

Imunosupresijska terapija nakon transplantacije bubrega

Immunosuppressive Therapy After Kidney Transplantation

NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ, MARINA KLJAJIĆ

Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK _____ Transplantacija bubrega je najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije u bolesnika sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti. Primatelji bubrega moraju uzimati imunosupresivne lijekove kako bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa. Odabir imunosupresivnih lijekova ovisi o vremenu proteklom od transplantacije, etiologiji osnovne bubrežne bolesti i imunološkoj podudarnosti između darivatelja i primatelja, te mora biti prilagođen svakome pojedinom bolesniku. Biološki lijekovi koriste se u indukcijskoj terapiji, dok se u terapiji održavanja koristi trojna imunosupresija sastavljena od inhibitora kalcijneurina, antiproliferativnog lijeka i glukokortikoida. Osim željenoga imunosupresivnog djelovanja, imunosupresivi su povezani sa širokim spektrom različitih nuspojava. Zbog toga je potreban individualan pristup svakom bolesniku uz procjenu čimbenika rizika za razvoj odbacivanja, ali i nuspojava. U ovom pregledu opisujemo glavna obilježja i mehanizam djelovanja najčešće korištenih imunosupresiva, kao i najčešće nuspojave koje se povezuju s njihovom primjenom.

KLJUČNE RIJEČI: imunosupresivni lijekovi, transplantacija bubrega, takrolimus, ciklosporin, mikofenolat, everolimus, sirolimus

SUMMARY _____ Kidney transplantation is the method of choice for treatment of end-stage kidney failure. Kidney transplant recipients need to use immunosuppressive therapy to avoid rejection. Choice of immunosuppressive drugs depends on the time since transplantation, etiology of the primary kidney disease, and immunological matching, and should be highly personalized. Biological agents are used for induction, while maintenance treatment is mostly based on triple-drug therapy containing calcineurin inhibitors, corticosteroids, and antiproliferative drugs. Besides the desired immunosuppressive effects, immunosuppressives are linked to a wide spectrum of different side-effects. For this reason, immunosuppressive protocols should be individualized based on the risk factors which are unique for each patient. The current review aims to describe the major characteristics of most frequently used immunosuppressive drugs, their mechanism of action, and side-effects.

KEY WORDS: immunosuppressive drugs, kidney transplantation, tacrolimus, cyclosporine, mycophenolate, everolimus, sirolimus

Uvod

Transplantacija bubrega najbolja je opcija liječenja završnog stadija bubrežne bolesti koja omogućava pacijentima bolju kvalitetu života bez redovitih odlazaka na dijalizu (1). Međutim, transplantacija bubrega sa sobom nosi potrebu za primjenom imunosupresijske terapije kako bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa. Humani leukocitni antigeni (HLA) su geni koji kodiraju proteine odgovorne za regulaciju našega imunološkog sustava i razlikovanje "vlastitog" od "tuđeg" (2). Protutijela protiv humanih leukocitnih antigena (anti-HLA) proizvode se nakon izloženosti različitim tkivima tijekom transplantacije organa, trudnoće ili transfuzije krvi (3). Antitijela usmjerena protiv donorovih HLA antigena važan su čimbenik rizika za odbacivanje presatka nakon transplantacije bubrega. Kako bi se izbjegla reakcija imunološkog sustava primatelja presatka, nužna je primjena imunosupresivnih lijekova. Postoje tri tipa odbacivanja presatka s obzirom

na vrijeme i mehanizam nastanka: hiperakutno, akutno i kronično odbacivanje. Aktivacija komplementa glavna je komponenta akutnog i hiperakutnog odbacivanja presatka (4). Hiperakutno odbacivanje događa se nekoliko sati nakon transplantacije i posredovano je prethodno formiranim anti-HLA protutijelima u presenzibiliziranih bolesnika (4). Ova vrsta odbacivanja danas se rijetko susreće zbog provođenja testova križne reakcije i protokola desenzibilizacije primatelja. Bolesnici se mogu senzibilizirati prethodnim transfuzijama krvnih pripravaka, prethodnim transplantacijama, ali i trudnoćama.

