

Imunosupresivno liječenje kod presađivanja bubrega

Immunosuppressive treatment for kidney transplantation

Stela Živčić-Ćosić^{*1}, Zlatko Trobonjača², Sanjin Rački¹

Sažetak. Razvoj novih imunosupresivnih lijekova i saznanja stečena primjenom različitih kombinacija ovih lijekova u imunosupresivnim protokolima dovela su do značajnog poboljšanja rezultata liječenja presađivanjem bubrega. Cilj imunosupresivnog liječenja smanjenje je neželjene imunosne aktivnosti, no ono često vodi u razvoj komplikacija kao što su infekcije, metabolički poremećaji, arterijska hipertenzija, tumori, te druge neželjene pojave. U ovom radu prikazani su mehanizmi djelovanja dostupnih imunosupresivnih lijekova, njihova primjena kod presađivanja bubrega i neželjena djelovanja. Imunosupresivni protokol koji se koristi u većine bolesnika obuhvaća inhibitor kalcineurina takrolimus ili ciklosporin, antimetabolit mikofenolat mofetil ili miko-fenolnu kiselinu, i kortikosteroid. U ranom razdoblju nakon presađivanja za suzbijanje reakcije odbacivanja primjenjuje se jača imunosupresija pomoću većih doza imunosupresivnih lijekova ili dodavanjem indukcijskih agensa, monoklonskih ili poliklonskih antilimfocitnih protutijela. Uz navedene lijekove jednogodišnje preživljavanje bubrežnih presađak iznosi više od 90 %, a učestalost akutnih reakcija odbacivanja do 15 %. U liječenju akutne reakcije odbacivanja posredovane stanicama primjenjuju se intravenski pulsne doze metilprednizolona, a rjeđe antilimfocitna protutijela. Za suzbijanje akutne humoralne reakcije odbacivanja, koju označava karakteristični patohistološki nalaz i dokaz donor-specifičnih protutijela u serumu primatelja, koriste se visoke doze intravenskih imunoglobulina (IVIG) ili niske doze citomegalovirusnog hiperimunog globulina (CMVIG) u kombinaciji s plazmaferezom, do zadovoljavajućeg smanjenja titra antidonorskih protutijela. Rjeđe se primjenjuje imunoabsorpcija, rituksimab, alemtuzumab ili splenektomija. Ispitivanja imunosupresivnih tvari i njihovih mehanizama djelovanja dovela su do otkrića velikog broja potencijalnih lijekova, međutim, njihovoj primjeni u imunosupresivnom liječenju kod presađivanja bubrega moraju prethoditi velike randomizirane kontrolirane studije.

Ključne riječi: imunosupresija, presađivanje bubrega, reakcija odbacivanja

Abstract. The development of new immunosuppressive drugs and knowledge gained through their usage in different combinations in immunosuppressive protocols, has significantly improved results after renal transplantation. Immunosuppressive treatment aims at a reduction of unwanted immune activity, but complications often arise in the form of infections, metabolic disorders, arterial hypertension, tumors, and other side-effects. In this paper, we describe the mechanisms of action of available immunosuppressive drugs, their application for renal transplantation and their side-effects. In the majority of patients, the immunosuppressive protocol includes a calcineurin inhibitor, tacrolimus or cyclosporin, the antimetabolite mycophenolate mofetil or mycophenolic acid, and a corticosteroid. Early after transplantation, acute rejection is suppressed with higher doses of immunosuppressive drugs or an induction agent, monoclonal or polyclonal antilymphocytic antibodies. These drugs allow a one-year survival of renal allografts in over 90 % of cases, and an incidence of acute rejection reactions below 15 %. Acute cell-mediated rejection is treated with pulse doses of methylprednisolone intravenously, less often with antilymphocytic antibodies. Acute humoral rejection, characterized through specific pathohistologic changes and donor-specific antibodies in the recipient's serum, is treated with high doses of intravenous immunoglobulines (IVIG) or low doses of cytomegalovirus hyperimmune globuline (CMVIG) together with plasmapheresis until a satisfactory reduction of anti-donor antibodies is obtained. Rarely, immunoabsorption, rituximab, alemtuzumab or splenectomy are applied. Investigations of immunosuppressive agents and their mechanisms of action have lead to the discovery of a large number of potential drugs. However, their application in the immunosuppressive treatment for renal transplantation has to be preceded by large randomized controlled trials.

Keywords: immunosuppression, rejection, renal transplantation

¹Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

²Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Prispjelo: 1. 7. 2010.

Prihvaćeno: 27. 9. 2010.

Adresa za dopisivanje:

***Dr. sc. Stela Živčić-Ćosić, dr. med.**

Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: stela.zivcic.cosic@gmail.com

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

UVOD

Prvo uspješno presađivanje bubrega izveo je 1954. Murray između genetski istovjetnih bliznaca bez imunosupresije¹. Medawar je već 1940-ih godina opisao temeljne mehanizme transplantacijske (imunodne) reakcije i pokazao da je za njezino suzbijanje potrebno imunosupresivno liječenje^{2,3}. U početku se ozračivalo cijelo tijelo, od 1960. koristio se 6-merkaptopurin, a nakon toga je uveden protuupalni steroid kortizon^{4,5}. Starzl i

Imunosupresivni lijekovi djeluju na različitim razinama aktivacije i proliferacije limfocita. Oni mogu imati aditivni ili sinergijski učinak. Najčešće se primjenjuje kombinacija inhibitora kalcineurina, mikofenolat mofetila i kortikosteroida, uz indukcijsko imunosupresivno liječenje blokatorom IL-2 receptora ili antilimfocitnim globulinom. Deplecijska antilimfocitna protutijela primjenjuju se u bolesnika s povećanim rizikom za odbacivanje ili odgođeno preuzimanje funkcije presatka.

Marchioro su 1963. otkrili učinkovitost visokih doza prednizona u suzbijanju akutnih reakcija odbacivanja presatka⁶. Kortikosteroidi su se koristili u kombinaciji s azatioprinom, kemijskim derivatom 6-merkaptopurina, a nakon pronalaska antilimfocitnog globulina (ALG) 1966., zajedno su sačinjavali standardni imunosupresivni protokol⁷. Antilimfocitna protutijela, ALG i kasnije OKT3, korištena su neposredno nakon presađivanja za rano imunosupresivno liječenje (indukciju) te za liječenje akutnih reakcija odbacivanja, međutim, tek se uvođenjem ciklosporina, koji je Starzl prvi primijenio 1980., a u Rijeci se koristi od 1984., značajno poboljšalo preživljavanje presatka i bolesnika^{8,9}. Tako je ciklosporin brzo postao temeljni lijek imunosupresivnih protokola širom svijeta. Tijekom 1990-ih godina uvedeni su noviji imunosupresivni lijekovi, primjerice takrolimus, mikofenolat mofetil, rapamicin i monoklonska protutijela protiv interleukin-2 receptora (IL-2R, CD25), koji su doveli do daljnjeg poboljšanja rezultata liječenja presađivanjem bubrega.

