

ISHOD TRANSPLANTACIJE BUBREGA U BOLESNIKA S KRONIČNIM VIRUSNIM HEPATITISOM

MARIJANA GULIN, JASNA SLAVIČEK¹, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ¹,
PETAR KES¹, ZVONKO PURETIĆ¹ i LJUBICA BUBIĆ-FILIP¹

*Odjel za nefrologiju i dijalizu, Opća bolnica Šibenik, Klinički bolnički centar Zagreb, Interna klinika,
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju i dijalizu, Zagreb, Hrvatska*

Cilj rada bio je pokazati rezultate liječenja transplantacijom bubrega bolesnika s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega liječenih dijalizom s kroničnim C/B virusnim hepatitisom. Retrospektivno smo analizirali rezultate transplantacijskog liječenja tih bolesnika od 1985. do 2009. godine u KBC-u Zagreb: funkciju i preživljenje transplantiranog bubrega, preživljenje bolesnika, jetrenu funkciju, te komplikacije transplantacijskog liječenja: epizode akutnog odbacivanja, pojavnost dijabetesa melitusa, te proteinurije. Analizirali smo podatke transplantacijskog liječenja 91 bolesnika, od toga 50 muškaraca i 41 žene, prosječne dobi 40,9 godina, prethodno liječenih dijalizom 7,8 godina, a prosječno praćenje nakon transplantacije iznosilo je 7,3 godine. Najčešće dijagnoze koje su dovele do kroničnog zatajenja funkcije bubrega bile su: kronični glomerulonefritis, refluks nefropatija, tubulointersticijski nefritis, hipoplazija/aplazija bubrega i policistična bolest bubrega. 59,5% bolesnika imalo je dobru funkciju transplantiranog bubrega (serumski kreatinin do 200 $\mu\text{mol/L}$). Jednogodišnje preživljenje transplantiranog bubrega iznosilo je 93%, 5-godišnje 64%, 10-godišnje 39%. Jednogodišnje preživljenje bolesnika iznosilo je 98%, 5-godišnje 72%, 10-godišnje 42%. Uredne vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT) imalo je 61% bolesnika, dok su povišene vrijednosti zabilježene u 39% bolesnika. Epizode akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega imalo je 56% bolesnika. Proteinurija je zabilježena u 27% bolesnika, dijabetes melitus u 18%, dok je povišene vrijednosti arterijskog tlaka imalo 66% bolesnika. Bolesnici s kroničnim virusnim C/B hepatitisom liječeni transplantacijom bubrega imali su lošije preživljenje transplantata, bolesnika, lošiju funkciju transplantata no bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa. Razlozi su veća učestalost epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog organa, a prema podacima iz literature i veća učestalost infekcija (bakterijske infekcije, sepsa), češće i dulje hospitalizacije, veća učestalost malignih bolesti, te češća kronična alograft nefropatija. Najčešći uzroci smrti bili su kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, te jetrena ciroza.

Ključne riječi: transplantacija bubrega, kronični virusni C/B hepatitis, ishod

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

UVOD

Infekcije uzrokovane virusom hepatitisa B (HBV) i poglavito virusom hepatitisa C (HCV) su značajan zdravstveni problem koji povećava poboljšavanje i smrtnost u bolesnika koji se liječe nadomještanjem bubrežne funkcije (1). HCV infekcija bolesnika na dijalizi povezana je s povećanim rizikom od smrtnog ishoda od 1,57 u usporedbi s neinficiranim dijaliznim bolesnicima (2). HBV i HCV su osim patogenosti za jetru (spora progresija u teže stupnjeve jetrenog oštećenja, uključujući i jetrenu cirozu, te hepatocelularni karcinom) jasno dokazani i kao uzročnici bubrežne bolesti, kako u bolesnika koji