Druga vrsta odbacivanja koja se može javiti danima i tjednima nakon transplantacije je akutno odbacivanje. Po razvitku anti-HLA antitijela nakon transplantacije, njihovo vezanje na stanice donora aktivira kaskadu komplementa i potiče infiltraciju neutrofila, što dovodi do mikrovaskularne ozljede i, posljedično, disfunkcije presatka i odbacivanja (4). Taj oblik akutnog odbacivanja naziva se odbacivanje

posredovano protutijelima. Nasuprot tome, akutno odbacivanje posredovano T-limfocitima događa se kada se primateljevi T-limfociti aktiviraju jer antigen-prezentirajuće stanice prepoznaju strane antigene u transplantiranom organu. Potom dolazi do aktivacije i infiltracije presatka T-limfocitima što uzrokuje oštećenje presatka (4).

Kronično odbacivanje javlja se mjesecima ili godinama nakon transplantacije (4). Glavni je faktor rizika nepridržavanje imunosupresivne terapije, a posredovano je trajnim alogenim imunološkim odgovorom koji dovodi do vaskularnog i parenhimskog oštećenja organa i posljedične fibroze. U čimbenike rizika razvoja kroničnog odbacivanja još se ubrajaju i nuspojave imunosupresivnih lijekova kao što je nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina, virusne infekcije kojima su primatelji bubrežnog presatka podložniji, kao i pojava karcinoma (5), što zahtijeva redukciju imunosupresije.

Trenutni imunosupresijski protokoli u transplantaciji bubrega sastoje se od indukcijske terapije i terapije održavanja. Cilj je individualan pristup svakom bolesniku uvažavajući imunološke čimbenike rizika za razvoj odbacivanja, ali i čimbenike rizika od strane primatelja. Samo dobrim poznavanjem mehanizma djelovanja imunosupresiva, njihova međudjelovanja i neželjenih pojava liječenja možemo postići optimalan ishod transplantacije.

Imunosupresivni lijekovi

Terapija održavanja

Najčešći protokol imunosupresivne terapije je trojna imunosupresivna terapija koja se sastoji od kortikosteroida, inhibitora kalcijneurina i antiproliferativnih lijekova (1). Međutim, zbog specifičnosti profila nuspojava svakog od imunosupresiva, potrebno je individualizirati terapiju prema potrebama pacijenata. Postoji ukupno pet skupina imunosupresivnih lijekova grupiranih na temelju mehanizma djelovanja: kortikosteroidi, inhibitori kalcijneurina, antiproliferativni lijekovi, inhibitori proliferacijskih signala i biološki lijekovi (1).

Glukokortikoidi

Glukokortikoidi koji se često koriste u liječenju autoimunih bolesti glavna su komponenta imunosupresivne terapije korištene u svrhu prevencije odbacivanja presatka. Osim imunosupresivnih, posjeduju i imunomodulacijska te protuupalna svojstva koja ovise o primijenjenoj dozi (6). Dugotrajna primjena glukokortikoida može biti povezana s metaboličkim poremećajima poput razvoja posttransplantacijske šećerne bolesti i hiperlipidemije koji zajedno s hipertenzijom povećavaju rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti koje ostaju prvi uzročnik smrtnosti u toj populaciji (7). Također, glukokortikoidi negativno djeluju na gustoću kostiju uzrokujući

sekundarnu osteoporozu i povećavajući rizik fraktura (8). Metilprednizolon i prednizolon su glukokortikoidi korišteni u imunosupresivnoj terapiji za održavanje funkcije presatka te se najčešće, u stanju bez akutnog odbacivanja, pripisuju u dozi održavanja od 5 mg dnevno (9).

Protokoli bez steroida i protokoli s brzim ukidanjem steroida predstavljaju zanimljivu opciju, ali su povezani s višom stopom akutnih odbacivanja. Takav pristup treba biti individualiziran uz pažljivu procjenu rizika odbacivanja.

