

# INFEKCIJE U DIJALIZI I TRANSPLANTACIJI BUBREGA

MIRJANA STANIĆ<sup>1</sup>, KARLO MIHOVILOVIĆ<sup>1</sup> I MLADEN KNOTEK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za nefrologiju i

<sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Nadomještanjem bubrežne funkcije u Hrvatskoj se liječi gotovo 4500 bolesnika. Česte infekcije u populaciji liječenoj dijalizom i transplantacijom bubrega jedan su od najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta tih bolesnika. U bolesnika liječenih dijalizom infekcije su uobičajeno vezane uz dijalizni pristup (najčešće dijalizni centralni venski, ili peritonejski kateter). U bolesnika s transplantiranim bubregom infekcije se najčešće javljaju u ranom poslijeoperativnom razdoblju. Prevencija, rano prepoznavanje i adekvatno liječenje infekcija u toj populaciji ključni su za bolje preživljenje ovih bolesnika s kojima se sve češće susreću i liječnici drugih specijalnosti.

**Ključne riječi:** infekcije, dijaliza, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Mladen Knotek, dr. med.  
Klinička bolnica Merkur  
Zajčeva 19  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: mknotek@mef.hr  
Faks: 01 2431 123

Kronična bubrežna bolest zbog svoje velike učestalosti, povezanosti s povećanim morbiditetom i mortalitetom i velikim troškovima liječenja bolesnika jedan je od najznačajnijih zdravstvenih i zdravstveno-ekonomskih problema u razvijenim zemljama, osobito u fazi nadomještanja bubrežne funkcije. Nekim od oblika bubrežnog nadomjesnog liječenja (hemodijalizom, peritonejskom dijalizom ili transplantacijom bubrega) liječi se u Hrvatskoj, prema podacima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije, oko 4400 bolesnika (1). Oko 1500 bolesnika ima funkcionirajući bubrežni presadak. Usprkos mogućnosti nadomještanja bubrežne funkcije, dugoročno preživljenje bolesnika s uznapredovalom bubrežnom bolešću znatno je kraće u odnosu na opću populaciju. Prema podacima nacionalnih ili međunarodnih registara vodeći uzrok smrtnosti u populaciji kojoj se nadomješta bubrežna funkcija su krvožilne bolesti, infekcije i malignomi (2).

## INFEKCIJE U BOLESNIKA NA DIJALIZI

Dva temeljna modaliteta dijalize su hemodijaliza i peritonejska dijaliza. Općenito, preživljenje bolesnika tijekom prvih nekoliko godina liječenja dijalizom

podjednako je u oba modaliteta (3). Slična je i stopa infekcija. Povećani rizik od infekcije u bolesnika na dijalizi proizlazi iz disregulacije imunološkog sustava u uremiji, dijaliznog pristupa, prostora, uređaja, pribora i osoblja koje obavlja dijalizu te demografskih čimbenika i komorbiditeta bolesnika (sl.1) (4).

### Infekcije u bolesnika na dijalizi



Sl. 1. Patogenetski i epidemiološki čimbenici vezani uz infekcije na dijalizi (adaptirano prema ref. 4 i 5)

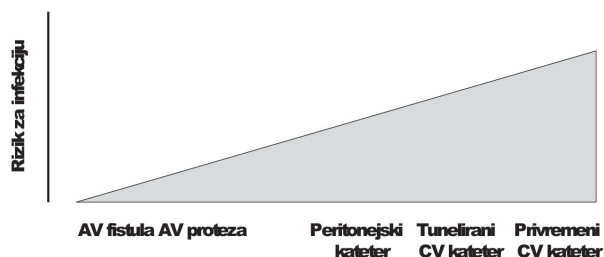
## DISREGULACIJA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U UREMIJSKOM SINDROMU

Uremijski sindrom je karakteriziran disregulacijom imunološkog sustava. Iako je uremijski sindrom stanje trajne sistemske upale, povezan je istodobno s poremećajem urođene i stečene imunosti (5). Poremećaj urođene imunosti manifestira se smanjenom aktivnošću monocita i neutrofila, povišenom razinom proupalnih i protuupalnih citokina i povećanom aktivacijom komplementa. Poremećaj stečene imunosti u uremiji ogleda se u smanjenoj aktivaciji T limfocita, povećanom odnosu Th1/Th2 limfocita, smanjenom broju B limfocita i smanjenom odgovoru na vakcinaciju. Disregulacija imunološkog sustava i smanjeni odgovor na cijepljenje su osobito važni zbog povećane opasnosti od virusnih infekcija, uključujući influencu, kao i bakterijskih respiratornih infekcija u bolesnika na dijalizi. Iako se odgovor na cijepljenje protiv influence, pneumokoka i hepatitisa B očekuje u 60-80 % cijepljenih bolesnika s uremijom (što je manje nego u općoj populaciji), redovita vakcinacija je potrebna i preporuča se (6,7).

