

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Branimir Krtalić**

**Primjena takrolimusa u osoba s  
transplantacijom bubrega**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Branimir Krtalić**

**Primjena takrolimusa u osoba s  
transplantacijom bubrega**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad je izrađen u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Nikoline Bašić-Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

## **Popis i objašnjenje kratica**

APD - automatizirana peritonejska dijaliza

BKPVN - nefropatija povezana s BK polioma virusom

CAPD - kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza

CGA - engl. Cause, GFR and Albuminuria

CyA - ciklosporin

CYP3A - citokrom P450 3A

ESKD - završni stadij kronične bubrežne bolesti (engl. end stage kidney disease)

GFR - brzina glomerularne filtracije (engl. glomerular filtration rate)

GUK - glukoza u krvi

HbA1C - hemoglobin A1C

HD - hemodijaliza

HLA - sustav leukocitnih antigena (engl. human leukocyte antigen)

IR - brzo otpuštanje (engl. immediate-release)

KBB - kronična bubrežna bolest

KDIGO - engl. Kidney disease: improving global outcomes

MHC - glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex)

MM - nepodudarnost (engl. mismatch)

MMF - mikofenolat mofetil

NBF - nadomještanje bubrežne funkcije

PD - peritonejska dijaliza

P-gp - P-glikoprotein

PTDM - posttransplantacijska šećerna bolest (engl. posttransplant diabetes mellitus)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

# Sadržaj

Sažetak

Summary

1. UVOD.....	1
2. ZNAČAJKE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI.....	2
2.1. Etiologija.....	3
2.2. Patofiziologija.....	3
2.3. Simptomi.....	4
2.4. Dijagnoza.....	4
2.5. Komplikacije.....	5
2.6. Prevencija i liječenje.....	5
3. METODE NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE.....	6
3.1. Dijaliza.....	7
3.2. Transplantacija.....	8
4. ULOGA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U TRANSPLANTACIJI.....	9
4.1. Imunosupresija.....	10
5. TAKROLIMUS.....	13
5.1. Povijest.....	13
5.2. Farmakokinetika.....	13
5.3. Farmakodinamika.....	16
5.4. Nuspojave.....	17
5.5. Takrolimus i BK virus.....	19
5.6. Formulacije.....	20
5.7. Klinička učinkovitost.....	21
5.8. Takrolimus kao terapija spašavanja kod odbacivanja.....	23
5.9. Doziranje.....	23
5.10. Farmakoekonomika.....	24
6. ZAKLJUČAK.....	26
7. ZAHVALE.....	27
8. POPIS LITERATURE.....	28
9. ŽIVOTOPIS.....	39

## **Sažetak**

### **Primjena takrolimusa u osoba s transplantacijom bubrega**

#### **Branimir Krtalić**

Takrolimus je kalcineurinski inhibitor koji je važan dio imunosupresivnog protokola nakon transplantacije bubrega. Prvi put je odobren 1997. godine za prevenciju akutnog odbacivanja bubrežnog presatka, a u posljednjem desetljeću postao je kalcineurinski inhibitor izbora. Kliničke studije su pokazale da je takrolimus bolji od ciklosporina u pogledu prevencije akutnog odbacivanja i preživljenja presatka. Iako je prelazak s ciklosporina na takrolimus poboljšao ishode bubrežne transplantacije i uklonio nuspojave ciklosporina, takrolimus ima i mnoge svoje neželjene učinke poput nefrotoksičnosti, neurotoksičnosti, povećanog rizika od posttransplantacijske šećerne bolesti i poremećaja elektrolita. Još jedna nuspojava je BK poliomavirus nefropatija koja se češće javlja u pacijenata koji su na terapiji takrolimusom nego kod onih koji su na terapiji ciklosporinom. Kako bi se ublažile ove nuspojave, prihvaćene su različite strategije koje nastoje smanjiti izloženost takrolimusu bez gubitka pozitivnih učinaka na akutno odbacivanje. Jedna od njih je kombinacija takrolimusa s drugim imunosupresivima poput mikofenolat mofetila, azatioprina i kortikosteroida. Nesuradljivost u uzimanju terapije je čest i važan uzrok propadanja bubrežnog presatka. Osmišljene su nove formulacije kako bi se poboljšala suradljivost pacijenta. Formulacija s produljenim otpuštanjem koja se uzima jednom dnevno (Advagraf) može poboljšati suradljivost i dugoročne ishode u usporedbi s formulacijom koja se brzo otpušta i uzima dva puta dnevno. Razvijena je nova formulacija s produljenim otpuštanjem (Envarsus) i dokazana je jednaka učinkovitost u sprječavanju akutnog odbacivanja, ali otvoreno ostaje pitanje ima li manje nuspojave od Advagrafa. Također ostaje pitanje hoće li doći do razvoja novog lijeka koji će zamijeniti takrolimus ili će se eventualna nova kombinacija postojećih lijekova pokazati kao bolje rješenje.