Inhibitori kalcijneurina

Inhibitori kalcijneurina (CNI) (ciklosporin A i takrolimus) jedna su od glavnih sastavnica kronične imunosupresivne terapije. Ciklosporin A i takrolimus usmjereni su na smanjenje aktivnosti T-limfocita i posljedično na sprječavanje aktivacije B-limfocita. Iako se razlikuju po kemijskoj strukturi, mehanizam djelovanja im je sličan. Vežući se na citosolni protein imunofilin/ciklofilin, stvaraju kompleks koji inhibira kalcijneurin te sprječava aktivaciju i translokaciju transkripcijskih čimbenika poput NF- κ B, što onemogućuje indukciju gena odgovornih za kodiranje različitih citokina, osobito IL-2 (10). Takrolimus pokazuje slične učinke kao ciklosporin, ali u koncentracijama 100 puta nižim (11). Oba lijeka metaboliziraju se s pomoću citokroma P450 (CYP) 3A u jetri i crijevnoj sluznici, imaju uzak terapijski indeks te njihova farmakokinetika pokazuje značajne razlike među pacijentima (12). Čimbenici koji utječu na farmakokinetička svojstva takrolimusa su prehrana, kombinacije lijekova i klinički čimbenici. Međutim, alelne varijacije gena CYP3A5 i CYP3A4 objašnjavaju većinu varijabilnosti farmakokinetike (13). Zbog toga je teško predvidjeti optimalnu početnu dozu te je potrebno prilagoditi režim liječenja i pratiti omjer odgovarajuće imunosupresije i toksičnosti (12). Tijekom hospitalizacije nakon transplantacije koncentracije lijeka mjere se svakih jedan ili dva dana dok se ne postigne željena vrijednost. Nakon otpusta koncentracije inhibitora kalcijneurina nastavlja se kontrolirati u širim vremenskim intervalima. Potrebno je obratiti pažnju na lijekove koji inhibiraju metabolizam citokroma P-450 3A (CYP3A) i transport P-glikoproteina (P-gp) jer mogu djelovati na koncentraciju inhibitora kalcijneurina (12). Neki od primjera tih lijekova su makrolidi (eritromicin i klaritromicin), ali i često korišteni lijekovi poput karvedilola koji ipak češće stupa u međudjelovanje s ciklosporinom nego s takrolimusom (14 – 16). Također je važno izbjegavati istodobnu primjenu s drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima poput nesteroidnih antireumatika (17, 18). Budući da inhibitori kalcijneurina mogu izazvati ili pogoršati hiperkalijemiju, potrebno je pomno pratiti razine kalija u serumu u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati kalij (primjerice, spironolakton) (19). Kao najčešće nuspojave

inhibitora kalcijneurina navode se akutna i kronična nefrotoksičnost, neurotoksičnost, razvoj hipertenzije, šećerna bolest, hirutizam, kolestaza, hiperurikemija i hiperplazija gingive (20, 21). Nefrotoksičnost inhibitora kalcijneurina manifestira se kroz akutno povišenje vrijednosti kreatinina u plazmi te je uglavnom reverzibilno nakon smanjenja doze. Kronična nefrotoksičnost kroz mehanizme vaskularnog i glomerularnog oštećenja, abnormalnosti tubularne funkcije i povišenja krvnog tlaka dovodi do progresivnog pogoršanja funkcije presatka koje uglavnom nije reverzibilno (22). Iako takrolimus i ciklosporin A imaju slične profile nuspojava, razlikuju se u učestalosti neželjenih učinaka (21). Tako, primjerice, takrolimus češće izaziva poslijetransplantacijsku šećernu bolest od ciklosporina. Dobro poznavanje profila nuspojava doprinosi individualizaciji imunosupresijske terapije.

Antiproliferativni lijekovi

Azatioprin i mikofenolna kiselina su antiproliferativni lijekovi (antimetaboliti) koji ometaju sintezu nukleinskih kiselina, inhibiraju proliferaciju limfocita i smanjuju aktivnost NK stanica odgovornih za pokretanje imunološkog odgovora (23, 24). Klinički korišteni derivati mikofenolne kiseline su mikofenolat natrij i mikofenolat mofetil (25). Mikofenolat natrij enterički je obložena formulacija mikofenolata razvijena kako bi se pokušalo poboljšati podnošljivost mikofenolata u probavnom sustavu (26). Iako neka istraživanja pokazuju manji utjecaj mikofenolat natrija na nuspojave gastrointestinalnog sustava (27, 28), druga istraživanja ne pokazuju razliku između ta dva lijeka (26, 29). Nadalje, istraživanja pokazuju superiornost mikofenolata nad azatioprinom zbog nižih stopa akutnog odbacivanja i mogućega poboljšanog preživljavanja presatka (30, 31). Najčešća nuspojava antimetabolita su supresija koštane srži te posljedična anemija, neutropenija i infekcije kao i gastrointestinalne smetnje (25, 31). Također je važno spomenuti teratogeni učinak mikofenolne kiseline (32). Istraživanja interakcija između imunosupresivnih lijekova pokazuju kako takrolimus inhibira UDP-glukuronoziltransferazu, enzim koji metabolizira mikofenolnu kiselinu, povećavajući tako njezinu koncentraciju. Suprotno tome, razina mikofenolata smanjuje se istovremenom primjenom s ciklosporinom (33). To je potvrđeno istraživanjima u kojima se razina mikofenolata značajno povećala nakon prekida uzimanja ciklosporina u usporedbi s razinama mikofenolata u bolesnika koji su nastavili s trojnom terapijom ili ukidanjem prednizona (33).