nadomještaju funkciju bubrega dijalizom, tako i u bolesnika s transplantacijom; HBV je povezan s patološkim procesima kao što su poliarteritis nodosa, membranski glomerulonefritis (MGN), te membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN), dok se HCV najčešće povezuje s MPGN, a nakon akutne HCV infekcije velik broj bolesnika zadobije kroničnu HCV infekciju (3,4). Uzrok značajno veće pojavnosti HCV u dijaliziranih bolesnika i bolesnika s transplantacijom liječenje je anemije u "prederitropoetskoj eri" pripravcima krvi (osobito do 1992. g. kada je uvedeno testiranje krvi na anti HCV), nozokomijalni prijenos (reduciran je izoliranjem HCV (i HBV)

pozitivnih bolesnika tijekom postupka hemodijalize u odvojenim prostorima (2), te transplantacijom bubrega. Za razliku od HCV infekcije, prevalencija i incidencija HBV infekcije u dijaliziranih bolesnika i bolesnika s transplantacijom značajno se smanjuje posljednjih desetljeća, uvođenjem obveznog cijepjenja (i docijepljanja) kako bolesnika tako i osoblja koje radi u jedinicama za dijalizu (4). Dijalizni bolesnici inficirani HCV, HBV virusom kandidati su za transplantacijsko liječenje, koje je najpovoljnije liječenje nadomještanja funkcije bubrega i u tih bolesnika. Dugoročno preživljenje tih bolesnika, kao i transplantiranog bubrega je lošije no u neinficiranih bolesnika, smrtnost je veća (uglavnom vezano za jetrenu bolest i infekcije), a HCV je neovisni faktor za gubitak presatka (5). Liječenje HCV i HBV nije jednostavno, kako u dijaliznom razdoblju kada optimalna terapija interferonom i ribavirinom mora biti reducirana, prilagođena stupnju bubrežnog zatajenja, praćena je povećanom učestalošću nuspojava (pancitopenija, mialgije), ali i lošijim odgovorom (rani i produljeni virusni odgovor), tako i nakon transplantacije bubrega gdje je liječenje povezano s većom učestalošću odbacivanja organa (6). Iz svega navedenog nije teško zaključiti da transplantacijski ishod u dijaliziranih bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima nije povoljan kao u neinficiranih. U ovom radu donosimo pregled bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima koji su primili transplantat od 1985. do 2009. g. u KBC-u Zagreb, u posttransplantacijskom razdoblju praćenih u KBC-u Zagreb, te u Općoj bolnici Šibenik. Pokušat ćemo rasvijetliti dileme "zadržavaju" li bolesnici inficirani HCV, HBV i nakon transplantacije bubrega povećani rizik ateroskleroze, imaju li veću učestalost epizoda akutnog odbacivanja presatka, poslijetransplantacijskog dijabetesa melitusa (DM), proteinurije, kakvo je njihovo preživljenje, te kakva je funkcija i preživljenje transplantiranog bubrega (5).

BOLESNICI I METODE

Podatke o bolesnicima sakupili smo pregledom povijesti bolesti i medicinskih kartona posttransplantacijskih ambulantnih kontrola. U istraživanju smo pretražili i obradili podatke 91-og bolesnika s transplantacijom i s kroničnim virusnim hepatitisom, od čega je 5 bolesnika dobilo transplantat 2 puta. Transplantacije su učinjene u razdoblju od 1985. do 2009. godine. Pratili smo epidemiološke podatke: spol, dob, osnovna bubrežna bolest, vrijeme liječenja dijalizom, infekcija HBV, HCV. Nakon transplantacije

pratili smo vrijednosti aminotransferaza, te parametre funkcije presatka i komplikacije: vrijednost serumskog kreatinina, epizode odbacivanja presatka (ukupan broj epizoda odbacivanja, broj bolusa kortikosteroida), pojavnost proteinurije, arterijske hipertenzije, šećerna bolest, povratak na dijalizu, graftektomija, smrtni ishod bolesnika. Imunosupresijski prokoli provedeni u naših bolesnika razlikovali su se ovisno o vremenu transplantacije, te broju transplantacija.

Prikupljene podatke obradili smo deskriptivnom statistikom.

