

INFEKTIVNE KOMPLIKACIJE U PRIMATELJA BUBREGA TIJEKOM PRVE GODINE NAKON TRANSPLANTACIJE: ISKUSTVO ŽUPANIJSKE BOLNICE ŠIBENIK

MARIJANA GULIN, ROK ČIVLJAK¹, BLANŠA BILIĆ, EDITA SUŠIĆ i MARKO GULIN²

*Opća bolnica Šibenik, Šibenik, ¹Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb i
²Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Split, Hrvatska*

Infektivne komplikacije su veliki rizik za primatelje bubrega i odgovorne su za značajan morbiditet i mortalitet, u prvom redu zbog posttransplantacijske imunosupresije. Cilj rada bio je prikazati učestalost i vrstu infektivnih komplikacija u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije. Retrospektivno smo analizirali dijagnostiku i liječenje infektivnih komplikacija u primatelja bubrega koji su bili u skrbi Nefrološkog odjela Opće bolnice Šibenik u razdoblju 2004.–2012. godine. Bilježena je pojavnost infekcija mokraćnog sustava (asimptomatske bakterijurije, akutnog pijelonefritisa, urosepse), donjeg dišnog sustava (pneumonije), infekcija citomegalovirusom, poliomavirusima (BK virus, JC virus), Epstein-Barrovim virusom (EBV) i varicela zoster virusom (VZV). Učestalost i vrstu infektivnih komplikacija promatrali smo s obzirom na jednogodišnje i trogodišnje preživljenje presatka i primatelja. Posebno smo se osvrnuli na ishod bolesnika s transplantatom s kroničnom infekcijom HCV-om. Rezultate smo obradili deskriptivnom statistikom. U promatranom razdoblju praćeno je 36 bolesnika s transplantatom od kojih 22 muškarca i 14 žena, životne dobi u trenutku transplantacije 19–73 godine. Najčešća infektivna komplikacija u 25 (69 %) bolesnika bila je infekcija mokraćnog sustava od kojih je 17 (68 %) imalo jedan ili više recidiva. Najčešći klinički oblik bio je akutni pijelonefritis (14/25), a najčešći uzročnici *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae* (u po 12/25 slučajeva) od čega se u 4/12 slučajeva radilo o soju koji luči beta-laktamaze proširenog spektra. Pneumonija je registrirana u 4 (11 %) bolesnika s transplantatom od kojih jedna uzrokovana CMV-om, dok su ostale bile bakterijske etiologije. Infekcija CMV-om i BK virusom javila se u po 6 (17 %) bolesnika, dok je infekciju VZV-om razvilo 4 (11 %) bolesnika. U jednog bolesnika s meningoencefalitisom dokazana je infekcija EBV-om; isti je bolesnik osim uroinfekcije imao pneumonitis uzrokovan CMV-om te akutno odbacivanje transplantiranog organa. Trogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 100 % u bolesnika bez infekcije mokraćnog sustava, a 96 % u bolesnika s infekcijom u prvoj godini nakon transplantacije.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, infekcija, infektivne komplikacije

Adresa za dopisivanje: Marijana Gulin, dr. med.
Opća bolnica Šibenik
Stjepana Radića 83
22000 Šibenik, Hrvatska
E-pošta: marijanag@hi.t-com.hr

UVOD

Transplantacija bubrega je jedan od najvećih napredaka moderne medicine i osigurava dobru kvalitetu života bolesnicima sa završnim stadijem zatajenja bubrega. Od eksperimentalnog i rizičnog oblika liječenja prije 50 godina, transplantacija je postala rutinska metoda dobre kliničke prakse u više od 80 zemalja svijeta, pa tako i u Hrvatskoj. Poboljšanju kratkoročnog i dugoročnog ishoda transplantacije pridonijelo je sve bolje razumijevanje učinaka imunosupresivnih lijekova, njihovo kombiniranje te kemoprofilaksa oportunističkih infekcija. Uspješna transplantacija bubrega uvjetova-

na je dobrom kontrolom odbacivanja organa s jedne te prevencijom i liječenjem infektivnih komplikacija s druge strane (1,2).

Ovaj rad donosi pregled infektivnih komplikacija tijekom prve godine nakon transplantacije u primatelja bubrega koji su prije i poslije transplantacije bili u skrbi nefrološkog odjela Opće bolnice Šibenik gdje su prethodno liječeni metodama nadomještanja bubrežne funkcije dijalizom, a transplantat su dobili u razdoblju 2004.–2012. godine u transplantacijskim centrima KBC Zagreb i KB Merkur u Zagrebu.

BOLESNICI I METODE

Tablica 1.