Inhibitori proliferacijskih signala (engl. *mammalian target of rapamycin inhibitors*, *mTOR*) poput everolimusa i sirolimusa predstavnici su nove generacije imunosupresivnih lijekova. Djelovanje im se temelji na blokiranju aktivnosti mTOR-a,

protein kinaze koja regulira faktore rasta koji stimuliraju rast stanica i angiogenezu. Na taj način inhibiraju proliferaciju T-limfocita i B-limfocita (34). Zbog drugačijeg profila nuspojava (tj. manje nefrotoksičnosti, manjeg rizika od razvoja hipertenzije) preferirana su opcija u usporedbi s nefrotoksičnim inhibitorima kalcijneurina u pacijenata s kroničnom nefropatijom presatka (34). Međutim, njihova primjena donosi rizik od razvoja pneumonitisa, hematoloških poremećaja, poremećaja metabolizma, limfedema, stomatitisa i dermatoloških bolesti. Inhibitori proliferacijskih signala metaboliziraju se u jetri s pomoću citokroma CYP3A4, stoga je potrebno obratiti pozornost na lijekove s kojima bi mogli stupiti u interakciju, a koji djeluju na citokrom CYP3A4 (35). Nakon oralne primjene dolazi do brze apsorpcije lijeka iz probavnog sustava, te eventualno uzimanje zajedno s hranom može utjecati na njegovu bioraspoloživost. Apsorpcija everolimusa smanjena je za oko 50 % nakon obroka s visokim udjelom masti (36). Stoga je potrebno pripaziti da pacijenti uzimaju lijek natašte kako bi se izbjegle fluktuacije u koncentraciji lijeka (1).

Mehanizam djelovanja i najčešće nuspojave pojedinih imunosupresiva koji se koriste u terapiji održavanja prikazani su u tablici 1.

Indukcijska terapija

Biološki lijekovi korišteni u indukcijskoj terapiji nakon transplantacije bubrega su monoklonska i poliklonska protutijela usmjerena na specifične receptore imunoloških stanica. Koriste se u spomenutoj indukcijskoj terapiji, u liječenju odbacivanja transplantata i u desenzitizacijskim protokolima ABO inkompatibilnih transplantacija, a reguliraju imunološki odgovor kroz smanjenje ili blokiranje specifičnih staničnih subpopulacija, aktivacije komplementa ili uklanjanje cirkulirajućih protutijela (37). Protutijela najčešće korištena u indukcijskoj terapiji su basiliksimab, alemtuzumab i antitimocitni globulin (1). Basiliksimab je monoklonsko antitijelo usmjereno protiv alfa lanca (CD25) IL-2 receptora na T-limfocitima (37). Alemtuzumab se veže na CD52, protein prisutan na površini zrelih limfocita, monocita i NK stanica koje su potom ciljane za uništenje (37). Antitimocitni globulini su poliklonalna antitijela koja se vežu na stanične markere T-limfocita i B-limfocita uzrokujući staničnu disfunkciju (37).

Mehanizam djelovanja i najčešće nuspojave imunosupresiva koji se koriste u indukcijskoj terapiji prikazani su u tablici 2.

