odluke o zamjeni nuspojava lijeka ili posljedica njegove toksične koncentracije. Povišena razina šećera u krvi ne mora biti isključivo posljedica djelovanja takrolimusa. Treba naglasiti i doprinos steroida u terapiji, ali i moguću intoleranciju glukoze prisutnu u pojedinim bolesnika.

S obzirom na lipidogram svakako treba uzeti u obzir i pridržavanje dijete u određenim razdobljima u pojedinim bolesnika te suradljivost bolesnika u uzimanju terapije.

U slučaju sumnje na toksičnost lijeka prije odluke o zamjeni imunosupresivne terapije svakako odrediti koncentraciju lijeka u krvi te u slučaju viših koncentraciji pričekati sa zamjenom terapije budući da novija istraživanja pokazuju da je optimalna imunosupresivna terapija ona s niskim dozama takrolimusa u kombinaciji s mikofenolat mofetilom (9).

## ZAKLJUČAK

Naši rezultati pokazuju da je tek iznimno potrebno takrolimus zamijeniti ciklosporinom. Njegova bolja učinkovitost u sprječavanju akutnih odbacivanja i poboljšanju preživljenja presatka polaku istiskuje ciklosporin iz imunosupresivskih protokola velikog dijela transplantacijskih centara. Odabir kalcijneurinskog inhibitora treba biti određen prema individualnim obilježjima bolesnika.

## LITERATURA

1. Chandban S. Transplantation: ANZDATA registry report 2003. Adelaide: Australian and New Zealand Dialysis And Transplantation Registry, 2003: 65.
2. Immunosuppression: 2004 annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the scientific registry of transplant recipients: transplantation data 1994-2003. Ann Arbor, MI: HHS/HRSA/OSP/DOT and UNOS, 2004.

3. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Semin Nephrol* 2000; 20: 108-25.

4. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS i sur. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331: 810-9.

5. Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2000; 20: 176-87.

6. Cosio FG, Larson TS. Cardiovascular disease after transplantation : do we know all of the variables? *Am J Transplant* 2003; 3: 915-6.

7. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 1999; 353: 1083-91.

8. Bouchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D i sur. Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1857-60.

9. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A i sur. ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-75.

## S U M M A R Y

### OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION AFTER TACROLIMUS SWITCH TO CYCLOSPORINE

I. MESAR, N. BAŠIĆ-JUKIĆ, LJ. BUBIĆ-FILIP, Ž. KAŠTELAN<sup>1</sup> and P. KES

*Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb, Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis and<sup>1</sup>Department of Urology, Zagreb, Croatia*

Calcineurin inhibitors play the key role in current immunosuppressive therapy in transplantation medicine. We present our experience with tacrolimus as immunosuppressive therapy and the reasons for replacing tacrolimus with cyclosporine in some patients. We monitored graft function, serum lipid levels, and blood glucose concentration before and after immunosuppressant switch. The most common reason for change of immunosuppressive therapy was insulin dependent hyperglycemia; calcineurin inhibitor nephrotoxicity was the reason for switching immunosuppressive therapy in a small number of patients; and in one patient, the reason for immunosuppressive therapy switching was BK virus infection. Blood glucose normalized soon after the introduction of cyclosporine in the treatment. Monitoring of laboratory tests before and after immunosuppressive therapy switching showed the graft function to have remained unchanged.

**Key words:** calcineurin inhibitors, hyperglycemia, tacrolimus