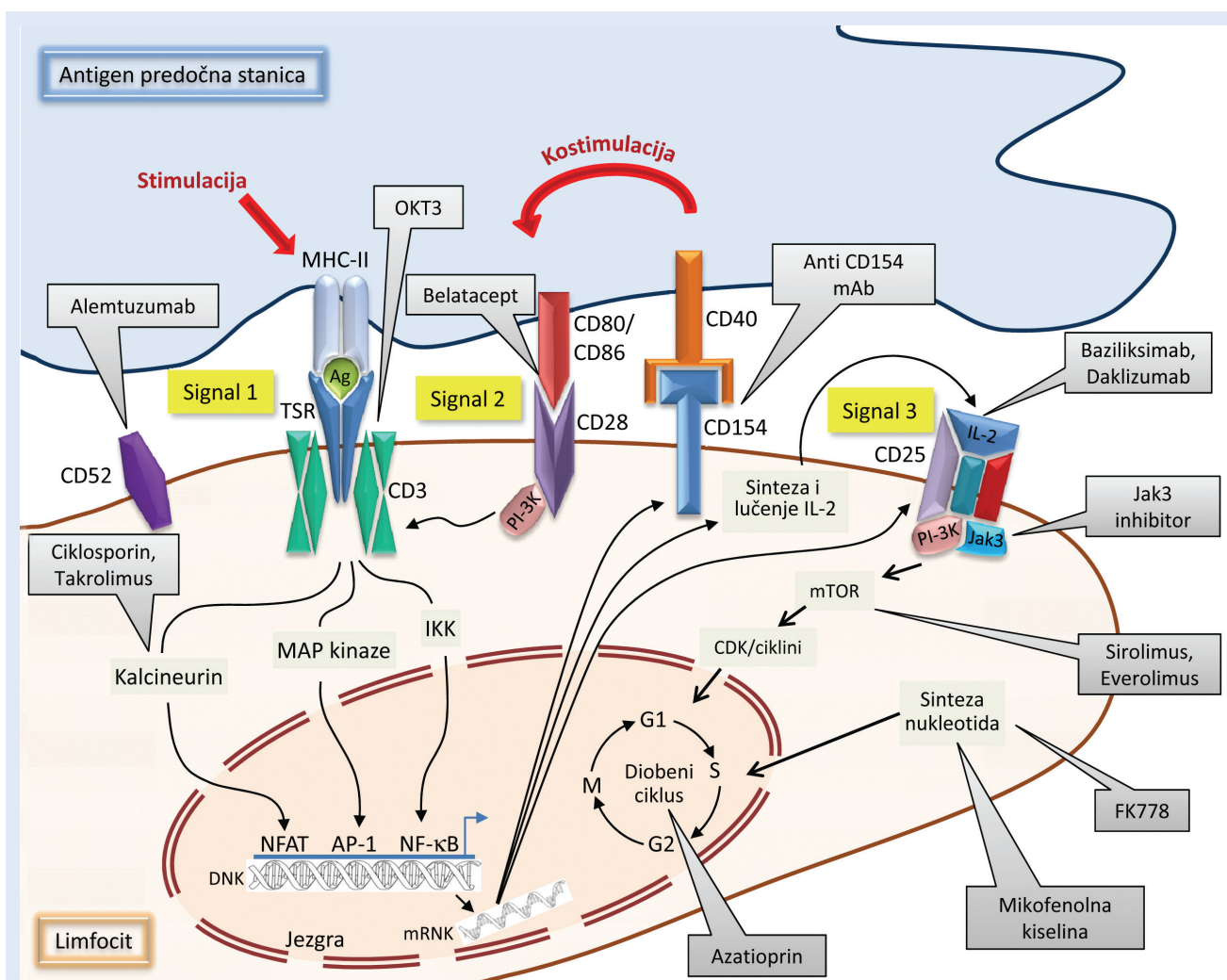
Cilj imunosupresivnog liječenja je smanjenje neželjene imunodne aktivnosti, no primjenu imunosupresije prate i komplikacije kao što su infekcije,

tumori, metabolički poremećaji, arterijska hipertenzija te druge nuspojave liječenja. Imunosupresivni agensi mogu djelovati na različitim razinama aktivacije i proliferacije limfocita (slika 1). Oni mogu ometati prijenos signala nakon međudjelovanja T staničnog receptora s antigen predodnim stanicama, kao i na razini transmembranske proizvodnje signala putem CD3 kompleksa (signal 1). Ovi lijekovi također mogu blokirati kostimulacijski signal koji nije antigen-specifičan i koji nastaje međudjelovanjem CD80/86 (B7) molekula na antigen predodnoj stanici s CD28 molekulom na limfocitu T (signal 2). Tijekom imunodne reakcije ova dva signala aktiviraju unutarstanične mehanizme koji dovode do lučenja IL-2 i drugih citokina te izražaja IL-2R. Stimulacija IL-2R uzrokuje aktivaciju mTOR (prema engl. *mammalian target of rapamycin*), što daje signal 3 koji pokreće staničnu proliferaciju, a koja se također može suzbiti primjenom imunosupresije^{10,11}. Zbog njihovih različitih mehanizama djelovanja rutinski se primjenjuje kombinacija imunosupresivnih lijekova.

IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su bili prvi lijekovi za liječenje transplantacijske reakcije nakon presađivanja bubrega. Oni djeluju na specifičnu imunost blokirajući ekspresiju gena za citokine i citokinske receptore koji posreduju funkcije antigen predodnih stanica i limfocita T, a pored toga svojim protuupalnim učincima djeluju i na nespecifičnu imunost. Zbog lipofilnosti kortikosteroidi lako difundiraju kroz stanične membrane te se vežu za citoplazmatske receptore povezane s bjelančevinama toplinskog šoka hsp90, hsp70 (hsp, od engl. *heat shock protein*) i proteinom koji veže tvar FK506 (takrolimus). Nakon vezivanja steroida s receptorom ove bjelančevine se od njega odvajaju, pa receptorski kompleks putuje u jezgru, gdje se veže za sljedove DNK koji se nazivaju elementi glukokortikoidnog odgovora (GREs, engl. *glucocorticoid response elements*). Time kortikosteroidi ometaju nuklearnu translokaciju transkripcijskih čimbenika jezgrinog čimbenika prepisivanja κ-B (NFκ-B, prema engl. *nuclear factor κ-B*) i AP-1 (engl. *activator protein 1*), kao i njihovo povezivanje s odgovarajućim sljedovima DNK, čime se po-



Slika 1. Mjesta djelovanja imunosupresivnih lijekova

Figure 1. Targets of immunosuppressive drugs

Legenda: MHC: glavni sustav tkivne podudarnosti, prema engl. *major histocompatibility complex*; TSR: T stanični receptor; Ag: antigen; mAb: monoklonsko protutijelo, prema engl. *monoclonal antibody*; IL-2: interleukin-2; PI-3K: fosfatidilinozitol-3 kinaza; Jak: Janus kinaza; MAP kinaze: mitogenom aktivirane protein kinaze; IKK: inhibitor κ B kinaza; CDK: ciklin-ovisne kinaze, prema engl. *cyclin-dependent kinases*; DNA: deoksiribonukleinska kiselina; mRNK: glasnička ribonukleinska kiselina, prema engl. *messenger ribonucleic acid*; NFAT: jezgrin čimbenik aktiviranih limfocita T, prema engl. *nuclear factor of activated T cells*; AP-1: aktivacijska bjelančevina 1, prema engl. *activator protein-1*; NF: jezgrin čimbenik, prema engl. *nuclear factor*

tire prepisivanje gena koji kodiraju za brojne citokine i onemogućava dioba stanice. Tako kortikosteroidi smanjuju lučenje IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α i INF- γ , a time inhibiraju sve stupnjeve aktivacije limfocita T. Blokadom sinteze, oslobađanja i djelovanja brojnih kemokina i vazodilatacijskih čimbenika kortikosteroidi ometaju migraciju monocita u upalno promijenjeno područje i njihovu dijapedezu. Vrućica koja često prati akutno odbacivanje posljedica je oslobađanja citokina i brzo prestaje nakon primjene pulsniha doza kortikosteroida. Limfopenija je posljedica preraspo-

djele limfocita iz krvotoknog sustava natrag u limfno tkivo i izravnog antilimfocitnog djelovanja kortikosteroida, koji izazivaju apoptozu limfocita T. No, ukupni broj leukocita u perifernoj krvi može tijekom liječenja visokim dozama kortikosteroida višestruko narasti.