Infektivne komplikacije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije (N = 36)

	Broj bolesnika s komplikacijom	Broj bolesnika bez komplikacije	Ukupno
Infektivne komplikacije	n (%)	n (%)	N (%)
Infekcije mokraćnog sustava	25 (69)	11 (31)	36 (100)
Pneumonije	4 (11)	32 (89)	36 (100)
Infekcija CMV-om	6 (17)	30 (83)	36 (100)
Infekcija BKV-om	6 (17)	30 (83)	36 (100)
Infekcija VZV-om	4 (11)	32 (89)	36 (100)
Infekcija EBV-om	1 (3)	35	36 (100)
Ukupno (broj epizoda)	46	-	-

CMV – citomegalovirus; BKV – BK virus; VZV – varicela zoster virus; EBV – Epstein-Barrov virus

Pregledom medicinske dokumentacije učinjena je retrospektivna analiza dijagnostike i liječenja infektivnih komplikacija u primatelja bubrega koji su bili u skrbi Nefrološkog odjela Opće bolnice Šibenik u razdoblju 2004.–2012. godine. Uz osnovne epidemiološke podatke i detalje vezane uz transplantaciju, bilježena je pojavnost infekcija mokraćnog sustava (asimptomatske bakterijurije, akutnog pijelonefritisa, urosepse), donjeg dišnog sustava (pneumonije), infekcija citomegalovirusom, poliomavirusima (BK virusom (BKV) i JC virusom (JCV)), Epstein-Barrovim virusom (EBV) i varicela zoster virusom (VZV). Infekcije mokraćnog sustava dijagnosticirali smo na osnovi kliničke slike, osnovnih laboratorijskih nalaza (broj leukocita, diferencijalna krvna slika, CRP, pregled nativnog urina sedimentom) te mikrobioloških analiza urina i krvi (urinokultura, hemokultura). Pneumoniju smo uz kliničku procjenu dijagnosticirali temeljem osnovnih laboratorijskih nalaza i radiograma pluća. Dijagnoza virusnih infekcija (BKV, JSV, CMV, EBV) potvrđena je molekularnim testom (PRC, od engl. *Polymerase Chain Reaction*) dokazom virusne nukleinske kiseline u krvi, urinu i/ili likvoru bolesnika. Učestalost i vrstu infektivnih komplikacija promatrali smo s obzirom na jednogodišnje i trogodišnje preživljenje presatka i primatelja. Posebno smo se osvrnuli na ishod bolesnika s transplantatom s kroničnom infekcijom HCV-om. Rezultate smo obradili deskriptivnom statistikom.

REZULTATI

U promatranom razdoblju praćeno je 36 bolesnika s transplantatom od kojih 22 muškarca i 14 žena, životne dobi u trenutku transplantacije 19–73 godine. U jednom je bolesnika bila učinjena preemtivna transplantacija od živog darivatelja, dok se u ostalih bolesnika radilo o transplantaciji bubrega s umrle osobe. U 32 bolesnika učinjena je transplantacija bubrega, u troje dijabetičara kombinirana transplantacija bubrega i gušterače, a u jednoga transplantacija bubrega i jetre. Troje bolesnika dobilo je transplantato u sklopu tzv. senior programa (osoba starijih od 65 godina). Petero bolesnika s transplantatom imalo je kronični hepatitis uzrokovan HCV-om. Imunosupresivni protokol u prvoj transplantacijskoj godini uključivao je primjenu kortikosteroida, inhibitora kalcineurina (ciklosporin ili takrolimus) te antiproliferativnog lijeka mikofenolat mofetila (MMF). U devet bolesnika je tijekom prve posttransplantacijske godine došlo do akutnog celularnog odbacivanja transplantiranog organa, ali uz povoljan odgovor na primijenjeno liječenje.

Tablica 1 prikazuje infektivne komplikacije u primatelja bubrega koje smo zabilježili tijekom prve godine nakon transplantacije.

Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava bile su najčešća infektivne komplikacija u ispitanika (tablica 1). Samo 11 (31 %) bolesnika nije imalo infekciju mokraćnog sustava tijekom prve godine nakon transplantacije. Jedan ili više oblika uroinfekcija imalo je 25 (69 %) bolesnika, i to: asimptomatsku bakterijuriju 7 bolesnika, akutni pijelonefritis 14, akutni pijelonefritis s razvojem urosepse 4 od kojih je u jednog bolesnika došlo i do razvoja endokarditisa. Tih 17 (68 %) imalo je recidivirajuće infekcije.

Tablica 2 prikazuje kliničke oblike infekcija mokraćnog sustava, a tablica 3 njihove uzročnike.