Ključne riječi: transplantacija, kalcineurinski inhibitori, takrolimus

## **Summary**

### **Use of tacrolimus in patients with kidney transplantation**

#### **Branimir Krtalić**

Tacrolimus is a calcineurin inhibitor used as an integral part of an immunosuppressive regimen after kidney transplantation. It was first approved in 1997 for prevention of acute rejection in kidney transplantation, and in the last decade it has become the calcineurin inhibitor of choice. Clinical trials have shown tacrolimus to be superior to cyclosporine, another calcineurin inhibitor, in terms of acute rejection prevention and allograft survival. Although switching from cyclosporine to tacrolimus has improved outcomes of kidney transplantation and eliminated cyclosporine's adverse effects, tacrolimus itself has many undesirable effects such as nephrotoxicity, neurotoxicity, post-transplant diabetes mellitus, and electrolyte disorders. Another concerning adverse effect of tacrolimus is BK polyomavirus associated nephropathy which occurs more frequently in those patients who use tacrolimus than those who use cyclosporine. To alleviate these concerning adverse effects, several strategies have been adopted that aim at minimizing exposure to tacrolimus, while keeping its positive effect on acute rejection. One of these strategies includes combining tacrolimus with other immunosuppressive agents, such as mycophenolate mofetil, azathioprine, or corticosteroids. Nonadherence is a common and major cause of kidney transplantation failure. To improve adherence to therapy, new formulations of the drug have been developed. Once-daily prolonged release formulations (Advagraf) of tacrolimus may improve adherence and long-term outcomes compared to twice-daily immediate release formulations. A new extended-release formulation (Envarsus) has been developed and it has been shown to be equally effective in acute rejection prevention, but it remains to be seen if it has fewer adverse effects than Advagraf. It also remains to be seen if a new and better drug will be developed that will replace tacrolimus' role, or if maybe a new combination of some familiar drugs will be shown as a better solution.

Key words: chronic kidney disease, calcineurin inhibitors, tacrolimus

# 1. UVOD

Epidemiološki podaci ukazuju na činjenicu da u većini svjetskih država raste prevalencija kroničnih bubrežnih bolesti, i to ponajprije zbog globalnog starenja stanovništva kao i povećane prevalencije šećerne bolesti i hipertenzije (1,2). Stoga je jasno da KBB više nije samo briga nefrologa, nego i globalni problem. Nastoji se podići svijest o veličini tog problema, pa se tako i u Hrvatskoj obilježava Svjetski dan bubrega (3). Mnoge komplikacije prate pacijente s KBB, a među najvažnijima je povećana učestalost kardiovaskularnih bolesti (4). Razvoj dijalize, a osobito transplantacije bubrega, omogućio je dulji i kvalitetniji životni vijek oboljelima u završnom stadiju KBB (1). Dugo vremena se nastojalo transplantirati bubreg, eksperimenti su trajali još od početka 20. stoljeća, ali su zbog imunološke reakcije na organizmu strane antigene napori bili uzaludni, osim u slučajevima transplantacija kod jednojajčanih blizanaca (5). Tek otkrićem važnosti imunskog sustava i prvih imunosupresivnih lijekova, osobito ciklosporina, dolazi do značajnog koraka naprijed u realizaciji ideje presadnje bubrega. Nakon toga se fokus prebacuje s akutnog odbacivanja na dugotrajno preživljenje presatka i primatelja (5). Suprimiranje imunskog sustava omogućilo je uspjeh transplantacije, ali imunosupresija zbog same svoje naravi podrazumijeva i borbu s brojnim nuspojavama i komplikacijama (6). Brojni su takvi lijekovi danas dostupni liječnicima, ali postavlja se pitanje koje od tih lijekova je najbolje koristiti, u kojim kombinacijama i u kojim dozama, uzimajući u obzir individualne potrebe svakog pacijenta. Jedan od danas najčešće korištenih imunosupresiva u transplantaciji bubrega je takrolimus, makrolid otkriven 1984. u Japanu. On se u studijama pokazao kao bolji izbor od ciklosporina u pogledu funkcije i preživljenja presatka te akutnog odbacivanja, ali ujedno je pokazao veću učestalost nekih zabrinjavajućih nuspojava (7). Trenutno postoje tri različite formulacije koje imaju različite farmakokinetičke profile: Prograf, Advagraf i Envarsus. U ovom radu najprije će se prikazati osnove kronične bubrežne bolesti i nadomještanja bubrežne funkcije, kao i osnove imunosupresije, a zatim će pretežito biti govora o takrolimusu. Bit će, između ostalog, objašnjeno kako je takrolimus otkriven, kakva su njegova farmakokinetička i farmakodinamička svojstva, koliko je klinički učinkovit i kakav mu je profil nuspojava.