Kod presađivanja bubrega najčešće se koristi metabolit prednizona prednizolon u obliku tableta, te metilprednizolon kao intravenski pripravak. Prednizolon je najaktivniji kortikosteroid skupine A, kratkog i srednje dugog djelovanja. Poluživot ovih lijekova traje nekoliko sati, ali je njihov uč-

nak na suzbijanje proizvodnje limfokina produžen na oko 24 sata. Budući da se kortikosteroidi razgrađuju u jetri mikrosomalnim enzimskim sustavima, lijekovi koji pobuđuju ove enzime smanjuju razinu kortikosteroida u plazmi (npr. barbiturati), dok je oralni kontraceptivi i ketokonazol povećavaju. Većina stanica u citoplazmi ima glukokortikoidne receptore, te se na brojnim organskim sustavima javljaju neželjeni učinci snažnog imunosupresivnog, protuupalnog i hormonalnog djelovanja kortikosteroida. Među važnijima su smanjena otpornost na infekcije, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, intolerancija glukoze, usporeno cijeljenje rana, ometanje rasta, osteonekroza, osteoporoza, razvoj mretnice te kozmetičke i psihološke promjene. Znatne individualne razlike u zastupljenosti glukokortikoidnih receptora u tkivima te u metabolizmu kortikosteroida uzrokuju različit odgovor na primjenu ovih lijekova. Učestalost i jačina ovih neželjenih djelovanja značajno se smanjuju uz niže doze kortikosteroida, te se u današnje vrijeme nastoji izbjeći, smanjiti dozu ili ranije obustaviti liječenje kortikosteroidima¹⁰⁻¹³.

Inhibitori kalcineurina

Ciklosporin (ciklosporin A) mali je ciklički polipeptid glijivičnog podrijetla koji se sastoji od 11 aminokiselina, a takrolimus (FK506) je makrolidna antibiotska tvar izolirana iz *Streptomyces tsukubaensis*. Ovi lijekovi inhibiraju kalcineurinski put prijenosa signala u stanici, što smanjuje aktivaciju limfocita i proizvodnju citokina. Nakon vezivanja antigena za T stanični receptor, fosforilacija ZAP-70 (ζ -vezana bjelančevina, prema engl. *zeta associated protein*) uzrokuje fosforilaciju fosfolipaze Cy1, koja hidrolizira membranski fosfolipid fosfatidilinozitol 4,5 bifosfonat (PIP_2) u inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3) i diacilglicerol (DAG). IP_3 dovodi do porasta koncentracije kalcija u stanici, koji vezivanjem za kalmodulin tvori kompleks koji aktivira nekoliko enzima, uključujući fosfatazu kalcineurin. Ciklosporin vezivanjem za citoplazmatski receptor ciklofilin i takrolimus vezivanjem za citoplazmatski receptor FKBP (engl. *FK binding protein*), koji kao i ciklofilin također pripada skupini imunofilina, tvore kompleks koji inhibira aktivnost kalcineurina. Time se smanjuje defosforilacija regulacijske bjelančevine NFAT (engl. *nuclear factor of activated T cells*) i onemogućava njezina

translokacija u jezgru. Ometa se izražaj nekoliko citokinskih gena značajnih za aktivaciju limfocita T, uključujući gene za IL-2, IL-4, IFN- γ i TNF- α , te gen za CD154 (CD40L), kao i izražaj protoonkogen H-ras i c-myc. Ciklosporin dodatno pojačava izražaj TGF- β (engl. *transforming growth factor- β*) koji dodatno inhibira lučenje IL-2 i novačenje citotoksičnih limfocita T. Postoji mogućnost da je TGF- β odgovoran za razvoj intersticijske fibroze bubrega (nefrotoksično djelovanje inhibitora kalcineurina), a također se povezuje s pojačanim umnažanjem tumorskih stanica.

Inhibitori kalcineurina primjenjuju se peroralno, rjeđe intravenski. Ciklosporin se zbog bolje apsorpcije većinom koristi kao mikroemulzija (od 1996.), koja postoji u obliku otopine ili mekih gelatinoznih kapsula. Poluvrijeme eliminacije inhibitora kalcineurina je oko osam sati. Ovi lijekovi se metaboliziraju u jetri u brojne metabolite koji mogu biti farmakološki aktivni i nefrotoksični, a izlučuju se uglavnom putem žuči i znatno manje putem bubrega. Terapijske razine ciklosporina i takrolimusa smanjuju aktivnost kalcineurina na 50 %, što omogućava jakim signalima da potaknu imunski odgovor koji može zaštititi domaćina u željenoj imunosti. Inhibitori kalcineurina ulaze u interakcije s brojnim lijekovima koji su u širokoj upotrebi, a koji također mogu utjecati na aktivnost P450 enzima u jetri ili u crijevima. Pored toga inhibiraju MDR bjelančevinu (prema engl. *multidrug resistance protein*), čime ulaze u interakcije s drugim lijekovima. Radi adekvatnog doziranja potrebno je određivanje razine inhibitora kalcineurina u punoj krvi. Određuje se najniža koncentracija (engl. *trough level*) 12 h nakon uzimanja lijeka, a kod ciklosporina se preporučuje i određivanje koncentracije dva sata nakon uzimanja lijeka (približna maksimalna koncentracija, engl. *C2-monitoring*). Najspecifičnija i referentna metoda za određivanje nemetaboliziranog ciklosporina je metoda HPLC (engl. *high performance liquid chromatography*), no zbog skupoće ove metode i kompliciranog izvođenja koriste se imunski testovi s monoklonskim protutijelima na ciklosporin FPIA (engl. *fluorescence polarization immunoassay*) i EMIT (engl. *enzyme-multiplied immunoassay technique*). Reaktanti u ovim testovima križno reagiraju i s metabolitima ciklosporina, čime precjenjuju razinu ciklosporina za 45 %, odnosno 15 %. Za određivanje razine takrolimusa

većinom se koristi test s monoklonskim protutijelima MEIA (engl. *microparticle enzyme immunoassay*).