Bolesnici sa asimptomatskim bakterijurijama su liječeni antibiotikom prema nalazu antibiograma, a u bolesnika s pijelonefritisima i urosepsom promptno je započeta empirijska antibiotska terapija uz konzultaciju s mikrobiologom i infektologom koja je po potrebi promijenjena prema nalazu antibiograma. Najčešće korišteni antibiotici za asimptomatsku bakterijuriju bili su koamoksiklav i cefuroksim peroralno, a u bolesnika s pijelonefritisom i urosepsom karbapenemi (meropenem, ertapenem) i piperacilin-tazobaktam.

Tablica 2.

Klinički oblici infekcija mokraćnog sustava u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije

Klinički oblik	Broj epizoda
Asimptomatska bakterijuriya	7
Pijelonefritis	14
Urosepsa*	4#
Ukupno	25

*Jedna uzrokovana s *E. coli*, jedna s *Klebsiella pneumoniae*, dvije s *Pseudomonas aeruginosa*.

#Jedan bolesnik s nefrostomom u transplantiranom bubregu razvio je i endokarditis.

Tablica 3.

Uzročnici infekcija mokraćnog sustava u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije

Uzročnik	Broj bolesnika
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL soj)	12 (4)
<i>E. coli</i>	12
<i>Enterobacter</i> spp.	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Enterococcus</i> spp.	5
Nepoznato	3/91

ESBL – soj koji luči beta-laktamaze proširenog spektra (od engl. *Extended-Spectrum Beta-Lactamases*)

Pneumonije

Pneumoniju su imala četiri bolesnika s transplantatom: u jednog se radilo o pneumoniji uzrokovanoj CMV-om, a u ostala tri o bakterijskoj pneumoniji (dijagnoza je postavljena klinički, bez potvrde etiološke dijagnoze). Jedan je bolesnik imao i recidiv pneumonije. Pneumonija uzrokovana CMV-om bila je teškog kliničkog tijeka, s razvojem respiratorne insuficijencije, ali nije zahtijevala mehaničku ventilaciju; bakterijske pneumonije bile su nešto blažeg kliničkog tijeka.

Virusne infekcije

Infekcija CMV-om zabilježena je u 6 (17%) bolesnika, i to u četiri bolesnika koji nisu primali posttransplantacijsku profilaksu te u još dva bolesnika nakon završene posttransplantacijske profilakse. Klinički su se manifestirale visokim febrilitetom pri čemu se u jednog bolesnika razvila teška pneumonija (s intersticijskim pneumonitisom na radiogramu i CT-u pluća), a u dvoje bolesnika gastroenterokolitički sindrom; u svih je laboratorijski bila zabilježena leukopenija (broj leukocita periferne krvi $<3,5 \times 10^9$). Bolesnici su liječeni ganciklovirom ili vanganciklovirom s dobrim kliničkim i laboratorijskim odgovorom.

Viremiju i viruriju uzrokovanu BKV-om i JCV-om određivali smo u bolesnika koji su imali porast serumskog kreatinina, kao i kod bolesnika s akutnim odbacivanjem bubrega. Pozitivni nalazi na BKV nađeni su u 6 (17%) bolesnika, dok su svi testovi na JCV bili negativni. U bolesnika s dokazanom infekcijom BKV-om reducirali smo dozu MMF-a.

Akutnu infekciju VZV-om utvrdili smo u 4 (11%) bolesnika, a svi su liječeni aciklovirom. U jednog bolesnika s kliničkom slikom akutnog meningoencefalitisa s epileptičkim napadajem dokazali smo akutnu infekciju EBV-om (pozitivan nalaz PCR na DNA EBV u cerebrospinalnom likvoru).

Tablica 4.

Virusne infekcije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije

klinički oblik	Broj epizoda
Infekcija CMV-om	6
Infekcija BKV-om	6
Infekcija JC virusom	0
Infekcija VZV-om	4
Infekcija EBV-om	1
Koinfekcija CMV-BKV-om	1
Koinfekcija CMV-BKV-VZV-om	1
UKUPNO	19

CMV – citomegalovirus; BKV – BK virus; VZV – varicela zoster virus; EBV – Epstein-Barrov virus

Preživljenje presatka i primatelja

Jednogodišnje preživljenje presatka u prvoj godini nakon transplantacije iznosilo je 100% u bolesnika bez infekcija mokraćnog sustava, a 96% u bolesnika s infekcijama. Do zatajavanja funkcije presatka i povratka na liječenje dijalizom došlo je u jednog bolesnika zbog višestrukih komplikacija: osim infekcije mokraćnog sustava imao je i pneumoniju uzrokovanu CMV-om, meningoencefalitis uzrokovan EBV-om te akutno odbacivanje transplantiranog organa. Trogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 100% u bolesnika bez infekcija, a 96% u bolesnika s infekcijama u prvoj godini nakon transplantacije.