## 2. ZNAČAJKE KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI

Bubrežna bolest je poremećaj u funkciji ili građi bubrega s mogućim posljedicama na zdravlje osobe, a može se ili razriješiti ili postati kronično stanje (8). Važno je razlikovati kroničnu od akutne bubrežne bolesti zbog mogućih razlika u etiologiji, terapijskom pristupu i ishodu (9). Kronična bubrežna bolest (KBB) obuhvaća širok raspon patofizioloških procesa povezanih s abnormalnom bubrežnom funkcijom i napredujućim padom stope glomerularne filtracije (GFR) (1). KBB je ogledni primjer kronične bolesti koja zahtijeva skrb tijekom cijelog životnog vijeka, a često je praćena i drugim kroničnim bolestima kao što su hipertenzija, kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest i druge (10). KDIGO (engl. Kidney disease: improving global outcomes) smjernice definiraju kroničnu bubrežnu bolest kao poremećaj u građi ili funkciji bubrega koji je prisutan više od 3 mjeseca, a ima implikacije na zdravlje.

*Tablica 1.* KDIGO klasifikacija KBB prema kategorijama vrijednosti GFR i albuminurije. Gradacija boje od zelene prema crvenoj označava povećanje rizika od nastajanja i progresije KBB. Prilagođeno prema: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.

				Kategorije perzistentne albuminurije		
				A1	A2	A3
				Normalno ili blago povišeno <30 mg/g ili <3 mg/mmol	Srednje povišeno 30-300 mg/g ili 3-30 mg/mmol	Izrazito povišeno >300 mg/g ili >30 mg/mmol
GFR kategorije (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normalno	>= 90			
	G2	Blago sniženo	60-89			
	G3a	Blago do srednje nisko	45-59			
	G3b	Srednje do izrazito nisko	30-44			
	G4	Izrazito nisko	15-29			
	G5	Bubrežno zatajenje	<15			

Razlog zbog kojeg se u definiciji spominju implikacije na zdravlje jest mogućnost prisutnosti različitih abnormalnosti građe i funkcije bubrega koji nemaju nužno utjecaj na zdravlje osobe. U KBB najčešće istovremeno opadaju ekskretorna, endokrina i metabolička funkcija bubrega, ali za procjenu ukupne funkcije bubrega kao najbolji indikator pokazao se GFR (11). U prošlim klasifikacijama promatrao se isključivo GFR, ali se pokazalo da je pogoršanje funkcije bubrega u uskoj vezi sa stupnjem albuminurije (1). Nove smjernice u klasifikaciju osim GFR uvrštavaju albuminuriju i uzrok KBB, zbog čega ona nosi naziv CGA (engl. Cause, GFR and Albuminuria) klasifikacija (11).

## **2.1. Etiologija**

Pet uzroka KBB odgovorno je za preko 90% slučajeva, a to su: dijabetička nefropatija, glomerulonefritisi, KBB povezana s hipertenzijom, autosomno dominantna policistična bolest bubrega i ostale cistične i tubulointersticijske nefropatije. Raspodjela ovih uzroka ovisi o geografskoj regiji, a u Europi je najčešća dijabetička nefropatija (1). Prema statistici Hrvatskog registra nadomještanja bubrežnih funkcija, polovicu svih novih slučajeva potrebe nadomještanja bubrežne funkcije u 2012. godini činili su dijabetička nefropatija (29%) i vaskularne bolesti bubrega (21%) (12). Prevalencija osoba oboljelih od KBB je u većini država u porastu, a to se osobito odnosi na starije osobe. Jedan od faktora koji se pripisuje porastu je smanjena smrtnost od bolesti srca i mozga uzrokovanih aterosklerozom zbog čega veći udio stanovništva doživi pojavu manifestaciju te vaskularne bolesti u bubrezima (1). Studija koju su Coresh i sur. proveli u SAD-u je pokazala porast prevalencije KBB s 10% u razdoblju od 1988.-1994. na 13% u razdoblju od 1999.-2004. Dio porasta objašnjen je povećanom prevalencijom šećerne bolesti i hipertenzije, što nagoviješta daljnji porast prevalencije KBB u budućnosti (2).