Komplikacije povezane s upotrebom imunosupresivnih lijekova

U tablicama 1. i 2. navedene su najčešće nuspojave imunosupresiva. Osim direktnih štetnih učinaka svakoga pojedinog lijeka, na pojavnost komplikacija utječe i samo stanje imunosupresije. To se prvenstveno odnosi na

TABLICA 1. Imunosupresivi koji se koriste u terapiji održavanja (FKBP12, FK506 – vezni protein 12, mTOR*)

LIJEK	MEHANIZAM DJELOVANJA	NUSPOJAVE
azatioprin	inhibira sintezu purina	anemija, neutropenija, trombocitopenija hepatotoksičnost pankreatitis poticanje onkogeneze?
mikofenolat	inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze	leukopenija, trombocitopenija, anemija gastrointestinalne tegobe (proljevi, nadutost, mučnina)
mTOR inhibitori (sirolimus i everolimus)	veže se i stvara spoj s FKBP12 koji inhibira mTOR	periferni edemi hipertenzija otežano cijeljenje rana hiperlipidemija proteinurija hipertenzija anemija, trombocitopenija
ciklosporin	veže se na ciklofilin i stvara kompleks koji inhibira kalcijneurin	nefrotoksičnost hiperlipidemija hipertenzija neurotoksičnost hiperkalijemija hipomagnezijemija hirzutizam hiperplazija gingiva novonastala šećerna bolest nakon transplantacije
takrolimus	veže se na ciklofilin i stvara kompleks koji inhibira kalcijneurin	poput ciklosporina, ali uz manje kardiovaskularnih problema, manje utjecaja na gingive ispadanje kose više šećerne bolesti i izraženija neurotoksičnost
belatacept	selektivna kostimulacijska blokada T-stanica	hipertenzija periferni edemi hipo ili hiperkalijemija proljevi, povraćanje, mučnina kašalj vrućica poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest progresivna multifokalna leukoencefalopatija
glukokortikoidi	blokiraju ekspresiju citokina	hiperglikemija hipertenzija hiperlipidemija povećani rizik ulkusne bolesti želuca osteoporoza psihoza supresija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine

*mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*)

povećanje rizika infektivnih komplikacija i neoplazmi. Ne smije se zanemariti niti razvoj kozmetičkih komplikacija jer su one čest uzrok smanjenoj suradljivosti bolesnika.

Na slikama 1. – 4. prikazane su neke od komplikacija koje smo susreli u našoj populaciji bolesnika s transplantiranim bubregom (uz dozvolu bolesnika).

Primarni uzrok smrti u primatelja bubrežnog presatka su kardiovaskularne bolesti. Kod velikog broja ljudi koji ulaze u program transplantacije prisutno je već nekoliko postojećih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, poput hipertenzije i šećerne bolesti, koji su u visokom postotku prisutni u populaciji sa završnim stadijem kronične bubrežne bolesti (38). Nuspojave imunosupresivnih lijekova

povećavaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti zbog potenciranja razvoja šećerne bolesti, hipertenzije i hiperlipidemije nakon transplantacije. Stoga je potrebno obratiti pažnju na promjenjive faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, smanjiti njihov utjecaj te potaknuti pacijente na zdrav način života što uključuje prestanak pušenja, zdravu prehranu i tjelesnu aktivnost (38).

Pojava neoplazma u primatelja solidnih organa liječenih imunosupresivnim lijekovima je 2 do 3 puta češća nego u općoj populaciji (39). Imunosupresivni lijekovi smanjuju imunološki nadzor pospješujući time proces virusne onkogeneze te opće karcinogeneze. Onkološke bolesti

TABLICA 2. Imunosupresivi koji se koriste u terapiji indukcije

LIJEK	MEHANIZAM DJELOVANJA	NUSPOJAVE
antitimocitni globulin	poliklonalna protutijela koja blokiraju proteine na površini T-limfocita	leukopenija, trombocitopenija sindrom otpuštanja citokina glavobolja nestašica zraka hipertenzija hiperkalijemija
alemtuzumab	monoklonalno protutijelo usmjereno protiv CD52	anemija, neutropenija, trombocitopenija proljevi, povraćanje nesanica infuzijske reakcije
basiliximab	monoklonalno protutijelo usmjereno protiv CD25	usporedivo s placeboom rijetko gastrointestinalne komplikacije

drugi su uzročnik smrtnosti kod populacije pacijenata s transplantiranim bubregom (40). Važno je spomenuti kako razlike u riziku razvoja karcinoma ovise o vrsti karcinoma. Tako su najčešće prijavljivani karcinomi u primatelja bubrežnog presatka neoplazme kože i usana, limfomi i Kaposijev sarkom (41). Incidencija ovisi o vrsti

imunosupresivnih lijekova, broju lijekova u terapiji kao i samom trajanju liječenja (40-43). Najčešće spominjani imunosupresivni lijekovi u kontekstu karcinogeneze su inhibitori kalcijneurina. Oni izravno utječu na razvoj zloćudnih bolesti inhibicijom mehanizama popravka DNA, utjecajem na programiranu staničnu smrt i stvaranje