Jednogodišnje preživljenje bolesnika s infekcijom i bez nje u prvoj posttransplantacijskoj godini iznosilo je 100%, dok je trogodišnje preživljenje u bolesnika bez infekcija 100%, a u bolesnika s infekcijama 96%. Jedna je bolesnica umrla s uredno funkcionirajućim presatkom od komplikacija poliitraume zadobivene u prometnoj nesreći.

RASPRAVA

Uspješna transplantacija bubrega uvjetovana je nizom faktora, kako predtransplantacijskih tako i kirurških/transplantacijskih u užem smislu, ali i posttransplantacijskih, kao što su pomno praćenje bolesnika, funkcije transplantiranog organa te kliničkog statusa primatelja. Vrlo je važno rano prepoznavanje komplikacija od kojih u prvim mjesecima nakon transplantacije dominiraju komplikacije povezane s kirurškim zahvatom, akutno odbacivanje transplantiranog organa te infektivne komplikacije. Od kirurških komplikacija najznačajnije su one vezane uz krvožilne anastomoze, pojavnost urinoma, limfokele, dilatacije kanalnog sustava transplantiranog organa uvjetovanih stenozama uretera, uretre i sl. Od infektivnih komplikacija najčešće su infekcije mokraćnog sustava (3). Dobrim probirom bolesnika koji su kandidati za transplantacijsko liječenje, pomnom predtransplantacijskom procjenom srčanožilnih i krvožilnih bolesti, procjenom urološkog statusa i virusološkog statusa (neophodno je učiniti serološke pretrage na HSV, VZV, CMV i EBV) možemo spremniji dočekati transplantacijsko liječenje našeg bolesnika jer su srčanožilne bolesti i infektivne komplikacije glavni uzroci gubitka transplantiranog organa i smrti primatelja. Infektivne komplikacije najčešće se pojavljuju u prvim mjesecima nakon transplantacije (2,4,5), najčešći su uzroci pregleda transplantiranih bolesnika u hitnim službama (5) te su vodeći uzrok smrti transplantiranih bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije.

Infekcije mokraćnog sustava su najčešće infektivne komplikacije i u naših transplantiranih bolesnika u prvoj posttransplantacijskoj godini, kako za jednogodišnje tako i za višegodišnje posttransplantacijsko razdoblje. Među našim ispitanicima 69 % imalo je uroinfekcije od čega je 68 % imalo jedan ili više recidiva. Poljski autori izvješćuju da je 25% bolesnika s transplantatom imalo uroinfekciju; predisponirajući faktori bili su ženski spol, ranije uroinfekcije, urološke abnormalnosti (6). Španjolska studija provedena u 16 transplantacijskih centara pokazala je da su uroinfekcije češće u primatelja bubrega nego u primatelja drugih solidnih organa, najčešće u prvom postransplantacijskom mjesecu, a kao čimbenici rizika navedeni su ženski spol, dob te odgođena funkcija presatka (7). Američki autori donose podatke o infektivnim komplikacijama u prvoj godini nakon transplantacije bubrega i to u 133 bolesnika među kojima su najčešće bile infekcije mokraćnog sustava (54 epizode), a najznačajniji rizični čimbenik bila je šećerna bolest (4). Najčešći uzročnici uroinfekcija u našem istraživanju bili su *Klebsiella pneumoniae* i *E.coli*, ali za razliku od podataka iz literature bilježimo manji broj rezistentnih uzročnika: svega četiri soja ESBL-*Klebsiella pneumoniae*. Prema podatcima iz literature najčešći uzročnik uro-

infekcija je *E. coli* (57,8-71 %) od čega 24-25 % ESBL-*E. coli* (7,8). Epidemiološka multicentrična studija o bakterijskim infekcijama uzrokovanim rezistentnim uzročnicima u primatelja bubrega u Španjolskoj pokazala je da je u trogodišnjem praćenju 416 bolesnika u 58 dijagnosticirana infekcija rezistentnim uzročnicima, a kao najčešći uzročnici se navode *E. coli* (33 bolesnika), *Pseudomonas aeruginosa* (16 bolesnika) i *Klebsiella* spp. (15 bolesnika). Čimbenici rizika za infekcije rezistentnim uzročnicima bili su: životna dob >50 godina, infekcija HCV-om, kirurška reoperacija, nefrostoma u transplantiranom bubregu te nastavak liječenja dijalizom u posttransplantacijskom razdoblju. Karbapenemi su bili najčešće primjenjivani lijek izbora (9).