## **2.2. Patofiziologija**

Anatomske i funkcionalne aspekte bubrega značajni su u razmatranju patofiziologije KBB. Kao prvo, zbog velikog protoka krvi od približno 400 ml / 100 mg tkiva / min bubrezi su posebno izloženi potencijalno štetnim agensima koji cirkuliraju

krvlju. Nadalje, zbog visokog intraglomerularnog i transglomerularnog tlaka potrebnog za glomerularnu filtraciju, glomerularne kapilare su podložne hemodinamskom oštećenju više nego kapilare drugih organa. Osim toga, glomerularna filtracijska membrana sadrži negativno nabijene molekule koje služe kao barijera anionskim makromolekulama, a čijim gubitkom dolazi do filtracije proteina plazme (13). Uzroci bubrežnog oštećenja mogu se podijeliti na imunološke reakcije, nedostatak kisika (lokalna hipoksija i/ili ishemija), kemijsko oštećenje (lijekovi, endogene tvari) i genetičke defekte (14). Samo u embrionalnom razdoblju moguć je popravak bubrežnog oštećenja bez upale, ožiljkavanja ili fibroze (15). Nakon toga će svako oštećenje uključivati upalnu reakciju putem topljivih medijatora poput citokina ili faktora rasta, bez obzira na konačni ishod tog procesa (zacjeljenje ili fibroza) (14).

### **2.3. Simptomi**

Prvi i drugi stadij KBB obično nemaju simptome uzrokovane padom GFR, dok se u višim stadijima stanje osobe pogoršava. Praktično su svi organi zahvaćeni, ali neki od uočljivijih simptoma su umor, gubitak apetita, nikturija i poliurija, povraćanje, parestezije, periferni edemi, amenoreja kod žena ili erektilna disfunkcija kod muškaraca. U laboratorijskim nalazima mogu se pronaći poremećaji elektrolita (kalcij, natrij, kalij), hormona (kalцитriol, paratiroidni hormon, FGF-23). U petom stadiju KBB zbog nakupljanja toksina dolazi do uremičnog sindroma (1,4).

### **2.4. Dijagnoza**

Kako bi se postavio stadij KBB potrebno je saznati procijenjenu brzinu glomerularne filtracije. CKD-EPI (engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration) jednadžba razvijena je 2009. godine, koristi iste 4 varijable kao MDRD (engl. Modification of Diet in Renal Disease) jednadžba i pokazala se pouzdanijom od MDRD jednadžbe koja se do tad pretežno koristila, osobito prvi višim vrijednostima GFR (16,17). KDIGO je u smjernicama iz 2012. preporučio mjerenje albuminurije putem omjera albumina i kreatinina u urinu, omjera proteina i kreatinina

u urinu ili putem trakice s reagensom za analizu urina (11). Klinička dijagnoza se obično postavlja na temelju pažljivo uzete anamneze, laboratorijskih nalaza i ultrazvučnog pregleda. Biopsija bubrega i druge invazivne pretrage obično se koriste samo za one pacijente kojima bi definitivna dijagnoza utjecala na terapiju ili prognozu (18).

## **2.5. Komplikacije**

Bolesnici s KBB mogu imati različite komplikacije: anemiju (najvažniji razlog je manjak eritropoetina), renalnu osteodistrofiju (koja obuhvaća različite bolesti kostiju), kožne bolesti (čest je pruritus), nefrogenu sistemska fibrozu (osobito kože), gastrointestinalne smetnje (osobito kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi), metaboličke poremećaje (poput hiperkolesterolemije), endokrinopatije (npr. amenoreja), poremećaje središnjeg živčanog sustava (depresija moždanih funkcija kod uremije ili psihijatrijske smetnje kod oboljelih), kalcifilaksiju. Jedna od važnijih komplikacija su kardiovaskularne bolesti koje su 16 puta češće kod oboljelih od KBB, a bolesnici s KBB češće obolijevaju i od nekih malignih bolesti (4).

