

Povezanost ishoda transplantacije bubrega s obilježjima primatelja i darivatelja

Relationship between recipient and donor factors and kidney transplant outcome

Ivan Neretljak¹, Ivan Margeta¹, Bojana Maksimović¹, Željka Jureković¹, Lada Zibar¹, Branislav Čingel¹, Goran Radulović¹, Franjo Jurenec¹, Janko Orešković¹, Stipislav Jadrijević¹, Denis Guštin¹, Maida Buhin¹, Gorjana Erceg¹, Jadranka Pavičić Šarić¹, Danica Galešić Ljubanović², Renata Žunec³, Branislav Kocman¹, Dinko Škegro¹, Mario Sučić¹, Mladen Knotek¹

Sažetak. Cilj: Iako je transplantacija bubrega najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije, još uvijek postoji potreba za poboljšanjem dugoročnih ishoda. Cilj rada bio je utvrditi neovisnu povezanost demografskih čimbenika primatelja i darivatelja, osnovne bubrežne bolesti, trajanja liječenja dijalizom, tkivne nepodudarnosti i senzibilizacije s ishodima transplantacije u suvremenoj kohorti pacijenata kojima je presađen bubreg. **Ispitanici i metode:** U istraživanje su uključeni pacijenti kojima je transplantiran bubreg u Kliničkoj bolnici Merkur od lipnja 2007. do kraja 2018. god. Ishodi transplantacije praćeni su do 31. 12. 2019. godine. Najkraće vrijeme praćenja bila je jedna godina. Podaci su prikupljeni korištenjem izvješća iz aplikacije Eurotransplant Network Information System (ENIS; www.eurotransplant.org). Preživljenje je prikazano Kaplan-Meierovim krivuljama. Povezanost preživljenja s određenim obilježjima primatelja i darivatelja analizirana je univarijantnom i multivarijantnom Coxovom regresijom. **Rezultati:** U razdoblju od lipnja 2007. do konca 2018. presađeno je 480 bubrega u 472 pacijenta. 10-godišnje preživljenje pacijenata iznosilo je 72 %. Desetgodišnje preživljenje bubrega cenzurirano za smrt pacijenata s bubregom u funkciji bilo je 93 %. U multivarijantnoj analizi jedino dob primatelja pri transplantaciji, šećerna bolest kao uzrok osnovne bubrežne bolesti i trajanje liječenja dijalizom ostali su neovisno povezani s preživljenjem pacijenata. **Zaključak:** Transplantacija bubrega rezultira odličnim dugoročnim preživljenjem bubrega. Potrebno je poboljšati dugoročno preživljenje pacijenata, prevencijom, ranim otkrivanjem i intenzivnim liječenjem kroničnih bolesti.

Cljučne riječi: preživljenje presatka; preživljenje primatelja; transplantacija bubrega

Abstract. Aim: Although kidney transplantation is the best method of replacing renal function, there is still a need to improve long-term outcomes. The aim of this study was to determine the independent association of recipient and donor demographic factors, underlying renal disease, duration of dialysis treatment, tissue typing mismatch, and sensitization with transplant outcomes in a contemporary cohort of kidney transplant patients. **Patients and methods:** The study included patients who had a kidney transplantation at Clinical Hospital Merkur from June 2007 to the end of 2018. Transplant outcomes were monitored until December 31, 2019. The minimum follow-up time was 1 year. Data were collected using reports from the Eurotransplant Network Information System (ENIS) application (www.eurotransplant.org). Survival is shown by Kaplan-Meier curves. The association of survival with specific recipient and donor characteristics was analyzed by univariate and multivariate Cox regression. **Results:** In the period from June 2007 to the end of 2018, 480 kidneys were transplanted in 472 patients. The 10-year patient survival was 72%. Ten-year renal survival censored for the death of renal function patients was 93%. In the multivariate analysis, only recipient age at transplantation, diabetes as the cause of

¹Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

²Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

³Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Mladen Knotek, dr. med.
Zavod za nefrologiju, Klinička bolnica
Merkur, Zajčeva 19, 10 000 Zagreb
E-mail: mladen.knotek@kb-merkur.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

underlying renal disease and duration of dialysis remained independently associated with patient survival. **Conclusion:** Long-term graft survival is excellent after kidney transplantation. Long-term patient survival can be improved by prevention, early detection and intensive treatment of chronic diseases.