U jednog našeg bolesnika, liječenog zbog urosepse uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa*, došlo je do razvoja endokarditisa. Bolesnik je zbog stenoze uretera bio nositelj nefrostome u transplantiranom bubregu. Uspješno je liječen konzervativno, a potom i kirurški, sa uspostavom i održavanjem zadovoljavajuće funkcije transplantiranog bubrega pet godina nakon transplantacije (serumski kreatinin 130-140 $\mu\text{mol/L}$, KK 45 ml/min). Iako su najčešći uzročnici infektivnog endokarditisa u bolesnika s transplantatom. Gram-pozitivni uzročnici, a vrlo rijetko Gram-negativni, danski autori donose prikaz dvaju slučajeva infektivnog endokarditisa uzrokovanog *Pseudomonas aeruginosa* u primatelja bubrega (10).

Virusne infekcije su značajan uzrok pobolijevanja i smrtnosti nakon transplantacije bubreg, na čiju pojavnost ima utjecaj intenzitet imunosupresivne terapije nakon transplantacije. Najčešći oportunistički virusni patogen u bolesnika s transplantatom je CMV (11). CMV je široko rasprostranjen u općoj populaciji (75-100 %), a infekcija imunokompetentnih osoba najčešće prolazi asimptomatski. Infekcija CMV-om definira se kao laboratorijska potvrda infekcije, najčešće serološkim i/ili molekularnim metodama, dok se CMV-bolest definira laboratorijskim dokazom CMV-a uz kliničke znakove i simptome poput febriliteta, opće slabosti, artralgijska, mialgija i znakova zahvaćanja ciljnih organa: hepatitis, pneumonitis, kolitis, pankreatitis, korioretinitis i meningoencefalitis. Značenje CMV-infekcije ne ogleđa se samo u akutnoj bolesti, već i u neizravnim djelovanjima ovog virusa koja mogu utjecati na dugoročnu funkciju transplantiranog organa i morbiditet i mortalitet primatelja. Neizravni učinci infekcije CMV-om nisu ovisni o visokoj viremiji i najvećim su dijelom posljedica utjecaja virusa na imunološki sustav domaćina; poticanje oportunističkih infekcija, povećan rizik akutnog odbacivanja presatka kao i njegove trajne disfunkcije i odbacivanja, proonkogeno djelovanje citomegalovirusa. Dobro je poznato da je relativni rizik razvoja novonastalog tumora nakon transplantaci-

je 3-5 puta veći u populaciji bolesnika s transplantatom u odnosu na kontrolnu skupinu iste životne dobi. Najčešće se javljaju tumori kože koji čine oko 40 % svih posttransplantacijskih tumora, a učestalost im je 4-21 put veća nego u općoj populaciji. Pojedina istraživanja pokazuju da bi CMV mogao biti i značajan dodatni čimbenik u razvoju posttransplantacijskih tumora poput posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti povezane s EBV-om, Kaposijevog sarkoma povezanog s humanim herpes virusom 8 (HHV-8) te hepatocelularnog karcinoma povezanog s HCV-om (12). Infekcija/bolest uzrokovana CMV-om verificirana je u 16 % naših bolesnika. Pojavnost je bila nešto niža nego prema podacima iz literature: 20 % do čak 60 % (13). Jedan od naših bolesnika bio je predtransplantacijski seronegativan na CMV, primao je profilaksu valganciklovirom šest mjeseci, a po završetku profilakse razvio je primarnu infekciju CMV-om (pozitivan IgM na CMV). Isti je bolesnik imao u jednogodišnjem i trogodišnjem praćenju urednu funkciju transplantiranog bubrega, ali je u drugoj posttransplantacijskoj godini liječen zbog karcinoma štitnjače. Ostalih pet bolesnika bili su seropozitivni na CMV prije transplantacije. Iako su naši bolesnici uspješno liječeni, akutna infekcija CMV-om može imati maligni tijek, biti rezistentna na redukciju imunosupresije, antivirusno liječenje, CMV-specifične imunoglobuline, pa čak dovesti do smrtnog ishoda (14). Predtransplantacijski probir, posttransplantacijska kemoprofilaksa (univerzalna ili selektivna, ovisno o serološkom statusu primatelja/davatelja) kao i pažljivo praćenje virusa nakon transplantacije, mogu pridonijeti manjoj pojavnosti infekcije i/ili bolesti uzrokovane CMV-om, a time smanjiti i rizik akutnog i kroničnog odbacivanja (disfunkcije) presatka, sklonosti oportunističkim infekcijama, proonkogeneze (15,16).