## **2.6. Prevencija i liječenje**

Postoje terapijske opcije za pojedine specifične uzroke KBB, kao što su kontrola razine glukoze u krvi (GUK) u šećernoj bolesti ili imunosupresivna terapija kod glomerulonefritisa. Međutim, najbolje vrijeme za početak njihove primjene je prije nego što uopće dođe do značajnog pada GFR i nastanka KBB (1). KBB ima tendenciju pogoršavanja sve do terminalnog stadija, ESKD (engl. End stage kidney disease), zbog čega je od iznimne važnosti nastojati usporiti tijek bolesti (4). Postoji mnoštvo čimbenika koji su povezani s progresijom KBB na koje se može djelovati. Prema KDIGO kliničkim smjernicama za kontrolu krvnog tlaka u KBB, važno je smanjiti krvni tlak i djelovati na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS), a ciljne vrijednosti tlaka su ispod 140/90 mmHg kod odraslih čija je albuminurija manja od 30 mg/24h, odnosno ispod 130/80 kod odraslih s albuminurijom većom od 30 mg/24h. Osobe s KBB imaju povećani rizik od akutne bubrežne ozljede, zbog čega

treba pratiti KDIGO smjernice za akutnu bubrežnu ozljedu u slučaju potrebe. Preporuka je i da se oboljele osobe pridržavaju dijeta sa smanjenim udjelom proteina (0,8 g/kg/dan) (11). Što se tiče nadzora nad glikemijom oboljelih, KDOQI kliničke smjernice za dijabetes i KBB iz 2012. preporučuju da vrijednosti hemoglobina A1C (HbA1C) budu približno 7% ili manje, osim u slučaju osoba s komorbiditetima i rizikom od hipoglikemije koji bi trebali imati vrijednosti HbA1C iznad 7% (19). Preporučuje se i unos soli manji od 5g dnevno, osim u iznimnim slučajevima. Što se tiče životnog stila, preporuke su fizička aktivnost barem 5 puta tjedno po 30 minuta, postizanje optimalnog indeksa tjelesne mase i prestanak pušenja (11).

### **3. METODE NADOMJEŠTANJA BUBREŽNE FUNKCIJE**

Razvoj peritonejske dijalize (PD), hemodijalize (HD) i transplantacije bubrega doprinio je produljenju životnog vijeka stotinama tisuća ljudi s ESKD diljem svijeta (1). Unatoč tome, visoka cijena tih metoda nadomještanja bubrežne funkcije (NBF) uvjetuje slabiju dostupnost oboljelima u nerazvijenim dijelovima svijeta. U SAD-u je 2015. najskuplja bila hemodijaliza s cijenom od 88750 dolara, zatim peritonejska dijaliza s cijenom od 75140 dolara, a daleko najpovoljnija je bila transplantacija s cijenom od 34084 dolara po osobi godišnje (20). KDIGO smjernice iz 2012. ne daju arbitrarnu vrijednost preostale bubrežne funkcije pri kojoj se uvodi NBF. Umjesto toga predlažu jedan ili više sljedećih uvjeta za uvođenje koji se obično javljaju pri vrijednostima GFR između 5 i 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>: simptomi ili znakovi bubrežnog zatajenja (npr. acidobazni poremećaji), napredujuće propadanje stanja uhranjenosti koje je otporno na dijetalne mjere, manjak kontrole nad krvnim tlakom i volumenom tjelesnih tekućina te kognitivne poteškoće. Treba razmotriti i preemtivnu transplantaciju bubrega od živog darivatelja kod odraslih s GFR manjim od 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> koji usto imaju znakove progresivne i nepovratne KBB u zadnjih 6-12 mjeseci. Onim pacijentima koji odbijaju NBF i odlučuju se za konzervativni pristup treba se omogućiti kontrola boli i drugih simptoma, kao i psihološka i duhovna podrška (11). Dijaliza i transplantacija su suvremene metode nadomještanja bubrežne funkcije, a bolesnika se počinje pripremati već u ranim stadijima KBB edukacijom, zaštitnim mjerama poput cijepljenja protiv hepatitisa B i pripremom

pristupa krvotoku putem arterio-venske fistule ili trbušnoj šupljini putem peritonejskog katetera (3).