### TIP DIJALIZE (PRISTUP ZA DIJALIZU)

Modaliteti dijalize (hemodijaliza i peritonejska dijaliza) imaju bitno različitu epidemiologiju infekcija, koja prije svega proizlazi iz različitog pristupa za dijalizu (4,8). U bolesnika na hemodijalizi pristup za dijalizu sastoji se od arteriovenske fistule, arteriovenske proteze (presatka) ili privremenog odnosno trajnog dijaliznog katetera, dok se u bolesnika na peritonejskoj dijalizi kao dijalizni pristup koristi peritonejski kateter. Općeniti relativni rizik od infekcije uz pojedini dijalizni pristup prikazan je na sl. 2. Brojna istraživanja pokazala su prednost fistule pred ostalim dijaliznim pristupima u preživljenju bolesnika liječenih hemodijalizom.

#### Pristup za dijalizu



Sl. 2. Relativna učestalost infekcija s obzirom na dijalizni pristup (adaptirano prema ref.8).

U većini istraživanja centralni venski dijalizni kateter je neovisni čimbenik rizika za lošiji ishod bolesnika na dijalizi (8). Jedan od razloga je i relativno velika učestalost infekcija povezanih s kateterom. Infekcije povezane s dijaliznim pristupom mogu se javiti u obliku bakterijemije povezane s kateterom, ili kao infekcije izlazišta odnosno tunela, prilikom korištenja trajnih, tuneliranih dijaliznih katetera. Učestalost infekcija povezanih sa središnjim venskim dijaliznim kateterom je jako varijabilna i značajnim dijelom ovisi o centru za dijalizu. Prema nedavnim rezultatima analize velikog broja bolesnika liječenih hemodijalizom u Sjedinjenim Američkim Državama incidencija bakterijemija povezanih s kateterom u prvoj godini dijalize bila je oko 25 %, što je znatno više u odnosu na učestalost bakterijemije u bolesnika s fistulom ili presatkom, koja je iznosila manje od 10 % (9). Najčešći uzročnici bakterijemije povezane sa središnjim venskim dijaliznim kateterom su gram-pozitivne bakterije (koagulaza-negativni stafilokok, *S. aureus*, enterokok) (4,8,9). Na žalost, učestalost gram-negativnih infekcija se povećava. Osobito su opasne infekcije intrahospitalnim multirezistentnim uzročnicima. Komplikacije bakterijemije mogu biti razvoj teške sepse/septičnog šoka, endokarditis, metastatske infekcije (artritis, osteomijelitis) i smrtni ishod (15-25 %) (10).

Principi liječenja infekcija povezanih s dijaliznim pristupom sastoje se od promptne identifikacije uzročnika i, čekajući mikrobiološke rezultate, od empirijske primjene antibiotika (11,12). Iznimno je važno da svaki dijalizni centar vodi evidenciju o uzročnicima infekcija povezanih s dijaliznim pristupom u tom centru, kao i o osjetljivosti najčešćih uzročnika na antimikrobne lijekove, radi odgovarajućeg empirijskog započinjanja antimikrobnog liječenja. Kod bakterijemije povezane s kateterom, nakon uzimanja uzorka za hemokulturu (iz središnjeg venskog katetera, ili iz periferne krvi u slučaju vađenja središnjeg venskog katetera) započinjemo empirijsko liječenje vankomicinom, cefazolinom, ili ceftazidimom u trajanju od 10 do 14 dana (ako se radi o nekomplikiranoj infekciji uzrokovanoj koagulaza-negativnim stafilokokom) (10). U slučaju bakterijemije uzrokovane *S. aureus* ili enterokokom liječenje traje 2-3 tjedna (10). Ako dođe do razvoja infektivnih komplikacija (npr. artritis, endokarditis) antibiotsko liječenje se produžuje na 6-8 tjedana (11,12). Ako je infekcija uzrokovana uzročnicima *S. aureus* ili *P. aeruginosa*, gljivama, kompliciranim metastatskim infekcijama, ili se radi o infekciji tunela praćenoj vrućicom potrebno je kateter odmah odstraniti. I u slučaju infekcije drugim uzročnicima, ako simptomi infekcije traju dulje od 48 do 72h, usprkos odgovarajućem antibiotskom liječenju, potrebno je odstraniti kateter (11,12). Prilikom liječenja sepse uzrokovane kateterom za hemodijalizu preporučljivo je zatvaranje katetera otopinom koja sadrži antibiotik