Tri humana polioma virusa (BKV, JCV i SV 40) poput CMV-a imaju visoku seroprevalenciju u općoj populaciji koja seže do 60-80 %. Uzrokuju kliničke bolesti u imunokompromitiranih bolesnika. Replikacija BKV javlja se u trudnoći, u bolesnika s malignim bolestima, HIV-infekcijom, šećernom bolesti te u primatelja bubrega u kojih BKV uzrokuje tubulointersticijski nefritis i stenozu uretera s posljedičnom BKV-nefropatijom, dok JCV vrlo rijetko uzrokuje nefropatiju presatka (17).

Replikacija BKV započinje rano nakon transplantacije (najčešće u prvih 6 mjeseci) i/ili nakon liječenja akutnih odbacivanja bubrega kada se intenzivira imunosupresija te napreduje kroz mjerljive etape (virurija i viremija se dokazuju molekularnim testom na BKV-DNA). No biopsija transplantiranog bubrega je zlatni standard za dijagnozu BKV-nefropatije (18). U naših bolesnika pojava virurije i viremije iznosila je 16 %, a kriteriji za probir na BKV bili su porast serum-

skog kreatinina i akutno odbacivanje presatka (18,19). Američki autori u svom istraživanju infekcije u 240 transplantiranih bolesnika (neovisno o funkciji transplantiranog bubrega) provjeravali su BKV-viruriju, viremiju u dva mjeseca intervala, a u slučaju viremije >10 kopija/mL učinjena je i biopsija; 40 % bolesnika imalo je viruriju, 20 % viremiju, a 7 % BKV-nefropatiju. Rizični čimbenici za infekciju BKV-om bili su: retransplantacija, dulja hladna ishemija, CMV D+/P-, odgođena funkcija presatka, akutno odbacivanje presatka u prva tri mjeseca, te viša razina MMF, viša razina takrolimusa u krvi (>10 ng/mL) (20). Stoga bi se moglo zaključiti da bi probir na BKV u bolesnika s transplantatom trebao biti učestaliji u slučajevima pogoršanja funkcije transplantiranog bubrega, osobito kada se zna da je BKV-nefropatija jedan od češćih uzroka gubitka presatka (18).

Od naših šest bolesnika je redukcijom imunosupresije došlo do regresije viremije u tri bolesnika, dok je u druga tri zbog perzistiranja viremije učinjena biopsija bubrega koja je pokazala BKV-nefropatiju. Dvoje bolesnika tijekom prve posttransplantacijske godine imalo akutno celularno odbacivanje transplantata i ti su bolesnici u skupini bolesnika s BKV-nefropatijom.

I prema podacima u literaturi (19) glavni tretman BKV-nefropatije je redukcija imunosupresije; razne strategije uključuju redukciju inhibitora kalcineurina, konverziju takrolimusa u ciklosporin, redukciju MMF, konverziju MMF u azatioprin ili mTOR inhibitor (20), a liječenje akutnog odbacivanja transplantata s istodobnom BKV-nefropatijom je veliki problem (pulsna TH kortikosteroidima može pogoršati BKV-nefropatiju). U naših bolesnika nismo detektirali JCV u urinu i/ili krvi, a u literaturi se spominje kao značajno manje nefropatogen od BKV, najčešće u koinfekciji s BKV, a od kliničkih manifestacija najčešća je progresivna multifokalna leukoencefalopatija (21).

Bolesnici s kroničnim virusnim hepatitisom B/C liječeni transplantacijom bubrega imaju lošije preživljenje transplantata, bolesnika, lošiju funkciju presatka od bolesnika i bez kroničnog virusnog hepatitisa. Razlozi su veća učestalost epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa te veća učestalost infekcija (22). Od 36 bolesnika praćenih u našem istraživanju, pet ih je imalo kronični virusni hepatitis C. Kod dvoje bolesnika nismo proveli predtransplantacijsko liječenje interferonom, jedna je bolesnica liječena 10 godina ranije klasičnim alfa interferonom – bez uspjeha, a dvoje bolesnika je liječeno godinu dana prije transplantacije pegiliranim interferonom alfa (1 x tjedno tijekom 12 mjeseci); jedan bolesnik bezuspješno, a drugi uspješno, uključujući i dulje posttransplantacijsko razdoblje – do završetka ovog praćenja pet godina. Svi su naši bolesnici imali 1b genotip HCV-a (najčešći u dijaliznih bo-

lesnika), značajno rezistentan na primjenu pegiliranog interferona; trajno izlječenje je <50 % (23).