### 3.1. Dijaliza

Peritonejska dijaliza (PD) temelji se na polupropusnosti peritonejske membrane što se može iskoristiti kao filter za pročišćavanje krvi. Površina membrane ovisi o veličini i građi tijela te iznosi 1,7 do 2 m<sup>2</sup>, s tim da efektivna površina ovisi i o protoku krvi te anatomskim čimbenicima. Koristi se sterilna otopina za dijalizu kako bi otpadni proizvodi i višak vode prešli iz krvotoka (21). Volumen otopine je 1,5 do 3 L, a ostavi se u trbušnoj šupljini 2 do 4 sata (1). Odgovarajući kateter se implantira na trbušnoj stijenci vodeći računa da bude na strani dominantne ruke, na mjestu koje nije podložno pritisku i zadržavanju nečistoće. Izlazno mjesto katetera treba biti usmjereno prema dolje zbog smanjivanja mogućnosti kolonizacije bakterija (21). Dvije osnovne metode PD su kontinuirana ambulatorna peritonejska dijaliza (CAPD, engl. continuous ambulatory peritoneal dialysis) i automatizirana peritonejska dijaliza (APD, engl. automated peritoneal dialysis). Kod CAPD se dijalizat unosi ručno 3 do 5 puta dnevno, a obično se dijalizat ostavi i preko noći dok osoba spava. APD metoda koristi uređaj za dijalizu tzv. automatski *cycler* koji obično tijekom noći obavi nekoliko izmjena. Najvažnije komplikacije PD uključuju peritonitis i druge infekcije povezane s kateterom, rezidualnu uremiju i metaboličke poremećaje poput debljanja, hipoproteinemije i hiperglikemije (1).

Hemodijaliza (HD) se kao i PD temelji na kretanju molekula iz otopine u kojoj se nalazi u većoj koncentraciji kroz polupropusnu membranu u otopinu s manjom koncentracijom, tj. difuziji, ali koristi se umjetna polupropusna membrana unutar dijalizatora. Brzina prolaska molekula kroz membranu ovisi o više faktora: koncentracijskom gradijentu, površini i debljini membrane, broju pora, veličini molekula u odnosu na veličinu pora, brzini protoka krvi i dijalizata i odlaganju bjelančevina na površinu membrane na početku dijalize. Tri osnovne komponente HD su dijalizator, dijalizat i sustav dovoda krvi. Za krvožilni pristup često se koristi arteriovenski graft od umjetnog materijala, a rjeđe se koriste direktne fistule dobivene anastomozom arterije i vene, iako one ostaju otvorene najduže vrijeme i imaju manji

rizik od infekcije. Heparinizirana krv protječe dijalizatorom brzinom 300-500 mL/min, dok dijalizat protiče suprotnim smjerom brzinom od 500-800 mL/min. Većini oboljelih od KBB potrebno je 9 do 12 sati hemodijalize tjedno, obično podijeljeno u 3 dijela. Kao pokazatelj dobre dijalize uzima se udio uklonjene ureje preko 65%. Uobičajene akutne komplikacije HD uključuju: hipotenziju, grčeve u mišićima, mučninu i povraćanje te anafilaktoidne reakcije (1,22).

### **3.2. Transplantacija**

Nedostatak znanja o kirurškim tehnikama i o složenosti čovjekovog imunskog sustava uvjetovali su potrebu za istraživanjem i eksperimentiranjem u području transplantacije bubrega koji traju od početka 20. stoljeća. Prvu transplantaciju bubrega u ljudi izveo je Mathie Joboulay 1906. godine koristeći bubrege svinje i koze koji su funkcionirali samo sat vremena. Iako se kirurška tehnika brzo razvijala, ponajprije zahvaljujući Carrelu s Rockefellerova instituta u New Yorku, tek ranih pedesetih godina 20. stoljeća Simonsen i Dempster dolaze do zaključka o važnosti uloge imunoloških mehanizama (6). Zbog nedostupnosti imunosupresivnih lijekova, prvi pravi uspjeh je postignut transplantacijom između jednojajčanih blizanaca 1954. Razvojem imunosupresivne terapije fokus je prebačen s brige o akutnom odbacivanju bubrega na brigu o dugoročnom preživljenju presatka i primatelja (5). U Republici Hrvatskoj prva uspješna transplantacija bubrega izvedena je 1971. godine u bolnici na Sušaku u Rijeci sa živog darivatelja (3). To je označilo početak duge tradicije i razvoja transplantacije bubrega u Hrvatskoj, te danas postoje četiri transplantacijska centra: KBC Zagreb, KB Merkur, KBC Rijeka i KBC Osijek (5). Transplantacija je metoda izbora za bolesnike s ESKD te omogućava bolje preživljenje nego kod istovjetnih pacijenata koji ostanu na dijalizi. Iako se u posljednje vrijeme napredak više ogleda u poboljšanju kratkoročnog preživljenja nego dugoročnog, danas je prosječno preživljenje oko 20 godina za bolesnika koji je dobio presadak od živog donora, a oko 14 godina za bolesnika koji je dobio presadak od preminulog donora (1). Jedine apsolutne kontraindikacije za transplantaciju bubrega su neliječena maligna bolest i aktivna infekcija zbog imunosupresije koja je nužna za sprječavanje odbacivanja presatka. Presadak se obično postavlja retroperitonealno radi lakšeg pristupa perkutanoj biopsiji, a najčešća lokacija je