(13). Učestalost infekcija povezanih s pristupom za dijalizu može se smanjiti primjenom antimikrobnih masti u području izlazišta katetera (npr. povidon jodid, mupirocin) (14). Također se preporuča eradikacija kliconoštva *S. aureus* intranazalnim mupirocinom. Zatvaranje katetera otopinom citrata, taurolidinom, ili povremeno zatvaranje etanolom također smanjuje rizik od bakterijemije povezane s kateterom za hemodijalizu (15). Pandan bakterijemiji vezanoj uz dijalizni pristup u bolesnika na hemodijalizi je peritonitis u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. Prema smjernicama Međunarodnog društva za peritonejsku dijalizu stopa peritonitisa trebala bi biti do 0,67 epizoda po godini pod rizikom (16,17). Osim peritonitisa relativno je česta pojava infekcije izlazišta katetera i potkožnog tunela peritonejskog katetera. U bolesnika na peritonejskoj dijalizi rijetka, no iznimno opasna komplikacija je razvoj gljivičnog peritonitisa, najčešće uzrokovanog kandidom. U oko 20 % slučajeva ne uspije se dokazati etiologija peritonitisa (sterilni peritonitis). Peritonitis danas rijetko uzrokuje sepsu ili smrtni ishod, no povezan je s promjenama transportnih karakteristika peritoneuma i pojavom priraslica, što može dovesti do gubitka mogućnosti liječenja peritonejskom dijalizom. Bolesnik treba biti educiran da se pri prvom znaku peritonitisa (često je to samo zamučeni peritonejski dijalizat) neodložno javi u nadležni dijalizni centar, ili da sam primijeni intraperitonejski antibiotik (najčešće cefazolin ili vankomicin) prije javljanja u dijalizni centar (16,17). Dijagnoza peritonitisa postavlja se pošto se u uzorku dijalizata odredi povećani broj leukocita, uz ili bez pozitivnog nalaza mikrobiološke analize dijalizata (16). Liječenje peritonitisa u bolesnika na peritonejskoj dijalizi počiva na istim principima koji su maloprije navedeni uz infekcije povezane s pristupom za hemodijalizu, uz razliku da se antibiotik uglavnom primjenjuje intraperitonejski (osim u slučaju odstranjivanja peritonejskog katetera, kada se primjenjuje intravenski) (16). Antimikrobno liječenje bakterijskog peritonitisa traje 2 do 3 tjedna. Pravodobno dijagnosticirani i odgovarajuće liječeni peritonitis nije rizik za dugoročni ishod liječenja bolesnika peritonejskom dijalizom ili naknadnom transplantacijom bubrega (18).

#### PROSTOR, UREĐAJI, PRIBOR I OTOPINE ZA DIJALIZU

U većini centara za hemodijalizu dijaliza se obavlja u dvije ili tri smjene, u dvorani za dijalizu u kojoj se istodobno dijalizira više bolesnika. Istodobna prisutnost većeg broja bolesnika te smjenski rad (dijaliza više bolesnika na istom uređaju u različitim smjenama), kao i kretanje osoblja između pacijenata, potencijalno olakšavaju prijenos infekcije. U bolesnika na hemodijalizi

osobito je važna mogućnost prenošenja infekcije virusom hepatitisa B i C te HIV-a. Za dijaliziranje bolesnika inficiranih navedenim virusima nužno je osigurati posebne uređaje, odvojiti dijalizno mjesto i osigurati zasebni pribor i zasebnu medicinsku sestru, kako ne bi došlo do kontaktne infekcije (19). Nužno je poštivati načela asepsa. Bolesnici na hemodijalizi cijepu se protiv virusa hepatitisa B (6). Voda za hemodijalizu, dobivena postupkom reverzne osmoze, također može biti izvor infekcije. Zbog toga se svi dijelovi optoka dijalizne vode, uređaja za pripremu vode i uređaja za dijalizu redovito dezinficiraju i mikrobiološki testiraju. Iako se vodom za dijalizu bakterijska infekcija ne može prenijeti na bolesnika, u krvotok može prodrijeti endotoksin raspadnutih bakterija s posljedičnim pirogenim reakcijama.

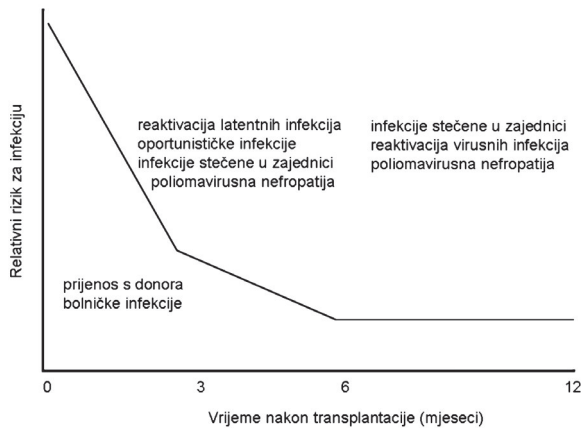
#### DEMOGRAFSKA OBILJEŽJA, KOMORBIDITET BOLESNIKA NA DIJALIZI I RIZIK OD INFEKCIJE

Bolesnici starije, a u nekim istraživanjima i mlađe dobi, značajno su podložniji infekcijama na dijalizi. Rizik od infekcija povećava se u bolesnika sa šećernom bolešću te u bolesnika koji su u stanju malnutricije. Zbog toga je liječenje pridruženih stanja i optimizacija doze dijalize jedan od važnih čimbenika za smanjenje rizika od infekcija u bolesnika na dijalizi (4,8).