Key words: graft survival; kidney transplantation; recipient survival

Naši dugoročni ishodi (desetgodišnje preživljenje bubrega cenzurirano za smrt pacijenata s bubregom u funkciji bilo je 93 %) bolji su u usporedbi s prosječnim preživljenjima bubrega transplantiranih u Eurotransplant programu. Mogući doprinosi takvim rezultatima su učestale kontrole pacijenata u transplantacijskom centru, redovito provođenje protokolarnih i indikacijskih biopsija te pravovremeno prepoznavanje infektivnih i metaboličkih komplikacija nakon transplantacije.

UVOD

Transplantacija bubrega najbolja je metoda kroničnog nadomještanja bubrežne funkcije¹⁻³. Nažalost, dugoročno preživljenje transplantiranog bubrega prema objavljenim podacima međunarodnih registara još uvijek nije posve zadovoljavajuće. Također, preživljenje pacijenata nakon transplantacije bubrega (odnosno očekivano trajanje života), iako bolje u odnosu na preživljenje na dijalizi, još je uvijek lošije u odnosu na preživljenje zdravih ljudi²⁻⁵. Brojni su potencijalni čimbenici povezani s ishodom transplantacije, a neki od njih obuhvaćeni su setom podataka koji se mogu dobiti iz izvješća u bazi podataka Eurotransplanta ENIS. Tijekom vremena, unaprjeđivanjem liječenja, a osobito s razvojem imunosupresije i boljim razumijevanjem imunobiologije transplantacije, mijenjala se važnost pojedinih tradicionalnih čimbenika povezanih s ishodom transplantacije (npr. nepodudarnost u serološki definiranim tkivnim antigenima i senzibilizacija na tkivne antigene).

Ovo istraživanje poduzeto je kako bi se utvrdila neovisna povezanost demografskih čimbenika primatelja i darivatelja, osnovne bubrežne bolesti, trajanja liječenja dijalizom, tkivne nepodudarnosti i senzibilizacije s ishodima transplantacije u suvremenoj kohorti pacijenata.

ISPITANICI I METODE

Analizu ishoda transplantacije odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice (KB) Merkur i Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Korištenjem baze podataka Eurotransplanta analizirali smo ishod pacijenata kojima je transplantiran bubreg u KB Merkur od lipnja 2007. do kraja 2018. godine. Ishodi su praćeni do 31. 12. 2019. god. Najkraće vrijeme praćenja bilo je jedna godina. Pacijenti koji su imali simultanu transplantaciju bubrega s gušteračom ili jetrom, odnosno dvojnu transplantaciju bubrega, nisu uključeni u ovu analizu.

Statistika

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija. Preživljenje je prikazano Kaplan-Meierovim krivuljama. Povezanost preživljenja s određenim obilježjima primatelja i darivatelja analizirana je univarijatom i multivarijatom Coxovom regresijom. U multivarijatom analizu uvrštene su varijable koje su u univarijatom analizi bile povezane s ishodom uz $P \leq 0,1$. $P < 0,05$ smatran je statistički značajnim.

Statistička analiza obavljena je programom Statistica, v. 13.4.

REZULTATI

U razdoblju od lipnja 2007. do konca 2018. godine u Kliničkoj bolnici Merkur presađeno je 480 bubrega u 472 pacijenta. Petero pacijenata imalo je u navedenom razdoblju dvije, a dvoje tri transplantacije bubrega. Glavna obilježja primatelja i darivatelja navedena su u tablici 1.

U promatranom razdoblju funkciju je izgubilo 39 bubrega (8,1 %). Desetgodišnje preživljenje bubrega cenzurirano za smrt pacijenata s bubregom u funkciji bilo je 93 % (slika 1.).

Niti jedan od čimbenika navedenih u tablici 1 nije bio u univarijatom analizi povezan s preživljenjem bubrega cenzuriranim za smrt pacijenata.

10-godišnje preživljenje pacijenata iznosilo je 72 % (slika 2).