Nefrotoksičnost je glavni nedostatak inhibitora kalcineurina. Oni izazivaju reverzibilnu vazokonstrikciju koja je ovisna o dozi i u bubrezima prvenstveno izražena na aferentnoj arterioli. Perioperativna primjena ovih lijekova povećava učestalost i trajanje odgođenog preuzimanja funkcije ili primarne afunkcije presatka (akutna tubularna nekroza), osobito kod visokih doza lijekova i duge hladne ishemije presatka (više od 24 sata). Kao posljedica dugotrajne primjene inhibitora kalcineurina razvija se fokalna ili prugasta kronična intersticijska fibroza povezana s oštećenjem arteriola koja može dovesti do progresivnog kroničnog bubrežnog zatajenja. Inhibitori kalcineurina mogu izazvati i trombotičku mikroangiopatiju koja može zahvatiti samo bubrežni ili može biti sustavna bolest, a slična je trombotičkoj trombocitopeničnoj purpuri (TPP). Bubrežna vazokonstrikcija dovodi do smanjenog izlučivanja natrija sa sklonošću razvoja arterijske hipertenzije i nastanka edema. Inhibitori kalcineurina često izazivaju hiperkalijemiju koja može biti povezana s blagom hiperkloremičkom acidozom. Također mogu izazvati hipomagnezijemiju ili hipokalcijemiju povećanim izlučivanjem ovih elektrolita, te hiperuricemiju i giht zbog smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline mokraćom. Druge značajne nuspojave ovih lijekova su promjene u testovima jetrene funkcije, hiperlipidemija, intolerancija glukoze ili šećerna bolest, neurotoksičnost, kardiotoksičnost, poremećaji ili bolesti probavnog sustava (kolelitijaza, povraćanje, proljev), tromboembolija, kozmetičke promjene (pojačana dlakavost ili gubitak kose, hiperplazija gingiva, ginekomastija), infekcije i razvoj zloćudnog tumora¹⁰⁻¹³.

Antiproliferativni lijekovi mikofenolat mofetil i azatioprin

Mikofenolat mofetil (MMF) koristi se kod presađivanja organa od 1995. Proizvod je fermentacije različitih plijesni vrste *Penicilliuma*, a za razliku od azatioprina MMF selektivno djeluje na limfocite. U kombinaciji s ciklosporinom i prednizonom, MMF se pokazao efikasnijim od azatioprina u sprječavanju akutnog odbacivanja bubrežnog presatka od umrle osobe. Aktivna tvar MMF je mikofenolna kiselina (MFK) koja se u tom obliku

koristi od 2004. (ERL-80, myfortic). Reverzibilnom inhibicijom inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH) MFK u aktiviranim limfocitima inhibira sintezu purina i stvaranje gvanozin nukleotida od inozina, čime blokira G₁ fazu staničnog ciklusa (proliferaciju limfocita T u IL-2 ovisnom putu)¹⁴. Limfociti, za razliku od drugih stanica, nemaju sporedni metabolički put za proizvodnju gvanozin nukleotida od gvanina.

MMF se koristi u obliku kapsula, a MFK u obliku želučano otpornih tableta. Dnevna doza od 2 g MMF odgovara 720 mg MFK. Lijek se vrlo rijetko primjenjuje intravenozno. Nakon peroralne primjene bioraspoloživost lijeka je 90 %, a poluvrijeme eliminacije 12 sati. Neželjene pojave javljaju se prvenstveno u probavnom sustavu, a mogu se javiti i leukopenija, anemija ili trombocitopenija, koje mogu zahtijevati smanjenje doze lijeka. U tom smislu i radi provjere suradljivosti bolesnika korisno je određivanje razine lijeka u krvi. Ciklosporin snižava razinu MFK u krvi jer smanjuje enterohepatičnu recirkulaciju, a lijekovi kao što su antacidi, kolestiramin ili peroralni pripravak željezo-sulfata smanjuju apsorpciju lijeka u crijevima¹⁰⁻¹³.

Azatioprin je imidazolski derivat 6-merkaptopurina. U imunosupresivnom liječenju ovaj antimetabolit se standardno dodavao ciklosporinu i kortikosteroidima, a danas je uglavnom zamijenjen mikofenolat mofetilom. Azatioprin se ugrađuje u staničnu DNA i inhibira sintezu purinskih nukleotida, te ometa sintezu i razgradnju RNA. Na taj način inhibira replikaciju gena i posljedičnu aktivaciju limfocita T. Azatioprin ima široko supresivno djelovanje na mijelocitnu lozu inhibicijom proliferacije promijelocita u koštanoj srži, čime smanjuje broj cirkulirajućih monocita sposobnih za dozrijevanje u makrofage. Azatioprin snažno inhibira primarni imunski odgovor, ali nije učinkovit u liječenju krize odbacivanja. Najznačajnija neželjena djelovanja uključuju hematološke poremećaje, prvenstveno leukopeniju i trombocitopeniju, hepatitis i kolestazu, a rijetko upalu gušterače. Inhibicija ksantin oksidaze alopurinolom sprječava razgradnju azatioprina, što može dovesti do teške leukopenije i trombocitopenije¹⁰⁻¹³.

TOR inhibitori sirolimus i everolimus

Sirolimus (rapamicin) je makrolidni antibiotik, po građi sličan takrolimusu, koji se u kliničkoj trans-

plantaciji koristi od 1999. U početku je primjenjivan u kombinaciji s ciklosporinom i kortikosteroidima. Njegov derivat everolimus (RAD, engl. *rapamycine-derivative*) je hidrofilnija tvar, s kraćim poluživotom i većom bioraspoloživošću. Sirolimus i everolimus vežu se za FKBP, međutim ovaj kompleks ne inhibira kalcineurin nego bjelančevinu TOR (cilj djelovanja rapamicina, prema engl. *target of rapamycin*), ključnu regulacijsku kinazu u procesu stanične diobe, čime sprječava učinak faktora rasta na aktivirane limfocite. TOR inhibitori smanjuju proliferaciju hematopoetskih i nehematopoetskih stanica ovisnu o citokinima u G₁ i S fazi diobenog ciklusa. Mogu se primjenjivati zajedno s takrolimusom, budući da izostaje kompetitivna inhibicija zbog suviška FKBP. Za razliku od inhibitora kalcineurina, TOR inhibitori mogu usporiti pogoršanje umjereno oštećene funkcije bubrežnog presatka.

Sirolimus se brzo resorbira iz probavnog sustava, a poluživot mu je prosječno 62 sata. Poluživot everolimusa je kraći, prosječno 23 sata. TOR inhibitori se uglavnom razgrađuju u jetri djelovanjem CYP3A i p-glikoproteina, dok im je bubrežno izlučivanje minimalno. Pokazalo se da u kombiniranoj primjeni s ciklosporinom koncentracija sirolimusa mjerena HPLC metodom ispod 6 µg/l, 12 sati nakon uzimanja lijeka, (engl. *trough level*) uzrokuje veću učestalost reakcija odbacivanja, dok koncentracija iznad 15 µg/l češće dovodi do neželjenih djelovanja. Inhibitori TOR-a i kalcineurina razgrađuju se istim enzimatskim sustavima. Kako ne bi došlo do zasićenja razgradnih enzima i posljedičnog prekomjernog povećanja koncentracije sirolimusa u krvi uz moguća neželjena djelovanja, preporučuje se primjena sirolimusa četiri sata nakon jutarnje doze ciklosporina. Značajna su međudjelovanja sirolimusa s drugim lijekovima zbog čega je potrebno prilagoditi njihovu dozu. Kod istodobne primjene sirolimusa s ciklosporinom, treba smanjiti dozu ciklosporina, budući da se pojačava nefrotoksični učinak. Toksičnim učinkom na bubrežne tubule, TOR inhibitori mogu izazvati hipokalijemiju i hipomagnezijemiju zbog njihovog pojačanog izlučivanja mokraćom. Drugi neželjeni učinci TOR inhibitora su usporeno cijeljenje rana, pojava limfokela, ulceracija u ustima te oligospermija. TOR inhibitori mogu usporiti oporavak od akutne tubularne nekroze i odgoditi uspostavu funkcije bubrežnog presatka. Kombi-

nacija sirolimusa i takrolimusa može, zbog tubularnog oštećenja sličnog onome kod multiplog mijeloma, izazvati akutno bubrežno zatajenje s pojavom cilindara u mokraći. U više od polovine bolesnika na liječenju TOR inhibitorima razvija se hiperlipidemija, osobito kada se ovi lijekovi daju u kombinaciji s ciklosporinom. Zbog veće učestalosti upale pluća preporučuje se profilaktička primjena kotrimoksazola u prvoj godini po presađivanju bubrega. TOR inhibitori također mogu uzrokovati reverzibilno smanjenje broja krvnih stanica, osobito trombocita. Opisano je i antitumorsko djelovanje sirolimusa zbog inhibicije angiogeneze i zaustavljanja rasta malignih stanica¹⁰⁻¹³.