REZULTATI

Obilježja bolesnika

Prosječno praćenje bolesnika bilo je 7,3 godina (raspon: 3 mj - 18 godina), ovisno o funkciji transplantiranog bubrega, povratku liječenju dijalizom ili smrtnim ishodom bolesnika. Transplantacija je učinjena kod 51 muškarca i 40 žena, prosječne dobi 40,9 godina (najmlađi bolesnik u dobi od 12, najstariji 62 godine), od kojih je najveći dio bio inficiran hepatitisom C (74 bolesnika), dio bolesnika virusom hepatitis C i B (14 bolesnika), a samo su 3 bolesnika imala kroničnu infekciju hepatitisom B. Prosječno vrijeme liječenja dijalizom prije transplantacije iznosilo je 8,1 godinu (6 mjeseci do 22 godine). Najčešća osnovna bubrežna bolest u naših bolesnika bio je kronični glomerulonefritis (37 bolesnika), a potom refleksna nefropatija (9 bolesnika), tubulointersticijski nefritis (7 bolesnika), hipoplazija/aplazija bubrega (5 bolesnika), policistična bolest bubrega (4 bolesnika). Ostale bubrežne bolesti su se javljale u pojedinačnim slučajevima.

Ishod transplantacije

Jednogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 93%, petogodišnje 64%, a desetogodišnje 39%. Deset bolesnika (10%) imalo je uredno funkcionirajući presadak 15 godina, a 4 bolesnika (4%) 18 godina. Od ukupnog broja praćenih bolesnika (92/96; za 4 bolesnika nemamo podataka) zabilježili smo 12 smrtnih ishoda, od toga 10 bolesnika s uredno funkcionirajućim presatkom (prosječno funkcionirajući presadak 10,5 godina; 1-18 godina), 2 bolesnika s malfunkcijom-afunkcijom presatka. Dva bolesnika umrla su u ranom posttransplantacijskom razdoblju (3 mjeseca nakon transplantacije) zbog infektivnih bolesti (sepsa uzrokovana kandidom albicans, aspergiloza pluća), a ostali uzroci smrti bili su

kardiovaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest, te uznapredovala ciroza jetre.

U poslijetransplantacijskom praćenju 61% bolesnika imalo je uredne vrijednosti AST, ALT, dok su vrijednosti bile povišene u 39% bolesnika.

Funkciju transplantiranog bubrega pratili smo kontrolom serumskog kreatinina. U tablici 1 navedeni su podaci o postotku bolesnika s dobrom funkcijom presatka (kreatinin do 125 $\mu\text{mol/L}$), zadovoljavajućom funkcijom presatka (kreatinin do 200 $\mu\text{mol/L}$), lošom funkcijom presatka (kreatinin do 300 $\mu\text{mol/L}$), te nezadovoljavajućom funkcijom presatka i nastavku liječenja dijalizom (kreatinin iznad 300 $\mu\text{mol/L}$). Prosječno praćenje bolesnika iznosilo je 7 godina i 4 mjeseca (1-18 godina).

Tablica 1.

Funkcija transplantiranog bubrega

Vrijednost serumskog kreatinina	Procijenjena funkcija	Broj bolesnika
80-125 $\mu\text{mol/L}$	dobra	33/82 40%
126-200 $\mu\text{mol/L}$	zadovoljavajuća	16/82 19,5%
201-300 $\mu\text{mol/L}$	loša	3/82 3,6%
> 300 $\mu\text{mol/L}$	nezadovoljavajuća	30/82 36,5%

Od ukupnog broja transplantacija (96) izostavljeni su bolesnici čiji su podaci bili nepotpuni (7), te bolesnici (7) koji su imali primarnu afunkciju-malfunkciju transplantiranog bubrega i nisu prestali biti ovisni o liječenju dijalizom

54 bolesnika (56%) imalo je epizode akutnog odbacivanja. Prosječan broj epizoda odbacivanja po bolesniku iznosio je 2,5 (1-7). Broj bolusa kortikosteroida po epizodi odbacivanja varirao je od 3 do 5,42 po bolesniku.

Proteinurija je zabilježena u 27% bolesnika, DM u 18% bolesnika, a pojavnost arterijske hipertenzije bila je najučestalija; hipertenziju je imalo 66% bolesnika.