Jednogodišnje i trogodišnje preživljenje presatka i bolesnika iznosi 100% u ovoj maloj grupi bolesnika; u radu publiciranom 2011. godine u kojem su retrogradno analizirani podaci 91 HCV/HBV-pozitivnih bolesnika s transplantatom u transplantacijskom centru Zagreb (Rebro) rezultati su bili lošiji; jednogodišnje preživljenje transplantiranog bubrega iznosilo je 9 %, a jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 98 % (22).

Infektivne komplikacije nakon transplantacije bubrega mogu biti ugrožavajuće za funkciju transplantiranog organa, ali i životno ugrožavajuće; u jednog našeg bolesnika koji je u posttransplantacijskom razdoblju prvih 6 mjeseci imao recidivne uroinfekcije, potom CMV-bolest (intersticijski pneumonitis) te EBV meningoencefalitis reducirana je imunosupresija uz povratak liječenju dijalizom. Dvoje bolesnika s ozbiljnim infektivnim komplikacijama (urosepsom uzrokovanom *Klebsiella pneumoniae* ESBL te urosepsom s razvojem endokarditisa) uspješno su liječeni, s urednom funkcijom transplantiranog bubrega u 4-godišnjem praćenju.

Dvadesetogodišnje praćenje transplantiranih bolesnika u SAD-u s infektivnim komplikacijama koje su zahtijevale liječenje u intenzivnim jedinicama pokazalo je da su najčešći razlozi za te hospitalizacije bili CMV-pneumonija i *Aspergillus*-pneumonija; dio ovih bolesnika zahtijetovim dijagnozama iznosila je 69 % (24).

ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega je metoda izbora za liječenje bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti jer omogućuje dulje preživljavanje i bolju kvalitetu života. Glavni uzrok poboljšavanja i smrtnosti ovih bolesnika su srčanožilne bolesti i infekcije. Infektivne komplikacije najčešće su u prvoj posttransplantacijskoj godini kada je imunosupresivna terapija najintenzivnija, a veća je i učestalost epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa.

Kao što smo i mi pokazali u našem radu, najčešće infektivne komplikacije su infekcije mokraćnog sustava uzrokovane bakterijama, i to Gram-negativnim enterobakterijama, a od virusa one uzrokovane CMV-om i BKV-om. Moderna transplantacijska medicina obilježena je imunosupresivnom terapijom koja je zaslužna za smanjenje epizoda akutnih odbacivanja, ali je odgovorna za veću učestalost infektivnih komplikacija, osobito virusnih (uzrokovanih CMV-om i BKV-om) koje su najčešće patogenetski uvjetovane aktivacijom

virusa kojima su primatelji bili inficirani ranije (najčešće inaparentno) i koji su u latentnoj fazi dospjeli u miraz transplantacijskom liječenju. Potrebno je iznaći imunometar kojim bi se "izmjerila" doza imunosupresiva koja će uravnotežiti rizik odbacivanja transplantiranog organa s jedne te učestalost infekcija primatelja s druge strane. Važno je unaprijediti laboratorijske testove, a postojeće koji se koriste u eksperimentalnim modelima uvesti u rutinsku praksu, kako bi se omogućio što raniji i bolji probir infekcija, a time i bolje liječenje bolesnika s transplantatom. Ostaje problem sve veće učestalosti bakterijskih infekcija uzrokovanih rezistentnim uzročnicima.

LITERATURA

- Garcia GG, Harden P, Chapman J. Editorial The global Role of Kidney Transplantation For the World Kidney Day Steering Committee 2012. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22487687
- Veroux M, Giuffrida G, Corona D i sur. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008; 40: 1873-6.
- Yacoub R, Akl NK. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 383-9.
- Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID i sur. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 1579-83.
- Trzeciak S, Sharer R, Piper D i sur. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 530-3.
- Ariza-Heredia EJ, Beam EN, Lesnick TG, Kremers WK, Cosio FG, Razonable RR. Urinary tract infections in kidney transplant recipients: role of gender, urologic abnormalities, and antimicrobial prophylaxis. *Ann Transplant* 2013; 18: 195-204.
- Vidal E, Torre-Cisneros J, Blanes M. Bacterial urinary tract infection after solid organ transplantation in the RESITRA cohort. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 595-603.
- Valera B, Gentil MA, Cabello V, Fijo J, Cordero E, Cisneros JM. Epidemiology of urinary infections in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 2414-5.
- Linares L, Cervera C, Cofan F i sur. Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 2222-4.
- Nasim A, Baqi S, Akhtar SF i sur. Pseudomonas aeruginosa endocarditis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 180-3.
- Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *ScientWorld J* 2012; 2012: 820621. doi: 10.1100/2012/820621.
- Bašić-Jukić N, Kes P. Infekcija citomegalovirusom u bolesnika s transplantiranim bubregom. *Dijaliza.hr* 2009. www.ulika.net/dijaliza/medicina_1a.html
- Viale P, Scudeller L. Infectious complications after renal transplantation. *G Ital Nefrol* 2004; 21(supl 26): 48-52.