Antilimfocitna protutijela

Antilimfocitni globulini (ALG) su poliklonska antilimfocitna protutijela koja se primjenjuju od 1970-ih godina u kliničkoj transplantaciji organa. Danas se koriste pripravci ALG koji se dobivaju imunizacijom kunića ili konja humanim timocitima, te imunizacijom kunića Jurkat staničnom linijom (T limfocitna leukemija). ALG sadrže citotoksična protutijela protiv velikog broja površinskih antigena limfocita T, stanica NK i limfocita B, adhezijskih molekula i kemokinskih receptora. Primarno djelovanje je posljedica deplecije limfocita T (CD3⁺ za više od 50 %) u krvi i limfnim organima, međutim točan mehanizam nije poznat. Limfopenija se razvija unutar 24 sata i traje nekoliko godina, a CD8⁺ limfociti T oporavljaju se prije CD4⁺ limfocita T. Na jačinu deplecije limfocita T u perifernim tkivima više utječe maksimalna razina lijeka nego ukupna kumulativna doza. Imunomodulacijskim djelovanjem ALG izazivaju i promjene u funkciji limfocita T, potiču nastanak CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ (Foxp3, engl. *forkhead box protein 3*) T regulacijskih stanica, a mogu smanjiti staničnu infiltraciju kod reperfuzije organa i tijekom epizoda akutnog odbacivanja. Intraoperativna primjena ALG prije reperfuzije može smanjiti učestalost odgođenog preuzimanja funkcije presatka (tubularne nekroze), međutim nije poznato može li oslobađanje citokina nakon infuzije ALG pojačati reperfuzijsko oštećenje.

Uz konvencionalnu trojnu imunosupresivnu terapiju, koja obuhvaća inhibitor kalcineurina, miko-fenolat mofetil (ili mikofenolnu kiselinu) i kortikosteroid, primjena ALG smanjuje učestalost

akutnog odbacivanja presatka i omogućava odgođeno uvođenje inhibitora kalcineurina. ALG se primjenjuju osobito u bolesnika s velikim rizikom za odbacivanje ili povećanim rizikom za odgođeno preuzimanje funkcije presatka. Oni omogućuju smanjenje doze drugih imunosupresiva, liječenje s nižom dozom ili bez kortikosteroida te izrazito smanjenje doze inhibitora kalcineurina. Doziranje ALG i trajanje liječenja ovise o načinu primjene i kombinaciji s drugim imunosupresivima. Poluvrijeme eliminacije ALG jako varira, a praćenje se temelji na određivanju broja limfocita T u perifernoj krvi. ALG se razrjeđuju s fiziološkom otopinom ili 5 %-tnom otopinom glukoze i vrlo sporo (tijekom nekoliko sati) infundiraju u veliku venu. Prije infuzije treba dati dnevnu dozu kortikosteroida, intravenski antihistaminik i antipiretik, jer tijekom primjene ALG često dolazi do pojave sindroma otpuštanja citokina. Ovaj sindrom je karakteriziran tresavicom, vrućicom, niskim krvnim tlakom, ubrzanim radom srca, povraćanjem i nedostatkom zraka. Kod primjene ALG potrebna je zaštita od venske tromboze s heparinom te zaštita od virusnih i drugih oportunističkih infekcija. Na mjestu infuzije mogu se javiti znakovi tromboflebitisa, rijetko se javljaju odgođene alergijske reakcije kao što je serumska bolest, a samo izuzetno neposredna alergijska reakcija u vidu anafilaksije. Tijekom prva dva dana, ali i po završetku liječenja, može se razviti neutropenija i/ili trombocitopenija. Ovisno o težini trombocitopenije i/ili leukopenije, preporučuje se smanjenje doze ili ukidanje ALG. Bez antivirusne profilakse povećava se učestalost citomegalovirusne i BK poliomavirusne infekcije, a povećana je i učestalost karcinoma te poslijetransplantacijske limfoproliferativne bolesti. U bolesnika s niskim rizikom za akutno odbacivanje liječenje ALG-ima nema prednosti pred konvencionalnom trojnom imunosupresivnom terapijom koja obuhvaća inhibitor kalcineurina, mikofenolat mofetil (ili mikofenolnu kiselinu) i kortikosteroid¹⁰⁻¹³.

Intravenski imunoglobulini (IVIG) su antilimfocitna protutijela koja se dobivaju skupljanjem plazme od nekoliko tisuća darivatelja krvi. Njihova primjena u liječenju kod presađivanja organa postaje sve češća, a pored nespecifičnih (IVIG) koristi se i specifični citomegalovirusni hiperimuni globulin (CMVIG). IVIG imaju imunomodulacijsko djelovanje,

inhibiraju anti-HLA protutijela te uzrokuju dugotrajnu supresiju i odstranjenje anti-HLA reaktivnih limfocita T i B. IVIG također inhibiraju citokinski prijenos signala i aloimunizaciju blokadom T staničnog receptora. Koriste se većinom u kombinaciji s plazmaferezom u sporoj intravenskoj infuziji, te ponekad uz splenektomiju ili rituksimab. Time se u senzibiliziranih bolesnika koji čekaju na presađivanje bubrega od umrle osobe smanjuje visoki titar ranije stvorenih anti-HLA protutijela. Također se omogućuje presađivanje bubrega od živog darivatelja kada je križna proba pozitivna ili kada postoji ABO inkompatibilnost. IVIG mogu suzbiti akutno humoralno odbacivanje, a koriste se i za liječenje određenih virusnih infekcija nakon presađivanja organa. Tijekom davanja mogu se javiti blaže neželjene reakcije u vidu crvenila, tresavice, glavobolje, mučnine, mijalgije i artralgijske. IVIG također mogu uzrokovati prolazni aseptički meningitis te prolazno akutno bubrežno zatajenje zbog osmotskog oštećenja proksimalnih tubula ugljikovodičnim aditivima^{10-13,15,16}.

OKT3 ili muromonab-CD3 je monoklonsko antilimfocitno protutijelo koje se koristi od 1987. To je mišji imuni globulin (IgG), deplecijsko i modulirajuće protutijelo na CD3 kompleks limfocita T. Dobiva se hibridizacijom mišjih limfocita B koji proizvode protutijela s mijelomskom staničnom linijom, koja omogućava stalno lučenje protutijela. Vezivanje OKT3 za T stanični CD3 receptor uzrokuje endocitozu T staničnog receptora, opsonizaciju limfocita T i njihovo odstranjenje iz cirkulacije.