Tijekom promatranog razdoblja umrlo je 87 pacijenata (18,4 %). Povezanost preživljenja pacijenata s osnovnom bubrežnom bolešću prikazana je na slici 3. Preživljenje pacijenata bilo je značajno povezano s dijagnozom osnovne bolesti, pri čemu

Tablica 1. Obilježja primatelja i darivatelja bubrega

	N = 480
Dob primatelja (god.)	51,5 ± 12,8
Spol primatelja (m/ž)	314/166
Indeks tjelesne mase primatelja (kg/m ²)	26 ± 4
Osnovna bolest primatelja	
- Bolest glomerula	154
- ADPKD	75
- Dijabetes	71
- Tubulointersticijske bolesti	52
- Hipertenzija/ vaskularne bolesti	29
- Ostalo	99
Trajanje liječenja dijalizom (mj.)	47,1 ± 44,9
HLA senzibilizacija (da/ne)	183/297
Dob darivatelja (god.)	49,5 ± 13,1
Spol darivatelja (m/ž)	263/217
Indeks tjelesne mase darivatelja (kg/m ²)	26 ± 4
Tip darivatelja (živi/umrli)	65/415
HLA A,B,DR nepodudarnost	3,4 ± 1,3

ADPKD – policistična bolest bubrega (adultni tip)

Tablica 2. Univarijatna i multivarijatna analiza čimbenika povezanih s preživljenjem pacijenata

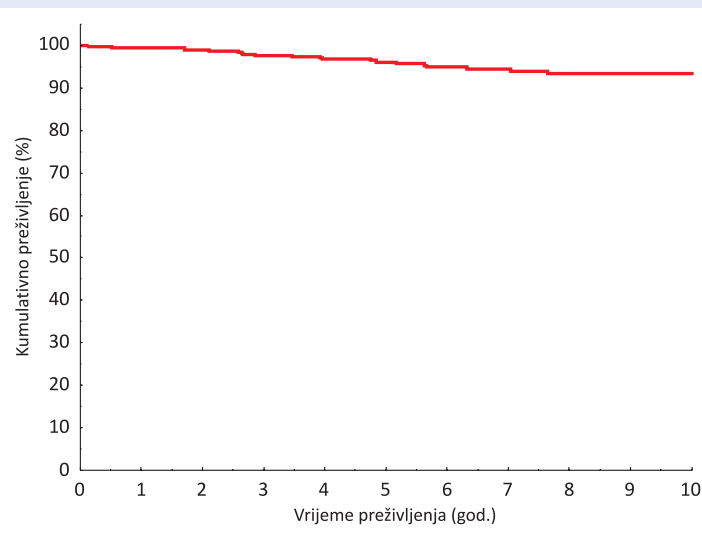
	Univarijatna analiza			Multivarijatna analiza		
	HR	CI	p	HR	CI	p
Dob primatelja	1,07	1,04 – 1,09	0,001	1,07	1,04 – 1,10	0,001
Indeks tjelesne mase primatelja	1,03	1,00 – 1,06	0,099			
Šećerna bolest (u odnosu na GN)	2,96	1,59 – 5,53	0,001	2,08	1,06 – 4,09	0,034
Arterijska hipertenzija (u odnosu na GN)	2,53	1,11 – 5,75	0,027			
Dužina liječenja dijalizom	1,005	1,002 – 1,008	0,003	1,007	1,004 – 1,011	0,001
Ukupna HLA nepodudarnost	1,16	0,98 – 1,38	0,085			
Dob darivatelja	1,03	1,01 – 1,05	0,001			
Umrli darivatelj	2,00	0,96 – 4,15	0,064			

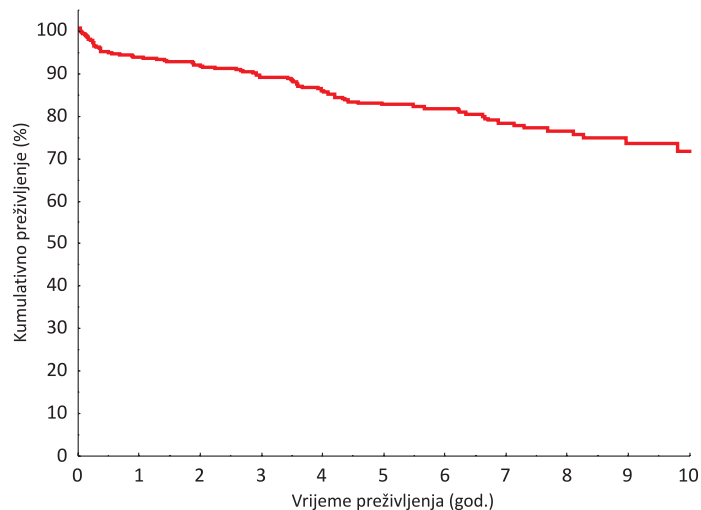
GN – glomerularne bolesti, HLA – ljudski leukocitni antigen. (U tablici su prikazane samo varijable koje su u univarijantnoj analizi bile barem granično povezane s preživljenjem pacijenata nakon transplantacije bubrega.)