SLIKA 1. Hipertrofija gingiva u bolesnika liječenog ciklosporinom



SLIKA 3. Hirzutizam u mlade bolesnice liječene ciklosporinom i glukokortikoidima



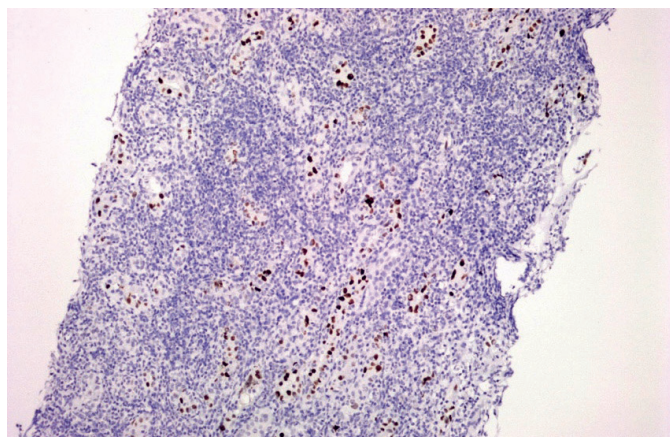
SLIKA 2. Alopecija u bolesnice liječene takrolimusom



SLIKA 4. Edem desne ruke u bolesnika liječenog everolimusom (mTOR inhibitor)



SLIKA 5. Patohistološki nalaz bioptata bubrega; BK nefropatija



BK virus je smeđe obojen. (Ljubaznošću prof. dr. sc. Marijane Ćorić)

interleukina 2 (IL-2) (42). Inhibicija mehanizama popravka DNA dovodi do nakupljanja mutacija u aktiviranim T-limfocitima, što dovodi do njihove apoptoze. Na taj način stanicama raka omogućeno je izbjegavanje stanično posredovanoga imunološkog nadzora (43). Inhibitori kalcijneurina također povećavaju proizvodnju transformirajućeg faktora rasta beta (TGF- β) te faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF), što rezultira promicanjem tumorske angiogeneze i rasta karcinoma (44). Ciklosporin također utječe na onkogene RAS-RAF putove pogodujući nastanku karcinoma (45). Mišljenje o kancerogenim svojstvima azatioprina je kontroverzno, no u određenim se studijama dovodi u pozitivnu korelaciju s razvojem dermatoloških i limfoproliferativnih neoplazmi (46, 47). Obećavajuća značajka nove generacije imunosupresivnih lijekova poput inhibitora mTOR-a i mikofenolata su njihova potencijalno antionkogeno svojstva. Sirolimus smanjuje

proizvodnju VEGF-a u tumorskim stanicama, što rezultira smanjenim odgovorom endotela (48). Također inhibira rast tumora kroz zaustavljanje staničnog ciklusa i inicijacije apoptoze (49).

Infekcije u primatelja bubrežnog presatka važan su uzrok pobolijevanja i smrti upravo zbog kronično suprimiranoga imunološkog sustava (50). Najčešći oblici infekcija su infekcije gornjega dišnog sustava i urinarne infekcije. Upravo su urinarne infekcije najčešće bakterijske infekcije koje zahtijevaju hospitalizaciju kod primatelja presađenog bubrega (51). U 90 % slučajeva uzročnici su gram-negativne bakterije (1). Atipična klinička slika u usporedbi s općom populacijom otežava dijagnostiku infektivnih bolesti (50). Virusni patogeni koji kompliciraju transplantaciju bubrega svojom reaktivacijom iz latentnog stanja (mogu potjecati od donora ili primatelja organa) su *herpes simplex* virus (HSV), citomegalovirus (CMV), *varicella-zoster* virus (VZV), hepatitis B i C te BK poliomavirus (slika 5.) (51, 52).