OKT3 se daje intravenski, najčešće tijekom 10 dana. Unutar 24 – 48 sati prati se smanjenje udjela CD3⁺ stanica s normalne zastupljenosti od oko 60 % na manje od 5 %. Tijekom prvih dana primjene lijeka mogu nastupiti ozbiljne neželjene reakcije koje su posljedica oslobađanja citokina i aktivacije komplementa. Potrebna je priprema bolesnika, smanjenje prekomjerne hidracije i premedikacija parenteralnim kortikosteroidom, antihistaminikom i antipiretikom. Preporučuje se zaštita od citomegalovirusne infekcije. Vrućica i tresavica mogu biti posljedica same primjene OKT3, no potrebno je isključiti i infekciju. Nagli nekardiogeni plućni edem može se javiti nakon prve ili druge doze lijeka, čak i u euvolemičnih bolesnika. Sindrom oslobađanja citokina uzrokuje hemodinamske promjene koje se smatraju odgo-

vornim za prolazno pogoršanje funkcije presatka. Primjena OKT3 može uzrokovati i razne neurološke komplikacije, koagulopatiju s posljedičnom trombozom presatka, trombotičku mikroangiopatiju te pojavu limfoma. U današnje vrijeme obavljaju se ispitivanja s humaniziranim OKT3 protutijelima koja ne uzrokuju oslobađanje citokina. Nakon prekida primjene OKT3 i oporavka CD3⁺ limfocita može se ponovno javiti reakcija odbaci-

Uvođenje inhibitora kalcineurina u imunosupresivno liječenje značajno je poboljšalo preživljavanje presatka i bolesnika, međutim, ovi lijekovi mogu imati brojne neželjene učinke, prvenstveno toksično djelovanje na srčanožilni sustav i presađeni bubreg. Zbog neželjenih učinaka inhibitora kalcineurina i kortikosteroida ispituju se imunosupresivni protokoli u kojima se ovi lijekovi izbjegavaju, ranije ukidaju ili primjenjuju u nižoj dozi.

vanja presatka koja se obično može suzbiti puls-nim dozama prednizona¹⁰⁻¹³.

Humanizirana anti-CD25 monoklonska protutijela (anti-Tac, engl. *T-activation antigen*) daklizumab i baziliksimumab počela su se koristiti tijekom 90-ih godina. Ona se vežu za α lanac IL-2R (CD25, Tac) koji se pojačano izražava na aktiviranim limfocitima T. Baziliksimumab je kimerično protutijelo, sastavljeno od sastojaka 75 % ljudskog i 25 % mišjeg, a daklizumab od 90 % ljudskog i 10 % mišjeg podrijetla. Ovom genetskom modifikacijom smanjena je njihova imunogeničnost i produžen poluživot na dulje od tjedan dana. Vezivanje daklizumaba ili baziliksimumaba zaustavlja odgovor posredovan s IL-2, što pojačava učinak inhibitora kalcineurina koji smanjuju proizvodnju IL-2. Ovi lijekovi blokiraju prijenos signala preko IL-2R, a time i Jak/Stat (engl. *Janus kinases/signal transducers and activators of transcription*) put prijenosa u stanicama, čime se onemogućuje stanična dioba^{17,18}. Opisano je da neposredno nakon primjene daklizumaba zastupljenost CD3⁺CD25⁺ limfocita pada s 15 – 30 % na manje od 3 %, a značajno jači učinak postiže se primjenom baziliksimumaba (tijekom 6 – 8 tjedana), jer on ima veći afinitet za IL-2R¹⁹⁻²¹. Mehanizam djelovanja anti-CD25 blokade nije vezan samo na inhibiciju proliferacije, nego i ometanje IL-15 i IL-7 posredova-

nog aktivacijskog puta, budući da navedeni lijekovi nishodno reguliraju zajednički IL2/IL15 beta lanac receptora²². Jedan od mehanizama imunosupresivnog djelovanja je i izravna inhibicija izražaja CD156 (CD40L) molekule na membrani pomoćničkih limfocita T²³. Tijekom primjene ovih lijekova ne mijenja se značajno zastupljenost pojedinih vrsta limfocita T, limfocita B ili stanica prirodnih ubojica (NK)²⁴.

Baziliksimumab i daklizumab u kombinaciji s inhibitorima kalcineurina i kortikosteroidima smanjuju učestalost akutnih kriza odbacivanja presatka. Primjena baziliksimumaba u dozi od 20 mg intraven-ski prije operacije i četvrtog dana po operaciji zasićuje IL-2R tijekom 30 – 45 dana. Daklizumab se preporučuje primjenjivati u pet doza od 1 mg/kg tjelesne težine, prva prije operativnog zahvata, a iduće doze u intervalima od dva tjedna. No, zadovoljavajući imunosupresivni učinak može se postići i s dvije doze daklizumaba od 1 – 2 mg/kg tjelesne težine, a razina od 1 μ g/ml seruma dovoljna je za saturaciju IL-2R. Ovi lijekovi ne izazivaju značajnije neželjene pojave, osim opisane rijetke pojave anafilaksije^{10-13,25,26}.

Alemtuzumab je humanizirano anti-CD52 monoklonsko protutijelo protiv limfocita B i T, odobreno za liječenje kronične limfocitne leukemije. Ovaj lijek uzrokuje brzu i dugotrajnu limfopeniju koja traje mjesecima. Kod presađivanja organa koristi se za indukciju imunosupresije i tijekom akutnih reakcija odbacivanja, međutim, velike kontrolirane studije još nisu u potpunosti provedene. Njegova učinkovitost ispituje se posebno kod reakcija odbacivanja presatka s dokazanom infiltracijom CD20⁺ limfocita B, otpornih na djelovanje kortikosteroida, zatim kod reakcija staničnog odbacivanja patohistološkog stupnja Banff IB ili većeg, te kao dodatak u liječenju odbacivanja posredovanih humoralnim imunosnim mehanizmima. Lijek se primjenjuje u jednoj ili u dvije doze uz zaštitu od infekcija i smanjenje ostalog imunosupresivnog liječenja. U ispitivanjima se primjenjivao uz nastavak terapije sirolimusom, ili liječenje niskom dozom inhibitora kalcineurina uz brzo ukidanje ili bez primjene kortikosteroida. Komplikacije liječenja alemtuzumabom su infekcije i poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest²⁷⁻²⁹.

Rituksimumab je anti-CD20 monoklonsko protutijelo protiv limfocita B, odobreno za liječenje odre-

đenih oblika non-Hodgkin limfoma. Ovaj lijek doводи do brze i dugotrajne deplecije limfocita B u cirkulaciji i tkivima koja traje mjesecima. Kod liječenja presađivanjem organa koristi se za smanjenje visokog titra anti-HLA protutijela, za presađivanje organa od živog darivatelja u slučaju pozitivne križne reakcije ili ABO nepodudarnosti, za suzbijanje akutne humoralne reakcije odbacivanja te za liječenje poslijetransplantacijske limfoproliferativne bolesti, koju karakteriziraju CD20⁺ stanice. Standardno se primjenjuje u četiri doze koje se daju jednom tjedno, uz premedikaciju antipiretikom i antihistaminikom^{27,30}.

IMUNOSPRESIVNI PROTOKOL

Konvencionalni imunosupresivni protokol, koji se danas koristi u većine bolesnika, obuhvaća inhibitor kalcineurina (takrolimus ili ciklosporin), mikofenolat mofetil (ili mikofenolnu kiselinu) i kortikosteroid. U ranom razdoblju nakon presađivanja za suzbijanje reakcije odbacivanja potrebna je jača imunosupresija, te se koriste veće doze imunosupresivnih lijekova ili se dodaju indukcijski agensi – poliklonska ili monoklonska protutijela, čime se smanjuje učestalost akutnih reakcija odbacivanja. Uz navedene lijekove jednogodišnje preživljavanje bubrežnih presađakata iznosi više od 90 %, a učestalost akutnih reakcija odbacivanja do 15 %³¹. Budući da pojedini lijekovi imaju različito mjesto djelovanja u imunosnom odgovoru, primjenjuje se istovremeno više različitih imunosupresivnih lijekova. K tome, neki lijekovi pokazuju aditivni ili sinergijski učinak, što omogućuje smanjenje doze, a time i štetnog djelovanja.