su najbolje preživljenje imali pacijenti s bolestima glomerula (84 %), a najlošije preživljenje pacijenti sa šećernom bolešću (62 %; najduže praćenje 8,5 god.) i vaskularnim bolestima bubrega (61 %; među njima je prevladavajuća dijagnoza bila hipertenzivna bolest bubrega).

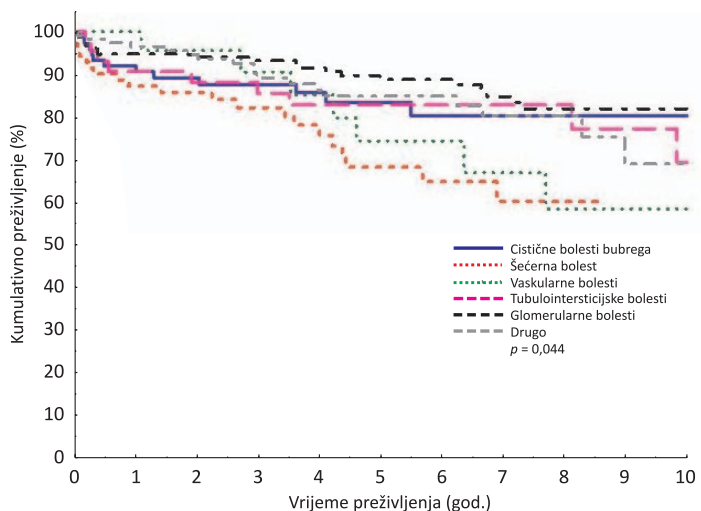
Ostale varijable povezane u univarijantnoj analizi s preživljenjem pacijenata bile su: dob primatelja, indeks tjelesne mase primatelja, trajanje liječenja dijalizom, ukupna HLA nepodudarnost, dob darivatelja i umrli darivatelj kao vrsta darivatelja (tablica 2).

U multivarijantnoj analizi (tablica 2) jedino dob primatelja pri transplantaciji, šećerna bolest kao uzrok osnovne bubrežne bolesti i trajanje liječenja dijalizom ostali su neovisno povezani s preživljenjem pacijenata.

**Slika 1.** Preživljenje bubrega cenzurirano za smrt pacijenata s bubrežom u funkciji



Slika 2. Preživljenje pacijenata nakon transplantacije bubrega



Slika 3. Preživljenje pacijenata nakon transplantacije u ovisnosti o dijagnozi osnovne bolesti

RASPRAVA

Transplantacija bubrega metoda je izbora za liječenje terminalnog stadija kronične bubrežne bolesti. Iako su postignute dobre razine dugoročnog preživljenja grafta i pacijenata nakon transplantacije, još uvijek ima mjesta za napredak u produženju preživljenja¹⁻⁵. Ovo istraživanje obuhvatilo je čitavu kohortu pacijenata koji su imali transplantaciju bubrega u Kliničkoj bolnici Merkur, uz identifikaciju čimbenika povezanih s ishodom transplantacije, jednostavno dostupnih u izvještaju dostupnom u aplikaciji Eurotransplanta

ENIS. Dugoročni rezultati transplantacije bubrega našeg Centra izvrsni su u usporedbi s rezultatima drugih europskih zemalja, a značajno su bolji u usporedbi s dugoročnim rezultatima u SAD-u⁶⁻⁸. Naši dugoročni ishodi također su bolji u usporedbi s prosječnim preživljenjima bubrega transplantiranih u Eurotransplant programu (10-godišnje preživljenje bubrega cenzurirano za smrt pacijenta 93 % vs. 72 %). Mogući doprinosi takvim rezultatima su učestale kontrole pacijenata u transplantacijskom centru, redovito provođenje protokolarnih i indikacijskih biopsija te pravovremeno prepoznavanje infektivnih i metaboličkih komplikacija nakon transplantacije.