RASPRAVA

Dobro je poznat loš učinak HCV/HBV infekcije na preživljenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti, a u sklopu sistemskih učinaka tih virusa

posebno je značajan mogući razvoj bubrežne bolesti (MGN, MPGN) u vlastitom i transplantiranom bubregu, te kronično jetreno oštećenje i bolest. Negativan učinak kroničnog hepatitisa na preživljenje, kako transplantata, tako i bolesnika ogleđa se i u povećanoj učestalosti infekcija (bakterijskih, s teškim kliničkim oblicima-sepse), poslijetransplantacijskog dijabetesa melitusa, veće učestalost malignoma (osobito posttransplantacijske limfoproliferativne bolesti), veće učestalosti epizoda akutnog odbacivanja bubrega, izraženije kronične nefropatije transplantata, te abnormalnog metabolizma imunosupresivnih lijekova iz skupine inhibitora kalcineurina (ciklosporin, takrolimus) (7,8).

Preživljenje transplantiranog bubrega u naših bolesnika iznosilo je 93%, u prvoj posttransplantacijskoj godini, nakon 5 godina uredno funkcionirajući transplantat imalo je 64%, a nakon 10 godina 39% bolesnika. Deset bolesnika (10%) imalo je uredno funkcionirajući presadak 15 godina, a 4 (4%) bolesnika 18 godina. Prosječno vrijeme od transplantacije do povratka na liječenje dijalizom iznosilo je 7,4 godina (1-15 godina). Za napomenuti je 7% bolesnika koji su imali primarnu afunkciju-malfunkciju presatka i koji ni nakon transplantacije nisu prestali biti ovisni o liječenju dijalizom.

Prema literaturnim podacima utjecaj kroničnog virusnog hepatitisa na uspješnost transplantacije bubrega je kontroverzan. Bolesnici s minimalnom HCV infekcijom (PHD nalaz biopata jetre s indeksom aktivnosti bolesti <4) imali su lošije preživljenje transplantata (i bolesnika) u 2. i 5. godini nakon transplantacije, ali ne statistički značajno. Najčešći uzroci smrti u HCV pozitivnih bolesnika bili su sepsa i kardiovaskularni događaji (9).

Komparacija preživljenja transplantata HCV pozitivnih i HCV negativnih bolesnika pokazala je podjednake rezultate, kako u petogodišnjem preživljenju (48% prema 47%), tako i u 10-godišnjem preživljenju (22% prema 20%), a rezultati su nešto lošiji od naših.

Petogodišnje preživljenje naših HCV/HBV pozitivnih bolesnika iznosilo je 72%, dok je desetogodišnje preživljenje iznosilo 42%, što je lošije u odnosu na podatke iz literature.

Usporedba preživljenja bolesnika u petogodišnjem i desetogodišnjem praćenju je jasno na strani HCV negativnih bolesnika; naime, preživljenje i HCV pozitivnih bolesnika u petogodišnjem intervalu iznosilo je 77%, HCV negativnih bolesnika 90%, dok je 10-godišnje preživljenje HCV pozitivnih iznosilo 50%, a HCV negativnih 79% (9). U 39% naših HCV/

HBV pozitivnih bolesnika s transplantacijom vrijednosti serumskih aminotransferaza (AST, ALT) bile su povišene, a u 61% uredne.