U našem centru (KBC Rijeka) tijekom implantacije bubrega daje se metilprednizolon intravenski, većinom u dozi od 500 mg. Nakon presađivanja bubrega od živog srodnog darivatelja kortikosteroidi se ne nastavljaju rutinski, nego se daju tek u slučaju pojave reakcije odbacivanja. Kod presađivanja bubrega od umrle osobe prednizolon se nastavlja u dozi od 0,3 – 0,4 mg/kg tjelesne težine dnevno, dok se u bolesnika s povećanim rizikom za odbacivanje u prvim danima nakon operacije doza postupno smanjuje (na 250mg, 125mg, 60mg, 40mg dnevno). Tijekom idućih nekoliko mjeseci postupno se postiže doza održavanja od 0,1 mg/kg dnevno. U bolesnika s niskim rizikom za odbacivanje presatka može se pokušati ukinuti kortikoste-

roide. Inhibitori kalcineurina većinom se uvode postupno dok se ne postigne ciljna razina lijeka u krvi, za ciklosporin 200 – 250 ng/ml, a za takrolimus 10 – 12 ng/ml. Antimetabolit mikofenolat mofetil daje se u ranom razdoblju nakon presađivanja većinom u dnevnoj dozi od 2 g, odnosno mikofenolna kiselina u dnevnoj dozi od 1,44 g.

Indukcijsko imunosupresivno liječenje antilimfocitnim protutijelima potrebno je osobito u bolesnika s visokim rizikom za odbacivanje ili za odgođeno preuzimanje funkcije presatka. Doziranje i trajanje liječenja monoklonskim ili poliklonskim protutijelima ovisi o vrsti pripravka, o kombinaciji s drugim imunosupresivnim liječenjem te o procijenjenom imunosnom riziku za odbacivanje organa. Za razliku od anti-CD25 monoklonskih protutijela, primjena deplecijskih antilimfocitnih protutijela (antilimfocitni globulini ili OKT3) omogućava odgođeno uvođenje inhibitora kalcineurina (sekvencijalna kvadripl terapija). Uz imunosupresivno liječenje obvezatno se primjenjuju lijekovi za zaštitu želučane sluznice, profilaksu infekcije i tromboze. Prokoagulantno djelovanje imunosupresivnih lijekova u ranom poslijeooperacijskom tijeku može dovesti do tromboze krvnih žila presatka, te je pored rane mobilizacije bolesnika i bandaže nogu potrebno primijeniti niskomolekularni heparin. Antagonisti kalcija, osobito verapamil i diltiazem, smanjuju vazokonstrukciju uzrokovanu inhibitorima kalcineurina, čime zaštićuju presadak od ishemičnog oštećenja i nefrotoksičnog djelovanja. Zbog kompeticije s enzimskim sustavom P450, ovi lijekovi povećavaju razinu inhibitora kalcineurina u krvi, što omogućuje smanjenje njihove doze.

Nekoliko mjeseci ili godina nakon presađivanja dolazi do prilagodbe između primatelja i presatka te je potrebno smanjiti dozu imunosupresivnih lijekova, međutim, lijekove i dalje treba uzimati svakodnevno i trajno. Zbog nesuradnje, nepravilnog uzimanja ili svojevoljnog ukidanja imunosupresivnih lijekova, u oko četvrtine bolesnika dolazi do pogoršanja ili gubitka funkcije presatka^{32,33}. Liječenje treba prilagoditi potrebama bolesnika tako da postoji ravnoteža između učinkovitosti i podnošljivosti primijenjenih lijekova. Kod starijih primatelja bubrežnog presatka i bolesnika s poremećajem funkcije jetre, najčešće kao posljedica toksičnog učinka lijekova ili preboljenog hepatitisa, reakcije odbaciva-

nja su rjeđe i slabijeg intenziteta, a veća je učestalost infekcija. Jaču imunosupresiju zahtijevaju primatelji s povećanim imunosnim rizikom koji mogu imati, primjerice, zbog manje HLA podudarnosti s darivateljem, senzibilizacije na tkivne antigene, ranijeg presađivanja organa, kombiniranog presađivanja bubrega i gušterače, odgođenog preuzimanja funkcije presatka, mlađe životne dobi ili pripadnosti crnoj rasi. Kako bi se smanjila učestalost i jačina neželjenih djelovanja ispituju se protokoli s novijim lijekovima te manjom dozom kortikosteroida ili inhibitora kalcineurina, njihovim ranijim ukidanjem ili potpunim izostavljanjem, no uvođenje novih imunosupresivnih lijekova i protokola otežava potreba za dugotrajnim praćenjem i liječenjem velikog broja ispitanika u kontroliranim kliničkim studijama, budući da je primjena modernih lijekova omogućila dugogodišnje preživljavanje presatka i bolesnika.

LIJEČENJE AKUTNE REAKCIJE ODBACIVANJA PRESATKA

U nastupu akutne reakcije odbacivanja posredovane stanicama liječenje se započinje intravenoskom primjenom pulsniha doza metilprednizolona (3 – 5 mg/kg do najviše 1 g dnevno, uz brzo smanjivanje doze) tijekom tri do pet dana, uz provjeru, a prema potrebi i izmjenu doze drugih imunosupresivnih lijekova. Standardno se provodi i profilaksa ulkusne bolesti, infekcije i tromboze. U oko 70 % bolesnika ovime se uspijeva suzbiti prva epizoda akutnog odbacivanja, što se očituje povećanjem diureze i snižavanjem koncentracije serumskog kreatinina. No, ako nakon trećeg dana liječenja ne dolazi do suzbijanja reakcije odbacivanja, preporučuje se primjena ALG ili OKT3. ALG zbog profila neželjenih djelovanja imaju prednost pred OKT3 (učinak prve doze), a pripravnici ALG dobiveni od kunića učinkovitiji su od konjskih. Iako su ova antilimfocitna protutijela učinkovitija u suzbijanju prve reakcije odbacivanja presatka, njihova neželjena djelovanja i visoka cijena razlog su da se kortikosteroidima daje prednost kao prvom izboru liječenja. ALG i OKT3 preporučuju se za liječenje osobito teških (Banff IIB ili III) ili humoralnih reakcija odbacivanja, reakcija koje se ponavljaju ili su rezistentne na kortikosteroide, a primjenjuju se i u bolesnika s kontraindikacijama za kortikosteroide. Preporučena doza konjskog

ALG je 10 – 15 mg/kg, kuničjeg ALG 2 mg/kg tjelesne težine, a OKT3 5 mg/kg tijekom 10 – 14 dana. U oko 50 % bolesnika nakon liječenja s OKT3 ponovno dolazi do reakcije odbacivanja, koja se u približno 75 % slučajeva može suzbiti pulsniha dozama kortikosteroida.