Rizik od razvoja infekcije ovisi o serološkom statusu donora i primatelja organa, stoga je važna predtransplantacijska obrada prema kojoj se razvija preventivna strategija. Najveći rizik za invazivnu infekciju s posljedicama za presadak predstavlja infekcija kod seronegativnih primatelja koji su primili presatke seropozitivnih donora (1). Metoda sprječavanja reaktivacije CMV-a je profilaktička primjena antivirusnih lijekova (51).

Zaključno, imunosupresivna terapija ima ključnu ulogu u održavanju funkcije presatka. Zbog navedenih karakteristika i širokog spektra nuspojava imunosupresivnih lijekova, postojanja različitih čimbenika rizika i pridruženih bolesti u primatelja bubrežnog presatka, odabir imunosupresivne terapije trebao bi biti individualno prilagođen svakome bolesniku, stoga su kontinuirani razvoj stručnosti i edukacija ključni u brizi za transplantirane pacijente.

LITERATURA

1. Szumilas K, Wilk A, Wiśniewski P i sur. Current Status Regarding Immunosuppressive Treatment in Patients after Renal Transplantation. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 18;24(12):10301. doi: 10.3390/ijms241210301.
2. Nordquist H, Jamil RT. *Biochemistry, HLA Antigens*. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
3. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007 Feb 28;48(1):11-23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11.
4. Naik RH, Shawar SH. Renal Transplantation Rejection. 2023 Feb 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
5. Justiz Vaillant AA, Mohseni M. Chronic Transplantation Rejection. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
6. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
7. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
8. Ruiz R, Kirk AD. Long-Term Toxicity of Immunosuppressive Therapy. *Transplantation of the Liver*. 2015;1354-63. doi: 10.1016/B978-1-4557-0268-8.00097-X.
9. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol*. 2011 Mar;33(2):157-67. doi: 10.1007/s00281-011-0259-7.
10. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today*. 1992 Apr;13(4):136-42. doi: 10.1016/0167-5699(92)90111-J.
11. Kino T, Hatanaka H, Miyata S i sur FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987 Sep;40(9):1256-65. doi: 10.7164/antibiotics.40.1256.
12. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. *Curr Drug Metab*. 2018;19(6):513-522. doi: 10.2174/1389200219666180129151948.
13. Cheng F, Li Q, Wang J, Hu M, Zeng F, Wang Z, Zhang Y. Genetic Polymorphisms Affecting Tacrolimus Metabolism and the Relationship to Post-Transplant Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021 Nov 19;14:1463-1474. doi: 10.2147/PGPM.S337947.
14. Amioka K, Kuzuya T, Kushihara H, Ejiri M, Nitta A, Nabeshima T. Carvedilol increases ciclosporin bioavailability by inhibiting P-glycoprotein-mediated transport. *J Pharm Pharmacol*. 2007 Oct;59(10):1383-7. doi: 10.1211/jpp.59.10.0008.
15. Jensen C, Jordan M, Shapiro R i sur. Interaction between tacrolimus and erythromycin. *Lancet*. 1994 Sep 17;344(8925):825. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92383-3.
16. Wolter K, Wagner K, Philipp T, Fritschka E. Interaction between FK 506 and clarithromycin in a renal transplant patient. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(2):207-8. doi:10.1007/BF00194974.
17. Delzer LM, Golightly LK, Kiser TH, Biggins SW, Lewis VJ, Kim II. Calcineurin Inhibitor and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Interaction: Implications of Changes in Renal Function Associated With Concurrent Use. *J Clin Pharmacol*. 2018 Nov;58(11):1443-1451. doi: 10.1002/jcph.1264.
18. Soubhia RM, Mendes GE, Mendonça FZ, Baptista MA, Cipullo JP, Burdmann EA. Tacrolimus and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an association to be avoided. *Am J Nephrol*. 2005 Jul-Aug;25(4):327-34. doi: 10.1159/000086569.
19. Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T i sur. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Feb;19(2):444-50. doi: 10.1093/ndt/gfg515.
20. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J i sur. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc*. 1991 Dec;23(6):3175-8.
21. Safarini OA, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
22. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006 Jan;13(1):47-55. doi: 10.1053/j.ackd.2005.11.001.
23. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000 May;47(2-3):85-118. doi: 10.1016/s0162-3109(00)00188-0.
24. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
25. Zolezzi M. Mycophenolate Sodium versus Mycophenolate Mofetil: A Review of Their Comparative Features. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2005 Apr-Jun;16(2):140-5.
26. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A i sur; ERL B301 Study Groups. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):231-6. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00337.x.
27. Chan L, Mulgaonkar S, Walker R, Arns W, Ambühl P, Schiavelli R. Patient-reported gastrointestinal symptom burden and health-related quality of life following conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 2006 May 15;81(9):1290-7. doi: 10.1097/01.tp.0000209411.66790.b3.
28. Bolin P, Tanriover B, Zibari GB i sur. Improvement in 3-month patient-reported gastrointestinal symptoms after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant patients. *Transplantation*. 2007 Dec 15;84(11):1443-51. doi: 10.1097/01.tp.0000290678.06523.95.
29. Budde K, Curtis J, Knoll G i sur; ERL B302 Study Group. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in mainte-