U našoj kohorti nije bilo čimbenika rizika povezanih s preživljenjem grafta cenzuriranog za smrt pacijenata. Ovaj rezultat je zanimljiv, jer je oprečan ranije objavljenim analizama, međutim, izvrsno preživljenje bubrega cenzurirano za smrt s bubregom u funkciji ohrabruje i pokazuje da kronično odbacivanje posredovano protutijelima ne mora biti učestali klinički problem nakon transplantacije bubrega.

Kod ukupnog preživljenja pacijenata kao rizični čimbenici u univarijantnoj analizi pokazali su se dijagnoza osnovne bolesti (najgori ishodi kod šećerne bolesti i hipertenzije), dob primatelja, indeks tjelesne mase primatelja, trajanje liječenja dijalizom, ukupna HLA nepodudarnost, dob darivatelja i umrli darivatelj kao vrsta darivatelja. No, u multivarijantnoj analizi jedino šećerna bolest kao osnovni uzrok bubrežne bolesti, dob primatelja i duljina trajanja dijalize ostali su statistički značajno povezani s preživljenjem pacijenata. Veliki američki godišnji izvještaj OPTN/SRTR pokazuje najlošije ishode transplantacije bubrega kod pacijenata sa šećernom bolešću, a potom kod pacijenata s arterijskom hipertenzijom kao osnovnim uzrokom bubrežne bolesti⁸. Sami lošiji ishodi povezani su s činjenicom da takvi pacijenti imaju veću incidenciju kardiovaskularnih oboljenja. Dob primatelja poznat je rizični čimbenik za preživljenje pacijenata nakon transplantacije bubrega. OPTN/SRTR izvještaj pokazuje 5-godišnje preživljenje pacijenata od oko 75 % za primatelje starije od 65 godina dok, primjerice, primatelji dobne skupine od 18 – 35 godina imaju petogodišnje preživljenje preko 95 %⁹⁻¹¹.

Duljina trajanja dijalize prepoznata je kao čimbenik rizika za lošije ishode transplantacije putem analize podataka iz USRDS-a¹²⁻¹³. Također je poznato kako pacijenti kojima je učinjena preempativna transplantacija imaju bolje ishode¹⁴⁻¹⁵. Neka novija istraživanja pokazuju mogućnost da duljina trajanja dijalize utječe na lošije preživljenje pacijenata, ali ne i na preživljenje grafta nakon transplantacije, što je u skladu i s našim rezultatima¹⁶.

Iako je u našim rezultatima HLA nepodudarnost bila granično značajna u univarijantnoj analizi, u multivarijantnoj analizi nema značajne povezanosti s preživljenjem pacijenata. Postoje oprečna mišljenja o utjecaju HLA nepodudarnosti u ishodima transplantacije. Dok su neke studije tradicionalno pokazale lošija preživljenja uz veću HLA nepodudarnost¹⁷, postoje studije u kojima nema linearnog utjecaja navedene nepodudarnosti na ishode^{18,19}.

Transplantacija s preminulog darivatelja povezana je s lošijim ishodima u usporedbi s transplantacijom sa živog darivatelja²⁰. To se osobito odnosi na preživljenje transplantiranog bubrega. Kod nas je postojala univarijantna povezanost tipa darivatelja samo s lošijim preživljenjem pacijenata, ali nije ostala statistički značajna u multivarijantnoj analizi. To se može djelomično objasniti činjenicom da je u našoj kohorti općenito visoka razina preživljenja primatelja te nema značajnije razlike u odnosu na preživljenje kod primatelja sa živućeg darivatelja. Isto tako, vrlo visoko preživljenje bubrega cenzurirano za smrt s bubregom u funkciji nije ostavilo mogućnost statistički značajnog poboljšanja preživljenja bubrega u ovisnosti o tipu darivatelja.