#### INFEKCIJE U BOLESNIKA S PRESAĐENIM BUBREGOM

Transplantacija bubrega je optimalna metoda nadomjesnog bubrežnog liječenja koja dovodi do kvalitetnijeg i duljeg preživljenja bolesnika u odnosu na liječenje dijalizom. Ipak, bez obzira na uspjeh transplantacijske medicine, preživljenje transplantiranih bolesnika još uvijek nije istovjetno preživljenju njihovih zdravih vršnjaka. Infekcija je prvi ili drugi po redu uzrok smrti u bolesnika s presađenim bubregom (2,20,21). Koristan izvor smjernica za pristup infekciji u bolesnika s transplantiranim organom su Smjernice Američkog transplantacijskog društva iz 2009. god., objavljene u *American Journal of Transplantation* 2009. god. (broj 9, suplement 4), koje su slobodno dostupne na internetskim stranicama časopisa. Povećani rizik za perioperacijsku infekciju posljedica je samog uremijskog sindroma u trenutku transplantacije i komorbiditeta bolesnika, uz dodatno povećanje tog rizika samim kirurškim zahvatom i uzimanjem imunosupresivnih lijekova. Infekcije u transplantiranih bolesnika posljedica su prijenosa s donora (22), egzacerbacije neprepoznate ili od ranije poznate infekcije prima-

telja te razvoja novonastale infekcije primatelja (23). Potonji uzrok je najčešći (24). Infekcije u bolesnika s transplantiranim solidnim organom imaju određene epidemiološke karakteristike, koje su povezane s vremenom proteklom od transplantacije (sl. 3) (23).



Sl. 3. Patogeneza, epidemiologija i relativni rizik za infekciju nakon transplantacije bubrega (adaptirano prema ref. 21 i 23)

Unutar perioperativnog razdoblja (prvi mjesec nakon transplantacije) najčešće su infekcije vezane uz sam kirurški postupak (infekcije rane, perirenalne kolekcije, središnji venski kateteri, respiratorni infekti vezani uz respirator i aspiraciju, *C. difficile*). S obzirom na boravak u bolnici, koji u nekim slučajevima može biti produljen, osobita su opasnost infekcije uzrokovane multirezistentnim bolničkim mikroorganizmima (MRSA, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*). U tom ranom razdoblju moguće su i infekcije koje su podrijetlom od donora, no to je rijetko. Također, rijetko dolazi i do reaktivacije mikroorganizama kojima je koloniziran primatelj (npr. *aspergillus*). U sljedećem razdoblju od nekoliko mjeseci, koje je karakterizirano još uvijek jakom imunosupresijom i u kojem može doći do pojave epizode akutnog odbacivanja do u 20 % primatelja (kada se imunosupresija dodatno intenzivira), može doći do razvoja oportunističkih infekcija (npr. pneumonija *P. jirovecii*) ili reaktivacije latentnih virusa (npr. citomegalovirus, poliomavirus, parvovirus B19). Uz današnju rutinsku profilaksu bolesti uzrokovane nekim od ovih virusa nakon transplantacije (npr. citomegalovirus, herpes simpleks i herpes zoster), kao i pneumonija uzrokovana *P. jirovecii* su na sreću postale rijetke. U profilaktičke svrhe primjenjuju se u transplantiranih bolesnika valganciklovir (profilaksa CMV, HS i HZV) 3-6 mj. (25,26), sulfometoksazol s trimetoprimom (prevencija mokraćnih infekcija i pneumonije *P. jirovecii*) 6-12 mj. (27) i flukonazol (ili neki slični antimikotik za prevenciju gljivičnih infekcija) tijekom 6-12 mj. nakon transplantacije (28). U prvih nekoliko mjeseci nakon transplantacije vrlo česte su i druge infekcije, kao što su mokraćne, respiratorne, crijevne.(23).

U KB Merkur provedena je analiza učestalosti infekcija u prva tri mjeseca nakon transplantacije, u bolesnika s presađenim bubregom (s istodobno presađenim drugim organom ili bez toga) (Stanić M. i sur., neobjavljeni rezultati). Barem jednu epizodu simptomatske infekcije imalo je 80% bolesnika. Kao što se može i očekivati, rizik za infekciju ovisio je i o imunosupresivnom liječenju, tako da su bolesnici kojima su steroidi ukidani rano poslije transplantacije imali prosječno manji broj epizoda infekcija nego oni kojima su steroidi zadržani u imunosupresiji održavanja. Osim steroida u imunosupresiji, postojala je i značajna razlika u broju infekcija po bolesniku ovisno o vrsti transplantacije. Infekcije su npr. bile češće u bolesnika sa simultanom transplantacijom bubrega i gušterače, u usporedbi s pacijentima kojima je transplantiran bubreg ili bubreg i jetra. Učestalost infekcija bila je manja u skupini pacijenata koji su primili presadak od živog davatelja.