Komplikacije vezane za funkciju transplantiranog bubrega su: epizode akutnog odbacivanja (EAO) i s njima povezana dugoročnija prognoza presatka, pojavnost proteinurije, te sistemski učinci kroničnog hepatitisa i transplantacije: DM te arterijske hipertenzije. Epizode akutnog odbacivanja bile su u naših bolesnika relativno učestale; zabilježene su u više od polovine ukupnog broja bolesnika (56%), od kojih je 31% bolesnika imalo tri ili više EAO. Pojavnost EAO bila je učestalija u bolesnika koji u indukcijskim imunosupresivnim protokolima nisu imali terapiju antitijelima (oktreotid, daklizumab, baziliksimumab): 59% u usporedbi sa 37,5% bolesnika koji su primili terapiju AT. Trogodišnji uredno funkcionirajući presadak imalo je 87% bolesnika koji nisu imali EAO u usporedbi sa 81% bolesnika koji su imali EAO, a desetogodišnje preživljenje presatka bilo je još jasnije na strani bolesnika bez EAO (44% naspram 33%). U radu Hamide i sur. praćeno je 230 bolesnika s transplantiranim bubregom: liječeni su transplantacijom od 1986. do 2004. godine (bolesnici nisu imali kronični virusni hepatitis). 40,4% bolesnika imalo je EAO, ali postotak je varirao prema vremenu liječenja transplantacijom: >45% bolesnika imalo je EAO u razdoblju od 1986. do 1997.g, da bi postotak bolesnika s EAO značajno opadao u sljedećim godinama: 20,5% (1998.-2000.), 9% (2000.-2004.) što se povezuje s novim imunosupresivnim lijekovima (poglavito mikofenolat mofetilom). Preživljenje transplantiranog bubrega jasno je uzročno povezano s EAO: u bolesnika s EAO i bez EAO trogodišnje preživljenje presatka iznosilo je 91-93%, petogodišnje 82-90%, a desetogodišnje 73-83% (10). U usporedbi s našim rezultatima jasno je da je preživljenje transplantiranog bubrega u HCV/HBV pozitivnih bolesnika izrazito lošije no u HCV/HBV negativnih: petogodišnje 64% prema 86%, desetogodišnje 39% prema 78%. Isto se može osim negativnim učinkom sistemskih virusnih bolesti-kroničnog hepatitisa C i/ili B objasniti i većom učestalošću EAO u tih bolesnika: 56% prema 40,5%, a poznato je da su EAO značajan negativan faktor u dugoročnom preživljenju presatka. Egipatski su autori proveli prospektivno trogodišnje praćenje EAO u bubrežnih bolesnika s transplantacijom ovisno o imunosupresivnoj terapiji: u bolesnika koji su u indukcijskoj imunosupresivnoj terapiji primili baziliksimumab zabilježen je značajno manji postotak EAO u prvoj kao i u prve tri godine nakon transplantacije: 36%/62% odnosno 52%/72% (11).

Poznata je činjenica da je incidencija dijabetesa melitusa u dijaliziranih bolesnika sve veća i da posljednjih godina dijabetička nefropatija postaje vodeći uzrok terminalnog zatajenja funkcije bubrega; 35-60% bolesnika koji se liječe dijalizom ima DM. Pojavnost novootkrivenog posttransplantacijskog DM varira od 10% do 40% (incidencija raste od 16% u prvoj posttransplantacijskoj godini do 24% u prve tri posttransplantacijske godine) (12). Novonastali posttransplantacijski DM tip 2 definira se kao DM nastao u bolesnika bez prethodne anamneze DM, a s hiperglikemijom natašte (u barem 2 mjerenja) GUK >6,7 mmol/L ili testom opterećenja glukozom GUK >11,1 mmol/L (13). Patogeneza posttransplantacijskog DM je u najvećem broju slučajeva inzulinska rezistencija, a uzročni faktori su terapija kortikosteroidima, HCV/HBV infekcija, CMV infekcija, bakterijske upalne bolesti, debljina - BMI >30, starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza DM tip II, pušenje (13,14). Rjeđe je posttransplantacijski DM uzrokovan inzulinskom deficijencijom; terapija inhibitorima kalcijneurina-osebito takrolimusom povezana je sa smanjenjem sekrecije inzulina iz beta stanica gušterače, te je terapija takrolimusom najznačajniji pojedinačni faktor rizika za postransplantacijski DM (13).