desna *fossa iliaca*. Za pristup krvotoku se može koristiti *a. iliaca interna* ili *a. iliaca externa*. Pristup mokraćnom mjehuru može se postići nekom od mnogobrojnih tehnika čiji je zajednički koncept spajanje uretera s mukozom mjehura bez napetosti i pokrivanje distalnog centimetra uretera sa submukoznim tunelom zbog sprječavanja refluksa tijekom mokrenja (23).

#### **4. ULOGA IMUNOLOŠKOG SUSTAVA U TRANSPLANTACIJI**

Ljudski imunosni sustav sadrži dvije komponente, prirođeni i specifični sustav. Prirođeni je evolucijski potekao od beskralježnjaka, dok se specifični sustav nalazi samo u kralježnjaka (1). Imunosni sustav ima zadaću očuvati biološki integritet jedinke uz pomoć visokospecifičnog odgovora na strane antigene bez istodobnog reagiranja na vlastite antigene. Za regulaciju tog složenog zadatka odgovoran je glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC) koji je u čovjeka nazvan sustav HLA (engl. Human Leukocyte Antigen) jer je otkriven na bijelim krvnim stanicama. HLA sustav je karakteriziran velikim brojem izrazito polimorfnih gena, prema posljednjim podacima ima ih više od 200. Oni se dijele na tri regije, a za transplantaciju su najvažnije regija gena razreda I. koja obuhvaća antigene HLA-A, B i C i regija gena razreda II. koja obuhvaća antigene HLA-DR, DQ i DP (6). Molekule razreda I. zadužene su za predočenje unutarstaničnih antigena CD8<sup>+</sup> limfocitima T, a razreda II. za predočenje izvanstaničnih antigena CD4<sup>+</sup> limfocitima T (24). HLA antigeni primatelja i darivatelja se uspoređuju na razini nepodudarnosti (engl. mismatch, MM) za lokuse HLA-A, B i DR zbog njihovog utjecaja na preživljavanje presatka. Na svakom lokusu mogu biti do dvije nepodudarnosti, tako da ukupan MM može iznositi od 0 do 6. Pojedini lokusi imaju različit utjecaj na preživljavanje presatka, HLA-A ima najmanji, a HLA-DR najveći utjecaj.(6) Prednosti određivanja MM uključuju bolju funkciju presatka, duže preživljavanje presatka i pacijenta te smanjen rizik senzitivacije (25). Osim antigena HLA, važno je odrediti i protutijela HLA u serumu primatelja, tj. aloimunizaciju na strane antigene HLA, zato što su takvi bolesnici pod povećanim rizikom kod transplantacije. Do aloimunizacije može doći pri transfuziji krvi, u žena tijekom trudnoće ili kod transplantacije organa. Test križne reakcije je završni



predtransplantacijski test između primatelja i darivatelja, a radi se i kod transplantacije sa živog kao i s umrlog darivatelja. Tim testom se još jednom isključuje prisutnost donor-specifičnih protutijela, a radi se sa serumom primatelja i limfocitima darivatelja. Pozitivan test križne reakcija apsolutna je kontraindikacija za transplantaciju bubrega. On nam ne otkriva o kojim HLA protutijelima se točno radi, već se za tu svrhu koriste drugi testovi. Pojam virtualnog testa križne reakcije označava predviđanje rezultata tog testa na osnovu određivanja specifičnosti protutijela HLA. Virtualni test mogao bi se izvoditi posttransplantacijski, što bi smanjilo vrijeme hladne ishemije kod slučajeva gdje se na transplantaciju čeka samo zbog rezultata testa križne reakcije (6).