#### UZROČNICI I NAJČEŠĆA SIJELA INFEKCIJA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

U našem istraživanju najčešće izolirani uzročnici infekcija bile su gram-negativne bakterije, od kojih su najčešće bile *P. aeruginosa* i *E. coli*. Od gram-pozitivnih bakterija, prevladavali su *E. faecalis* i koagulaza-negativni stafilokok. Bakterije su činile oko 83 % svih uzročnika. Virusi su činili 5 % svih izoliranih uzročnika, dok su gljivične infekcije bile prisutne u oko 12 % izolata. Najčešća lokalizacija infekta u naših pacijenata bio je mokraćni sustav, što je u skladu s iskustvima drugih centara (29).

S prolaskom vremena nakon transplantacije, obično nakon više od šest mjeseci od transplantacije, bolesnik ima stabilnu, relativno blagu imunosupresiju i u tom razdoblju učestalost infekcija je manja, a najčešće susrećemo uobičajene infekcije uzrokovane uzročnicima iz zajednice (npr. mokraćne infekcije, respiratorne virusne ili bakterijske infekcije). Međutim, i u tom razdoblju, osobito uz liječenje epizode akutnog odbacivanja, može doći i do razvoja oportunističkih odnosno reaktivacije latentnih infekcija. Primatelji bubrega moraju biti svjesni svoje trajno povećane podložnosti infekcijama, čak i kada je proteklo više godina od transplantacije (30).

#### OPĆI PRISTUP INFEKCIJAMA U BOLESNIKA S TRANSPLANTIRANIM BUBREGOM

Smanjenje mortaliteta uzrokovanog infekcijama i učestalosti i težine akutnog odbacivanja suvremenim

imunosupresivnim protokolima dva su ključna razloga za poboljšanje ishoda transplantacije u posljednjih 25 godina. Međutim, učestalost je infekcija i gubitka presatka povezanog s infekcijom ponovno u porastu posljednjih nekoliko godina, što se povezuje sa sve starijom dobi primatelja i jačim indukcijskim imunosupresivnim protokolima (8,21).

U pristupu infekciji u bolesnika s transplantiranim bubregom ključno je rano uočavanje simptoma i znakova infekcije, lociranje sijela infekta, izolacija uzročnika i adekvatna antimikrobna terapija, uz smanjivanje ukupne razine imunosupresije. Ovisno o sijelu infekta, izolacija uzročnika postiže se kultiviranjem krvi, urina, uzorka kolekcije, brisa rane, bronhoalveolarnog lavata. Pri sumnji na reaktivaciju CMV ili EBV, ili infekciju drugim virusima, potrebno je odrediti DNA odnosno RNA virusa u krvi. Serološko praćenje aktivnosti virusnih i drugih infekcija detekcijom protutijela u transplantiranih bolesnika nije pouzdano zbog imunosuprimiranosti bolesnika (21). Ne čekajući mikrobiološki nalaz započinje se s empirijskom antimikrobnom terapijom. U slučaju vjerojatne bakterijske infekcije započet ćemo liječenje antibioticima širokog spektra, uz pokriće gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, a nakon prispjeća nalaza kulture i antibiograma izbor lijeka će se prilagoditi nalazu. Intenzivnije početno empirijsko liječenje širokim antimikrobnim spektrom s naknadnim sužavanjem spektra antimikrobne terapije nakon prispjeća mikrobioloških nalaza je bolji pristup, nego slabija inicijalna terapija uz intenziviranje prema težini, odnosno progresiji kliničke slike (31). Odgoda snažne antimikrobne terapije može pogoršati ishod bolesnika. U slučaju infekcije uzrokovane CMV ili herpes simpleks odnosno zoster virusom primijenit ćemo (val)ganciklovir odnosno aciklovir (31). Zbog imunokompromitiranosti transplantiranih bolesnika važno je provesti antimikrobno liječenje u duljem trajanju nego je to slučaj u imunokompetentnih bolesnika. Npr. uobičajeno trajanje antimikrobnog liječenja mokraćne infekcije transplantiranog bolesnika je tri tjedna. Zbog relativne rijetkosti ovih bolesnika važno je njihove infekcije, osobito one ozbiljne, liječiti ili u transplantacijskom centru ili u bliskoj suradnji s transplantacijskim centrom. Pacijenti s transplantiranim organom trebaju pak biti dobro educirani o važnosti i prepoznavanju infekcije i o potrebi hitnog javljanja bilo u transplantacijski centar, bilo u nadležnu bolnicu nakon pojave prvih znakova infekta.