Kod HCV pozitivnih bolesnika nakon transplantacije solidnih organa inzulinska rezistencija dodatno je uvjetovana i jetrenom bolešću - fibrozom (15). Pojavnost DM u naših HCV/HBV pozitivnih transplantiranih bolesnika iznosila je 18%. Prema literaturnim podacima retrospektivnom analizom u petogodišnjem razdoblju pojavnost DM iznosila je 29,4% s učestalošću DM u prvoj posttransplantacijskoj godini od 14,9%. Za napomenuti je da je više od 50% bolesnika bilo asimptomatično! U usporedbi s euglikemičnim bolesnicima bolesnici s postransplantacijskim DM imali su jednaku pojavnost arterijske hipertenzije, te isti rizik za nastanak proteinurije, ali su brže reducirali funkciju transplantiranog bubrega.

U naših je bolesnika arterijska hipertenzija bila prisutna u 66% bolesnika, što u kombinaciji s posttransplantacijskim DM značajno doprinosi kardiovaskularnom morbiditetu i mortalitetu i svakako je važan čimbenik u lošijem preživljenju i HCV/HBV pozitivnih bolesnika i transplantiranih bubrega (12).

Pojavnost proteinurije u naših HCV/HBV pozitivnih bolesnika s transplantacijom iznosila je 27%. Turski su autori u praćenju pojavnosti proteinurije, te njena utjecaja na funkciju i preživljenje trans-

plantiranog bubrega zaključili da kronični hepatitis C nije rizični faktor za pojavu proteinurije; od 273 bolesnika 169 je imalo kronični HCV.

Proteinurija je bila podjednako zastupljena u obje skupine i imala je negativan utjecaj na funkciju i preživljenje presatka; zabilježena je veća učestalost kronične alograft nefropatije (16).

Iz naših se rezultata, a iz literaturnih podataka jasno uočava lošiji ishod nakon transplantacije bolesnicima s kroničnim virusnim hepatitisima, prvenstveno zbog veće sklonosti infekcijama. HCV/HBV pozitivni bolesnici s transplantacijom imaju veći broj hospitalizacija u odnosu na bolesnike bez kroničnih hepatitisa (26/100 u odnosu na 17/100 bolesnika tijekom godine dana), a i trajanje hospitalizacija je dulje (72 dana u odnosu na 32 dana tijekom godine dana) (17).

Stoga se želimo kratko osvrnuti i na liječenje kroničnih virusnih hepatitisa u cilju eradikacije virusa iz organizma i eliminacije jednog od faktora rizika za lošiji ishod transplantacije. Liječenje kroničnih hepatitisa poželjno je provesti prije transplantacijskog liječenja.

Liječenje HCV nakon transplantacije interferonom povezano je s većim brojem akutnog odbacivanja transplantata, iako se u literaturi sporadično spominju i drugačiji rezultati.

Opisani su slučajevi egzacerbacije HCV virusnog hepatitisa nakon transplantacije bubrega s ozbiljnom hepatalnom disfunkcijom (PHD fibrozni kolestatski hepatitis) koji su liječeni pegiliranim interferonom i ribavirinom s dobrim učinkom, bez akutnog odbacivanja (19).

Pegeaux i sur. publicirali su dobre rezultate liječenja transplantiranih bolesnika s kroničnim hepatitisom C: 8 bolesnika primalo je pegilirani interferon s ribavirinom ili bez ribavirina; u 4 bolesnika (50% liječenih) zabilježena je eliminacija virusne RNA, bez epizoda akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega tijekom ili nakon liječenja, a jedan je bolesnik dobio hemolitičko-uremijski sindrom s posljedičnim gubitkom transplantiranog bubrega (20). Liječenje HBV nakon transplantacije povezano je s dobrim kliničkim i biološkim odgovorom, osobito promjenom TH analogom nukleozida nakon razvoja rezistencije (adefovir, lamivudin, entecavir, tenofovir) čime se može postići redukcija, a u dijelu bolesnika i eliminacija kopija HBV DNA iz seruma

bolesnika. Liječenje HBV pozitivnih bolesnika s transplantacijom nukleozid/nukleotid analogima djeluje pozitivno na dugoročno preživljenje; 10 godišnje preživljenje iznosi 81%, ali smrtnost od jetrene bolesti u tih bolesnika iznosi 40% (21,22). Sva 3 naša bolesnika koji su imali kronični hepatitis B liječena su posttransplantacijski analogom nukleozida (Epivir). Jedna bolesnica je nakon 9 godina zbog terminalnog zatajenja transplantiranog bubrega nastavila liječenje dijalizom, a preostala 2 bolesnika su u času završetka praćenja imali uredno funkcionirajući transplantirani bubreg (serumski kreatinin 90, 199 mmol/L) 16, odnosno 11 godina.