- nance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):237-43. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00321.x.
30. Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995 Aug 15;60(3):225-32. doi: 10.1097/00007890-199508000-00003.
 31. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 3;(12):CD007746. doi: 10.1002/14651858.CD007746.pub2.
 32. Leroy C, Rigot JM, Leroy M i sur. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Oct 21;10:136. doi: 10.1186/s13023-015-0332-8.
 33. Gregoor PJ, de Sévaux RG, Hené RJ i sur. Effect of cyclosporine on mycophenolic acid trough levels in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1999 Nov 27;68(10):1603-6. doi: 10.1097/00007890-199911270-00028.
 34. Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and nonrenal adverse effects occurring in renal transplant patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:403280. doi: 10.1155/2013/403280.
 35. Klümpen HJ, Beijnen JH, Gurney H, Schellens JH. Inhibitors of mTOR. *Oncologist*. 2010;15(12):1262-9. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0196.
 36. Klümpen HJ, Beijnen JH, Gurney H, Schellens JH. Inhibitors of mTOR. *Oncologist*. 2010;15(12):1262-9. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0196.
 37. Grenda R. Biologics in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jul;30(7):1087-98. doi: 10.1007/s00467-014-2886-4.
 38. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec;16(12):1878-1889. doi: 10.2215/CJN.00520121.
 39. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR i sur. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2823-31. doi: 10.1001/jama.296.23.2823.
 40. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr i sur. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1891-901. doi: 10.1001/jama.2011.1592.
 41. Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology*. 2003 Apr 1;185(3):229-40. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00612-1.
 42. Martinez OM, de Gruijl FR. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2205-11. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02368.x.
 43. Domhan S, Zeier M, Abdollahi A. Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Apr;24(4):1097-103. doi: 10.1093/ndt/gfn605.
 44. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M i sur. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999 Feb 11;397(6719):530-4. doi: 10.1038/17401.
 45. Datta D, Contreras AG, Basu A i sur. Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene Ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. *Cancer Res*. 2009 Dec 1;69(23):8902-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1404.
 46. Setshedi M, Epstein D, Winter TA, Myer L, Watermeyer G, Hift R. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;27(2):385-9. doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06865.x.
 47. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J i sur. Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine. *Eur J Neurol*. 2014 Mar;21(3):454-8. doi: 10.1111/ene.12329.
 48. de Gruijl FR, Koehl GE, Voskamp P i sur. Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolate mofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2010 Aug 15;127(4):796-804. doi: 10.1002/ijc.25097.
 49. Luan FL, Hojo M, Maluccio M, Yamaji K, Suthanthiran M. Rapamycin blocks tumor progression: unlinking immunosuppression from antitumor efficacy. *Transplantation*. 2002 May 27;73(10):1565-72. doi: 10.1097/00007890-200205270-00008.
 50. Sawinski D, Blumberg EA. Infection in Renal Transplant Recipients. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*. 2019:621-638.e6. doi: 10.1016/B978-0-323-52978-5.00040-9.
 51. Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Dec;7(12):2058-70. doi: 10.2215/CJN.04410512.
 52. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Dec;37(4):323-337. doi: 10.23876/j.krcp.18.0063.
 - iral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018 Dec;37(4):323-37.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju,
dijalizu i transplantaciju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: nikolina.basic.jukic@kbc-zagreb.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. siječnja 2024./January 15, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

23. siječnja 2024./January 23, 2024