#### POLIOMAVIRUSNA (BK VIRUSNA) NEFROPATIJA

BK virusna nefropatija (BKVN) je u novije vrijeme postala jedna od najznačajnijih infektivnih komplikaci-

ja u bolesnika s transplantiranim bubregom, i jedan od češćih uzroka gubitka presađenog bubrega. BK virus pripada skupini polioma virusa, zajedno s JC i Simian virusom 40 (SV-40) (32,33). Put prijenosa BK virusa još uvijek nije potpuno jasan, no mogao bi uključivati prijenos preko sline, fecesa te transplacentno (34,35). Poznato je da virus latentno prebiva u zdravih osoba te ga se može izolirati iz perifernih leukocita, stanica uroepitela, glandularnih epitelnih stanica prostate te pločastih epitelnih stanica cerviksa (36,37). BK virus je također nađen u urinu u 7 % zdravih odraslih osoba, ali nikada u plazmi (38). U imunokompromitiranih osoba BK virus najčešće uzrokuje ove kliničke entitete: BKVN, stenozu uretera te hemoragijski cistitis. Poznata je i uloga BK virusa u nastanku vaskulopatija, retinitisa, encefalitisa, infekcija dišnih putova te možebitna uloga u nastanku malignih bolesti (39,40).

Prema različitim istraživanjima, BKVN se javlja u oko 1-10 % primatelja nakon transplantacije bubrega, obično u prvoj godini nakon transplantacije (41). Bolesnici se najčešće prezentiraju postupnim gubitkom bubrežne funkcije. Nastanak BKVN je povezan s uzimanjem takrolimusa, mikofenolat-mofetila, anti-timocitnog imunoglobulina te brojem pulsniha doza steroida primijenjenih u liječenju epizoda akutnog odbacivanja (42,43). Studije ukazuju da je važnija kumulativna doza imunosupresije, nego upotreba specifičnog imunosupresiva (42,44).

BK virusna infekcija napreduje tijekom nekoliko faza. Najprije se može detektirati BK virus u urinu, potom u plazmi, a najkasnije u bubregu, uzrokujući BKVN(41,45). Virurija i viremija mogu biti dijagnosticirani i mjesecima prije nego se uoči porast serumskog kreatinina. Probir na BK virus uključuje detekciju viralnog DNA u krvi, i/ili u urinu te stanica s inkluzijama (*decoy* stanice - BK virusom inficirane stanice) u urinu (41). Rjeđe se koristi vizualizacija BK virusa u stanicama u urinu elektronskim mikroskopom (takozvani 'haufeni') (46). Smjernice preporučuju upotrebu citologije urina, detekcijom *decoy* stanica, detekciju BK virusne DNA ili VP-1 mRNA PCR-om u urinu kao metodu probira. Pozitivan rezultat trebao bi biti potvrđen PCR-om BK virusne DNA u krvi (41). Rezultati našeg transplantacijskog centra ukazuju na 100-postotnu senzitivnost, 84-postotnu specifičnost te 100-postotnu negativnu prediktivnu vrijednost *decoy* stanica u sedimentu urina za dijagnostiku BKVN(47). Slične rezultate nedavno su objavili i drugi autori (48,49). Dijagnoza BKVN postavlja se patohistološkom analizom bioptata bubrega. Za kliničku praksu važno je razlikovati BKVN i akutno odbacivanje što omogućuje imunohistokemijsko bojanje preparata tkiva bubrega dobivenog biopsijom na virusne antigene. BK virus najčešće najprije invadira tubularne stanice u bubrežnoj meduli te su promjene u bubregu

često fokalne naravi. Zbog toga što su promjene fokalne često se biopsijom bubrega mogu dobiti lažno negativni rezultati posebno u ranom tijeku bolesti (41).

Temelj liječenja BKVN je smanjenje ukupne razine imunosupresije (50,51). Leflunomid (52,53), cidofovir (54,55), intravenski imunoglobulin (56,57) i ciprofloksacin se koriste u liječenju, odnosno u prevenciji BKVN (ciprofloksacin) (58-61), usprkos slaboj ili nedovoljno dokazanoj učinkovitosti (tablica 1).

**Tablica 1.**

*Liječenje BK virusne nefropatije.*

Liječenje	Nuspojave	Učinkovitost	Reference
Smanjenje imunosupresije	akutno odbacivanje	dokazana	(50,51)
Cidofovir	uveitis, potencijalna nefrotoksičnost	dvojbena	(54,55)
Leflunomid	trombocitopenija, hemolitička anemija, trombotska mikroangiopatija	dvojbena	(52,53)
Intravenski imunoglobulin	paradoksalno povišenje količine virusa	dvojbena	(56,57)
Fluorokinoloni*	produljenje QT intervala, tendinitis	dvojbena	(58-60)

(prilagođeno prema Vincent i sur., 1996.)

Redoviti probir BK virusa u krvi i/ili urinu u kombinaciji s preemtivnim smanjenjem doze imunosupresije, u slučaju pozitivnog nalaza jedini je za sada učinkovit način sprječavanja nastanka, a smanjenje imunosupresije jedini uspješan način liječenja BKVN (41).