ZAKLJUČAK

Bolesnici s terminalnim zatajenjem funkcije bubrega i kroničnim virusnim hepatitisima kandidati su za transplantacijsko liječenje. Ishod transplantacijskog liječenja u tih bolesnika povezan je s lošijim jednogodišnjim, petogodišnjim, kao i desetogodišnjim preživljenjem presatka i bolesnika u usporedbi s bolesnicima bez virusnih hepatitisa. Od posttransplantacijskih komplikacija veća je učestalost epizoda akutnog odbacivanja za koje znamo da su povezane s lošijom funkcijom i dugoročnim preživljenjem presatka. Učestalost proteinurije nije veća no u neinficiranih bolesnika, a pojavnost DM također, iako je poznata činjenica da je kronični C/B virusni hepatitis faktor rizika za razvoj DM. Liječenje kroničnog hepatitisa B nakon transplantacije povezano je s boljom prognozom, kako transplantiranog bubrega, tako i bolesnika, dok je liječenje kroničnog hepatitisa C svakako preporučljivo provesti prije transplantacijskog liječenja, jer je posttransplantacijsko liječenje povezano s rizikom odbacivanja transplantata. Kako imunosupresivni protokoli imaju utjecaj na prognozu transplantata i bolesnika, primjena monoklonalnih antitijela na receptor za interleukin 2 na limfocitima (daklizumab, baziliksimumab) smanjuje broj epizoda akutnih odbacivanja, a terapija inhibitorima kalcineurina (poglavito takrolimus) ima negativno metaboličko djelovanje i hiperlipidemija, inzulinska rezistencija, te kronična nefropatija presatka zbog negativnog djelovanja na vaskulaturu, potrebno je u budućnosti pokušati iznaći „bolja“ terapijska rješenja kako bi se poboljšalo funkciju, preživljenje transplantiranog bubrega i bolesnika, kako u bolesnika bez kroničnih virusnih hepatitisa, tako (još značajnije) i u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisima koji su kandidati za transplantacijsko liječenje.