U liječenju akutne humoralne reakcije odbacivanja koju označava karakteristični patohistološki nalaz i dokaz donor-specifičnih protutijela u serumu primatelja, primjenjuju se visoke doze IVIG (2 g/kg tjelesne težine) ili niske doze CMVIG u kombinaciji s plazmaferezom do zadovoljavajućeg smanjenja antidonorskih protutijela. Rjeđe se primjenjuje imunoadsorpcija, rituksimab, alemtuzumab ili splenektomija. Humoralna reakcija odbacivanja može se ponavljati, a mogu je pratiti ili nakon nje uslijediti epizode staničnog odbacivanja.

Za liječenje kasnih reakcija odbacivanja koje se javljaju nakon trećeg mjeseca od presađivanja bubrega preporučuju se pulsne doze kortikosteroida. U osnovi se većinom radi o "kroničnom odbacivanju" odnosno kroničnoj nefropatiji presatka koja prijeti daljnjim pogoršanjem ili gubitkom funkcije presatka. Nepotrebnim intenziviranjem imunosupresije može se izazvati dodatne komplikacije i pogoršati stanje bolesnika^{10,11,34-36}.

ZAKLJUČAK

Ispitivanja imunosupresivnog liječenja kod presađivanja bubrega dovela su do otkrića velikog broja potencijalnih imunosupresivnih lijekova, te novih načina suzbijanja imunosne reakcije. Najviše obećavaju metode kojima se imunosna tolerancija prema organu darivatelja inducira infuzijom donor-specifične koštane srži u kombinaciji s kratkotrajnom nespecifičnom imunosupresijom ili kombiniranim presađivanjem bubrega i vaskulariziranog tkiva timusa, čime se uspostavlja i podržava miješani hematopoetski kimerizam. U novije vrijeme intenzivno se istražuju i metode genetskog inženjeringa, metode inkapsulacije, te liječenje matičnim stanicama i ksenotransplantacijom.

LITERATURA

1. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc* 1956;160:277-82.
2. Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. *J Anat* 1943;77:299.

3. Tilney NL (ed). Petar Medawar and transplantation biology. *In: Transplant: from myth to reality*. New Haven – London: Yale University Press, 2003;109-24.
4. Hamburger J, Vaysse S, Crosnier J, Tubiana M, Laienne CM, Antoine B et al. Transplantation d'un rein entre non-monozygotes après irradiation du receveur. *Presse Med* 1959;67:1771-5.
5. Merrill JP, Murray JE, Takats F. Successful transplantation of kidney from a human cadaver. *J Am Med Assoc* 1963;185:347-53.
6. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:385-95.
7. Starzl TE. A counterattack on rejection. *In: The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon*. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press 2003;132-44.
8. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GP. Liver transplantation with use of cyclosporin A and prednisone. *N Engl J Med* 1981;305:266-9.
9. Frančišković V, Matić-Glažar Đ, Vukas D, Vujaklija-Stipanović K, Čohar F, Orlić P et al. Imunosupresivno liječenje ciklosporinom u transplantaciji bubrega. *Lijec Vjesn* 1986;108:267-9.
10. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Immunosuppression for renal transplantation. *In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG (eds). Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 2005; 2060-72.
11. Lewis RM. Induction and maintenance immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *In: Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH (eds). Clinical nephrology, dialysis and transplantation*. Deisenhofen: Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, 2004;1-49.
12. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M (eds). Extrinsic regulation of unwanted immune responses. *In: Immunobiology*. New York: Garland Science Publishing, 2005;613-30.
13. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
14. Quemeneur L, Flacher M, Gerland LM, French M, Revillard JP, Bonnefoy-Berard N. Mycophenolic acid inhibits IL-2-dependent T cell proliferation, but not IL-2-dependent survival and sensitization to apoptosis. *J Immunol* 2002;169:2747-55.
15. Montgomery RA. ABO incompatible, positive crossmatch, and paired kidney exchange transplantation. *Medscape Transplantation* 2004;5:1-7 © 2004 Medscape. Available at http://cme.medscape.com/viewarticle/470687_2. Accessed September 30th, 2009.
16. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single center experience. *Transplantation* 1998;65:224-8.
17. Goebel J, Stevens E, Forrest K, Roszman TL. Daclizumab (Zenapax®) inhibits early interleukin-2 receptor signal transduction events. *Transplant Immunol* 2000;8:153-9.
18. Tkaczuk J, Milford E, Yu C, Baksh S, Carpenter C, Burakoff S et al. Intracellular signaling consequences of anti-IL-2R α blockade by daclizumab. *Transplant Proc* 2001;33:212-3.
19. Haba T, Uchida K, Katayama A, Tominaga Y, Sato T, Watanabe I et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a chimeric interleukin-2 receptor monoclonal antibody, basiliximab, in renal transplantation: A comparison between Japanese and non-Japanese patients. *Transplant Proc* 2001;33:3174-5.
20. Praditpornsilpa K, Avihingsanon Y, Kupatawintu P, Songpanich S, Pisitkul T, Kansanabuch T et al. Monitoring of T-cell subsets in patients treated with anti-CD 25 antibody. *Transplant Proc* 2004;36(Suppl 2):487-91.
21. Lin MZ, Ming A, Zhao M. Two-dose basiliximab compared with two-dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study. *Clin Transplant* 2006;20:325-9.
22. Baan CC, van Riemsdijk-Overbeek LC, Boelaars-van Haperen MJAM, IJzermans JMN, Weimar W. Inhibition of the IL-15 pathway in anti-CD25 mAb treated renal allograft recipients. *Transplant Immunol* 2002;10:81-7.
23. Snyder JT, Shen JJ, Azmi H, Hou J, Fowler DH, Ragheb JA. Direct inhibition of CD40L expression can contribute to the clinical efficacy of daclizumab independently on its effects on cell division and Th1/Th2 cytokine production. *Blood* 2007;109:5399-406.
24. Bingyi S, Ming C, Yeyong Q, Chunbai M, Wenqiang Z. The effect of anti-CD25 monoclonal antibody (Simulect) to the lymphocytes in the peripheral blood of the recipients of kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:243-5.
25. Ter Meulen CG, Baan CC, Hene RJ et al. Two doses of daclizumab are sufficient for prolonged interleukin-2R α chain blockade. *Transplantation* 2001;72:1709-10.
26. Soltero L, Carbajal H, Sarkissian N et al. A truncated-dose regimen of daclizumab for prevention of acute rejection in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplantation* 2004;78:1560-3.
27. Vincenti F, Kirk AD. What's new in the pipeline? *Am J Transplant* 2008;8:1972-81.
28. Pham PT, Lipshutz GS, Pham PT, Kawahji J, Singer JS, Pham PT. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) in renal transplantation. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:41-9.
29. Morales J, Bono MR, Fierro A, Iñiguez R, Zehnder C, Rosenthal M et al. Alemtuzumab induction in kidney transplantation: clinical results and impact on T-regulatory cells. *Transplant Proc* 2008;40:3223-8.
30. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. *N Engl J Med* 2008;359:242-51.
31. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
32. Berthoux F, Abramowicz D, Bradley B. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 2). Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 4):3-67.
33. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S. Non-compliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1991;49:374-7.
34. Magee CC, Sayegh MM. Allograft dysfunction: differential diagnosis and management. *In: Malluche HH, Sawaya BP, Hakim RM, Sayegh MH (eds). Clinical nephrology, dialysis and transplantation*. Deisenhofen: Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, 2004;1-36.
35. Pham PTT, Pham PCT, Wilkinson AH. Management of the renal transplant recipient. The early management of the recipient. *In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG (eds). Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 2005;2087-101.
36. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). Section III: The transplant recipient from initial transplant hospitalization to 1 year post-transplant. III.9 Rejection: diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 7):77-83.