Populacija bolesnika liječenih dijalizom ili transplantacijom bubrega u Hrvatskoj je sve veća i s njima dolazi u kontakt sve veći krug liječnika. Infekcije su važan uzrok pobola i smrtnosti tih bolesnika. Važno je upamtiti da zbog imunosupresivnih lijekova i anergije simptomi infekcije mogu u bolesnika s transplantatom biti prikriveni, što nas može zavarati u pogledu ozbiljnosti infekcije. Prevencija infekcija je u ovoj skupini bolesnika ključna. Zbog velike opasnosti infekcija u bolesnika na dijalizi i nakon transplantacije bubrega, kod svake sumnje na infekciju potreban je žurni adekvatni dijagnostički postupak i agresivno liječenje.

## L I T E R A T U R A

1. Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije za 2011. god. <http://www.hdndt.org/registar-forward.htm>. Pristupljeno 10. kolovoza 2013.

2. Castledine C, Steenkamp R, Feest T, Tomson CR. UK Renal Registry 13th Annual Report (December 2010): Chapter 6: survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2009: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract* 2011; 119 Suppl 2:c107-34.

3. Cala S. Peritoneal dialysis in Croatia. *Perit Dial Int* 2007; 27: 238-44.

4. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1487-93.

5. Kato S, Chmielewski M, Honda H i sur. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1526-33.

6. Wong PN, Fung TT, Mak SK i sur. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20 (1): 1641-51.

7. Bond TC, Spaulding AC, Krisner J, McClellan W. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 959-65.

8. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Burr R, Piraino B. Comparison of infectious complications between incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1226-33.

9. Xue H, Ix JH, Wang W i sur. Hemodialysis access usage patterns in the incident dialysis year and associated catheter-related complications. *Am J Kidney Dis* 2013; 61: 123-30.

10. Fitzgibbons LN, Puls DL, Mackay K, Forrest GN. Management of gram-positive coccal bacteremia and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 624-40.

11. Vanholder R, Canaud B, Fluck R i sur. Catheter-related blood stream infections (CRBSI): a European view. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1753-6.

12. Tordoir J, Canaud B, Haage P i sur. EBP on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2:ii88-117.: ii88-117.

13. Broom JK, Krishnasamy R, Hawley CM, Playford EG, Johnson DW. A randomised controlled trial of Heparin versus EthAnol Lock THerapY for the prevention of Catheter Associated infection in Haemodialysis patients - the HEALTHY-CATH trial. *BMC Nephrol* 2012; 13:146.

14. Battistella M, Bhola C, Lok CE. Long-term follow-up of the Hemodialysis Infection Prevention with Polysporin Ointment (HIPPO) Study: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 432-41.

15. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, Leibovici L, Gafter U, Paul M. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 83-93.

16. Li PK, Szeto CC, Piraino B i sur. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int* 2010; 30: 393-423.

17. Piraino B, Bernardini J, Brown E i sur. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int* 2011; 31: 614-30.

18. Klaric D, Knotek M. Long-term effects of peritonitis on peritoneal dialysis outcomes. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 519-25.

19. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. Centers for Disease Control, 2001. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5005a1.htm>, pristupljeno 10-8-2013.
20. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1545-9.
21. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 20;357: 2601-14.
22. Seem DL, Lee I, Umscheid CA, Kuehnert MJ. Excerpt From PHS Guideline for Reducing HIV, HBV and HCV Transmission Through Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 1953-62.
23. Fishman JA. Introduction: infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 3-6.
24. Fischer SA, Avery RK. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 7-18.
25. Zuckerman R, Wald A. Herpes simplex virus infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 104-7.
26. Humar A, Snyderman D. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 78-86.
27. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 227-33.
28. Pappas PG, Silveira FP. Candida in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 173-9.
29. Rice JC, Safdar N. Urinary tract infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 267-72.
30. Avery RK, Michaels MG. Strategies for safe living following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: 252-7.
31. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM i sur. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-60.
32. Seehafer J, Salmi A, Scraba DG, Colter JS. A comparative study of BK and polyoma viruses. *Virology* 1975; 66: 192-205.
33. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971;1: 1253-7.
34. Jeffers LK, Madden V, Webster-Cyriaque J. BK virus has tropism for human salivary gland cells in vitro: implications for transmission. *Virology* 2009; 394: 183-93.
35. Vanchiere JA, Abudayyeh S, Copeland CM, Lu LB, Graham DY, Butel JS. Polyomavirus shedding in the stool of healthy adults. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 2388-91.
36. Comar M, Bonifacio D, Zanconati F i sur. High prevalence of BK polyomavirus sequences in human papillomavirus-16-positive precancerous cervical lesions. *J Med Virol* 2011; 83: 1770-6.
37. Delbue S, Tremolada S, Elia F i sur. Lymphotropic polyomavirus is detected in peripheral blood from immunocompromised and healthy subjects. *J Clin Virol* 2010; 47: 156-60.
38. Egli A, Infanti L, Dumoulin A i sur. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199: 837-46.
39. Hedquist BG, Bratt G, Hammarin AL i sur. Identification of BK virus in a patient with acquired immune deficiency syndrome and bilateral atypical retinitis. *Ophthalmology* 1999; 106: 129-32.
40. Petrogiannis-Haliotis T, Sakoulas G, Kirby J i sur. BK-related polyomavirus vasculopathy in a renal-transplant recipient. *N Engl J Med* 2001; 345: 1250-5.
41. Balba GP, Javaid B, Timpone JG, Jr. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 2013; 27: 271-83.
42. Mengel M, Marwedel M, Radermacher J i sur. Incidence of polyomavirus-nephropathy in renal allografts: influence of modern immunosuppressive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1190-6.
43. Renner FC, Dietrich H, Bulut N i sur. The risk of polyomavirus-associated graft nephropathy is increased by a combined suppression of CD8 and CD4 cell-dependent immune effects. *Transplant Proc* 2013; 45: 1608-10.
44. Barri YM, Ahmad I, Ketel BL i sur. Polyoma viral infection in renal transplantation: the role of immunosuppressive therapy. *Clin Transplant* 2001; 15: 240-6.
45. Theodoropoulos N, Wang E, Penugonda S i sur. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 197-206.
46. Singh HK, Andreoni KA, Madden V i sur. Presence of urinary Haufen accurately predicts polyomavirus nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 416-27.
47. Vidas Z, Misic M, Pacic A, Jurenc F, Knotek M, Kardum-Skelin I. The value of urinary decoy cells finding in patients with kidney transplantation. *Coll Antropol* 2010; 34: 153-7.
48. Nিকেleit V, True K, Detwiler R, Kozłowski T, Singh H. Risk assessment for polyomavirus nephropathy using urine cytology and the detection of decoy cells: cheap and efficient. *Transplantation* 2012; 94: e42-e44.
49. Chakera A, Dyar OJ, Hughes E, Bennett S, Hughes D, Roberts IS. Detection of polyomavirus BK reactivation after renal transplantation using an intensive decoy cell surveillance program is cost-effective. *Transplantation* 2011; 92: 1018-23.
50. Almeras C, Foulongne V, Garrigue V i sur. Does reduction in immunosuppression in viremic patients prevent BK virus nephropathy in de novo renal transplant recipients? A prospective study. *Transplantation* 2008; 85: 1099-104.
51. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitriou JC i sur. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145-51.
52. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV i sur. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 1157-8.

53. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N i sur. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2007; 20: 962-9.

54. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E i sur. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1997-2004.

55. Kuypers DR, Bammens B, Claes K, Evenepoel P, Lerut E, Vanrenterghem Y. A single-centre study of adjuvant cidofovir therapy for BK virus interstitial nephritis (BKVIN) in renal allograft recipients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 417-9.

56. Sener A, House AA, Jevnikar AM i sur. Intravenous immunoglobulin as a treatment for BK virus associated nephropathy: one-year follow-up of renal allograft recipients. *Transplantation* 2006; 81: 117-20.

57. Maggiore U, Medici MC, Vaglio A, Buzio C. Increased

viral load after intravenous immunoglobulin therapy for BK virus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 470-2.

58. Cekmen MB, Bakirdoven S, Sayan M, Yilmaz A. BK virus nephropathy developing after renal transplantation and its treatment with ciprofloxacin: a case report. *Transplant Proc* 2012; 44: 3044-7.

59. Halim MA, Al-Otaibi T, El-Kholy O i sur. Active management of post-renal transplantation BK virus nephropathy: preliminary report. *Transplant Proc* 2009; 41: 2850-2.

60. Gabardi S, Waikar SS, Martin S i sur. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1298-304.

61. Koukoulaki M, Apostolou T, Hadjiconstantinou V, Drakopoulos S. Impact of prophylactic administration of ciprofloxacin on BK polyoma virus replication. *Transpl Infect Dis* 2008; 10: 449-51.

## SUMMARY

### INFECTION IN DIALYSIS AND AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

M. STANIĆ<sup>1</sup>, K. MIHOVILOVIĆ<sup>1</sup> and M. KNOTEK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Merkur University Hospital, Clinical Department of Medicine, Renal Division and*

<sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Almost 4500 patients are being treated with renal replacement therapies in Croatia. Infections are frequent in the population treated with dialysis and kidney transplantation, being one of the most common causes of morbidity and mortality in these patients. In dialysis patients, infections are usually related to dialysis access (usually central venous dialysis catheter or peritoneal catheter). In kidney transplant recipients, infections are most common in the early postoperative period. Prevention, early recognition, as well as appropriate treatment of infection are all crucial for better survival of these patients, with ever more other medical specialties being involved in their management.

**Key words:** infection, dialysis, kidney transplantation