14. Mitwalli AH, Nazmi A, Al Ghonaim M, Shaheen F, Kfoury H. Cytomegalovirus disease in a renal transplant recipient: the importance of pre-transplant screening of the donor and recipient. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013; 24: 80-5.
15. Weikert BC, Blumberg EA. Viral infection after renal transplantation: surveillance and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Supl 2): 76-86.
16. Weclawiak H, Mengelle C, Ould Mohamed A, Izopet J, Rostaing L, Kamar N. Cytomegalovirus effects in solid organ transplantation and the role of antiviral prophylaxis. *Nephrol Ther* 2010; 6: 505-12.
17. Van Aalderen MC, Heutinck KM, Huisman C, Ten Berge IJM. BK virus infection in transplant recipients: clinical manifestations, treatment options and the immune response. *Neth J Med* 2012; 70: 172-83.
18. Bohl DL, Brennan DC. BK Virus Nephropathy and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(Supl 1): S36-46.
19. White LH, Casian A, Hilton R i sur. BK virus nephropathy in renal transplant patients in London. *Transplantation* 2008; 85: 1008-15.
20. Borni-Duval C, Caillard S, Olgne J. Risk factors for BK virus infection in the era of therapeutic drug monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 1498-505.
21. Delbue S, Ferrareso M, Ghio L i sur. A review on JC virus infection in kidney transplant recipients. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 926391. doi: 10.1155/2013/926391.
22. Gulin M, Slaviček J, Bašić-Jukić N i sur.: Ishod transplantacije bubrega u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. *Acta Med Croatica* 2011; 65: 315-21.
23. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur.: Pegylated Interferon for Treatment of Chronic Hepatitis C in Hemodialysis Patient in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 53-7.
24. Mouloudi E, Massa E, Georgiadou E i sur. Infections related to renal transplantation requiring intensive care admission: a 20-year study. *Transplant Proc* 2012; 44: 2721-3.

S U M M A R Y

INFECTIONS DURING THE FIRST POSTTRANSPLANT YEAR – EXPERIENCE AT ŠIBENIK GENERAL HOSPITAL

M. GULIN, R. ČIVLJAK¹, B. BILIĆ, E. SUŠIĆ and M. GULIN²

Šibenik General Hospital, Šibenik, ¹Dr Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb and ²School of Medicine, University of Split, Split, Croatia

Aim: The aim of this study was to assess the frequency and type of infective complications in kidney recipients during the first year after transplantation. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed data on the diagnosis and treatment of infective complications in 36 patients transplanted from 2004 until September 2012 (22 men and 14 women), age at the time of transplantation 19-73 years. We recorded the incidence of urinary tract infections, clinical variants (asymptomatic bacteriuria, acute pyelonephritis, sepsis) and etiology, i.e. causes, pneumonia, viral infections and cytomegalovirus infections (CMV) (with special reference to the use or no use of prophylactic valganciclovir), polyoma virus infection, BKV, JC, Epstein-Barr virus, and herpes zoster virus. **Results:** The most common infective complication, uroinfection, was recorded in 69% of patients, of which 68% had one or more relapses. The most common clinical form of the infection was acute tubulointerstitial nephritis, caused by *Klebsiella pneumoniae* (of which 4 cases of ESBL *Klebsiella pneumoniae*). Pneumonia occurred in 4 transplant patients, one CMV pneumonia, other of bacterial origin. CMV infection and BKV occurred in 17% and herpes zoster infection in 11% of patients. One patient was diagnosed with EBV meningoencephalitis. One-year graft survival was 100% in patients without urinary tract infections in the first year after transplantation (31% of all patients) and 96% in patients with infections (69% of all patients). Three-year graft survival rate was 100% in patients without infection and 96% in patients with infections in the first year after transplantation. One- and three-year graft survival in patients with chronic hepatitis C was 100%. It was a small group of patients (5/36, 14%); the incidence of urinary tract infections amounted to 60%, and of CMV and BK virus to 20%. **Conclusion:** Infections are a common problem after kidney transplantation, which can be treated in a secondary care hospital.

Key words: renal transplantation, uroinfection, CMV, BKV