Obilježje transplantacijskog programa u Kliničkoj bolnici Merkur redovito je kontroliranje transplantiranih pacijenata u transplantacijskom centru. Za razliku od velikog broja centara u svijetu u kojima se nakon nekoliko mjeseci poslije transplantacije pacijenti upućuju na kontrole u nadležni nefrološki (dijalizni) centar, a samo povremeno se kontroliraju u transplantacijskom centru, u Merkuru se najmanje svaka druga kontrola obavlja u transplantacijskom centru. Takva praksa za pacijenta je dobra, jer liječnici kojima je transplantacijska nefrologija primarna djelatnost vode značajan dio poslijetransplantacijske skrbi. Iz objavljenih rezultata vidljivo je da daljnji napredak

transplantacijske imunologije i imunosupresije neće dovesti do dodatnog značajnog poboljšanja ishoda transplantacije. Dugoročni ishod transplantacije (dugoročno preživljenje pacijenata) postići će se prije svega boljom prevencijom, ranim uočavanjem i liječenjem kroničnih bolesti (krvožilne bolesti, dijabetes i tumori), koje su uzrok smrti većine pacijenata nakon transplantacije.

U multivarijantnoj analizi statistički značajni čimbenici rizika za preživljenje pacijenata bili su šećerna bolest kao osnovni uzrok bubrežne bolesti, dob primatelja i duljina trajanja dijalize. Dugoročni ishod transplantacije (dugoročno preživljenje pacijenata) postići će se prije svega boljom prevencijom, ranim uočavanjem i liječenjem kroničnih bolesti (krvožilne bolesti, dijabetes i tumori), koje su uzrok smrti većine pacijenata nakon transplantacije.

Rezultati prikazani u ovom radu trebaju poslužiti i za edukaciju kandidata za transplantaciju. Primjerice, pacijenti trebaju biti svjesni činjenice da im je najvažnije što prije transplantirati se, da smanje dužinu liječenja dijalizom, a pri tome tradicionalno procijenjena tkivna (ne)podudarnost nije bitan čimbenik.

ZAKLJUČAK

Transplantacija bubrega rezultira odličnim dugoročnim preživljenjem bubrega. Za dugoročno poboljšanje ishoda transplantacije potrebno je prije svega poboljšati preživljenje pacijenata.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Medin C, Elinder CG, Hylander B, Blom B, Wilczek H. Survival of patients who have been on a waiting list for renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:701-4.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
3. Clark S, Kadatz M, Gill J, Gill JS. Access to Kidney Transplantation after a Failed First Kidney Transplant and Associations with Patient and Allograft Survival: An Analysis of National Data to Inform Allocation Policy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1228-37.

4. Santos AH Jr, Casey MJ, Wen X, Zendejas I, Rehman S, Womer KL et al. Survival With Dialysis Versus Kidney Transplantation in Adult Hemolytic Uremic Syndrome Patients: A Fifteen-Year Study of the Waiting List. *Transplantation* 2015;99:2608-16.
5. Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:917-22.
6. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int* 2018;94:964-73.
7. Merion RM, Goodrich NP, Johnson RJ, McDonald SP, Russ GR, Gillespie BW et al. Kidney transplant graft outcomes in 379 257 recipients on 3 continents. *Am J Transplant* 2018;18:1914-23.
8. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Robinson A et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2018;18(Suppl 1):18-113.
9. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014;27:19-27.
10. Gondos A, Döhler B, Brenner H, Opelz G. Kidney Graft Survival in Europe and the United States: Strikingly Different Long-Term Outcomes. *Transplantation* 2013;95:267-74.
11. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L et al. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients: a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant* 2008;8: 50-7.
12. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;74:1377-81.
13. Santos AH Jr, Casey MJ, Wen X, Zendejas I, Rehman S, Womer KL et al. Survival With Dialysis Versus Kidney Transplantation in Adult Hemolytic Uremic Syndrome Patients: A Fifteen-Year Study of the Waiting List. *Transplantation* 2015;99:2608-16.
14. Abramowicz D, Hazzan M, Maggiore U, Peruzzi L, Cochat P, Oberbauer R et al. Does pre-emptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systematic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:691-7.
15. Haller MC, Kammer M, Oberbauer R. Dialysis vintage and outcomes in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:555-60.
16. Haller MC, Kainz A, Baer H, Oberbauer R. Dialysis Vintage and Outcomes after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12: 122-30.
17. Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB et al. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2012;26: E428-37.
18. Su X, Zenios SA, Chakkera H, Milford EL, Chertow GM. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1501-8.
19. Kamburova EG, Wisse BW, Joosten I, Allebes WA, van der Meer A, Hilbrands LB et al. Differential effects of donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor transplant. *Am J Transplant* 2018;18:2274-84.
20. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2098-110.