L I T E R A T U R A

1. Kes P, Bašić-Jukić N. Hepatitis C in dialysis patients-what is the current optimal treatment? *Kidney-Blood Pres Res* 2007; 30:156-61.
2. Agarwal SK, Dash SC, Gupta S, Pandey RM. Hepatitis C virus infection in haemodialysis: the 'no-isolation' policy should not be generalized. *Nephron Clin Pract* 2009; 111: 133-40.
3. Chacko EC, Surrin SK, Mubarak Sani TP, Papachan JM. Chronic viral hepatitis and chronic kidney disease. *Postgrad Med J* 2010; 86: 486-92.
4. Kes P, Slaviček J. Hepatitis B virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63: 397-402.
5. Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl Int* 2009; 22: 1117-31.
6. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur. Pegylated interferon for treatment of chronic hepatitis C in hemodialysis patient in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 53-7.
7. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Hepatitis B and hepatitis C virus and chronic kidney disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 465-71.
8. Shahbazian H, Hajiani E, Ehsanpour A. Patient and graft survival of kidney allograft recipients with minimal hepatitis C virus infection: a case-control study. *Urol J* 2008; 5: 178-83.
9. Scott DR, Wong JK, Spicer TS i sur. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90: 1165-71.
10. Hamida FB. Acute rejection episodes after kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 370-7.
11. Sheashaa HA, Bakr MA, Ismail AM, Sobh MA, Ghoneim MA. Basiliximab reduces the incidence of acute cellular rejection in live-related-donor kidney transplantation: a three-year prospective randomized trial. *J Nephrol* 2003; 16: 393-8.
12. Madhav D, Ram R, Dakshinamurthy KV. Posttransplant diabetes mellitus: analysis of risk factors, effect on biochemical parameters and graft function 5 years after renal transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 4069-71.
13. Mora FP. New-onset diabetes after renal transplantation. *J Investig Med* 2010; 58: 755-63.
14. Ghafari A, PourAli R, Sepehrvand R, Hatami S, Modarres V. Post-transplantation diabetes mellitus; frequency and related risk factors: a single center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 842-5.
15. Sabharwal S, Delgado-Borrego A, Chung RT i sur. Extrahepatic hepatitis C virus after transplantation: diabetes and renal dysfunction. *Liver Transpl* 2008; 14 (suppl 2): 51-7.
16. Sabry A. Proteinuria among renal transplant patients and its relation to hepatitis C virus and graft outcome: a single center experience. *Exp Clin Transplant* 2010; 8: 91-7.
17. Lakhouda Gorgi Y, Gorgi F, Madkouri G i sur. Hepatitis viral C in kidney transplantation: comparative study between two Maghrebin centers: Casablanca and Tunis. *Tunic Med* 2010; 88; 902-9.
18. Kershenovich D. Treatment of HCV infected patients and renal disease. *Ann Hepatol* 2010; 9 (Suppl 1): 103-6.
19. Caeiro F, Baptista V, Rodrigues N i sur. Treatment of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients: case report. *Transplant Proc* 2011; 43:259-62.
20. Pegeaux GP, Hilleret MN, Garrigues V i sur. Pegylated interferon alfa-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: an open pilot study. *Transpl Int* 2009; 22: 562-7.
21. Daude M, Rostaing L, Saune K i sur. Tenofovir therapy in hepatitis B virus-positive solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2011 Epub Date: 2011/02/18. ISSN: 1534-6080 (Electronic) 0041-1337 (Linking).
22. Yap DY, Tang CS, Yung S, Choy BY, Yuen MF, Chan M: Long-term outcome of renal transplant recipients with chronic hepatitis B infection-impact of antiviral treatments. *Transplantation* 2010; 90: 325-30.

S U M M A R Y

OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRUS HEPATITIS

M. GULIN, J. SLAVIČEK¹, N. BAŠIĆ-JUKIĆ¹, P. KES¹,
Z. PURETIĆ¹ and LJ. BUBIĆ-FILIP¹

Šibenik General Hospital, Department of Nephrology and Dialysis, Šibenik and Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Zagreb, ¹Department of Nephrology, Arterial Hypertension and Dialysis, Zagreb, Croatia

The objective is to present results of renal transplantation in patients with end-stage renal disease and chronic virus C/B hepatitis. We retrospectively reviewed outcome of transplantation in patients having received renal allograft from 1985 to 2009 at Zagreb University Hospital Center: graft function, graft and patient survival, hepatic function, and complications of transplantation, i.e. episodes of acute rejection, manifestation of diabetes mellitus, and proteinuria. There were 91 patients, 50 men and 41 women, mean age 40.9. Patients were previously treated with dialysis for 7.8 years, with the mean follow-up after transplantation of 7.3 years. The most frequent diagnoses of end-stage renal disease were chronic glomerulonephritis, reflux nephropathy, tubulointerstitial nephritis, renal hypoplasia/aplasia, and polycystic renal disease. Good graft function (creatinine 200 $\mu\text{mol/L}$) was recorded in 59.5% of patients. One-year, 5-year and 10-year graft survival was 93%, 64% and 39%, and 1-year, 5-year and 10-year patient survival after transplantation was 98%, 72% and 42%, respectively. Normal values of liver chemistry (AST, ALT) were found in 59.5% and elevated values in 40.5% of patients. Episodes of acute rejection occurred in 56% of patients. Proteinuria was recorded in 27%, diabetes mellitus in 18% and elevated blood pressure in 66% of patients. Patients with chronic C/B virus hepatitis having undergone renal transplantation had worse graft function and worse graft and patient survival than patients without chronic hepatitis. The most common causes of death were cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases and cirrhosis hepatitis.

Key words: renal transplantation outcome, chronic hepatitis C, chronic hepatitis B