#### **4.1. Imunosupresija**

Uspješnost transplantacije ovisi o kompleksnoj ravnoteži između imunosupresije i komplikacija poput zloćudnih bolesti i infekcija. Cilj je imunosupresivnu terapiju držati na najnižoj mogućoj razini koja će i dalje u najvećoj mogućoj mjeri sprječavati akutno odbacivanje i druge komplikacije. Imunosupresivni lijekovi djeluju na imunosne stanice i/ili proupalne citokine, a prvi značajan uspjeh u transplantaciji bubrega s njima počeo je uvođenjem ciklosporina. Činjenice da postoje mnogi različiti imunosupresivi, da su bolesnici sve stariji i imaju sve više komorbiditeta te da su organi sa sve starijih darivatelja ukazuju na potrebu za individualizacijom terapije. Ulogu u odabiru imunosupresijskog protokola igra i imunološki rizik bolesnika, a kriteriji se razlikuju od centra do centra. Tako u KBC Zagreb kriteriji uključuju: drugu ili treću transplantaciju, prethodni gubitak presatka zbog akutnog odbacivanja, slabu HLA podudarnost, senzibilizirane bolesnike, moždano mrtve darivatelje nasuprot živih, bolesnike mlađe od 18 godina i bolesnike s donor-specifičnim HLA protutijelima (6).

Imunosupresivnu terapiju obično dijelimo na indukcijsku i terapiju održavanja. Indukcijsku terapiju čine poliklonska ili monoklonska protutijela, a svrha im je smanjenje rizika od akutnog odbacivanja, kao i smanjenje potrebne doze kortikosteroida ili kalcineurinskih inhibitora. Poliklonska deplecijska protutijela se

dobivaju iz životinja, npr. zečeva, a u organizmu uzrokuju odstranjivanje limfocita T za što imunom sustavu mogu biti potrebni mjeseci za oporavak. Ogladni primjer je timoglobulin. Monoklonska deplecijska protutijela su iz iste stanične linije i imaju preciznije djelovanje, a primjer je alemtuzumab protiv CD52 receptora. Nedeplecijska protutijela usmjerena su na  $\alpha$ -podjedinicu receptora za IL-2 koja se javlja u netom aktiviranih limfocita T. Primjeri tih protutijela su baziliksimumab i daklizumab (1). Dok se indukcijska terapija koristi samo u vremenu neposredno uz transplantaciju, terapija održavanja se koristi i tijekom tog perioda i dugoročno nakon toga (26).

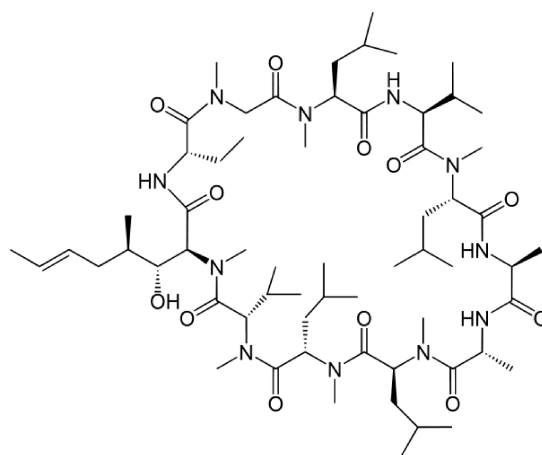
Kortikosteroidi su u upotrebi u transplantacijskoj medicini više od 40 godina, ali se teži za eventualnim izostavljanjem steroida iz terapije uz pomoć novih imunosupresiva. Ciljno mjesto su im glukokortikoidni receptori u citosolu, ali u vrlo visokim dozama djeluju i neovisno o njima. Kortikosteroidi djeluju u gotovo svim staničnim tipovima u tijelu zbog čega imaju širok raspon nuspojava (6). Njihovo korištenje u terapiji se temelji na učincima na koncentraciju, raspodjelu i funkciju perifernih leukocita te na supresiju medijatora upale poput proinflammatoryh citokina (24). Doze prednizona su najviše neto nakon transplantacije, te se unutar tjedan dana smanje na 30 mg. Pacijenti sa stabilnom bubrežnom funkcijom nakon 6 mjeseci ne zahtijevaju velike doze, nego je obično dovoljna doza od 5-10 mg dnevno (1). U slučaju akutnog odbacivanja, kortikosteroidi su prva linija terapije i daju se u tzv. pulsnim dozama od 250 do 500 mg metilprednizolona. Važno je te pulsne doze primjenjivati polagano kako bi se izbjegle aritmije i srčana dekompenzacija. Iako je izražen entuzijazam za „steroid-free“ protokolima zbog činjenice da je vodeći uzrok gubitka presatka smrt primatelja s funkcionalnim presatkom čemu doprinose kortikosteroidi, dosadašnje studije ipak pokazuju veći rizik od akutnog odbacivanja kad se steroidi brzo ukinu ili nikako ne koriste (6).

Mikofenolat mofetil (MMF) je lijek koji se hidrolizira u aktivni oblik mikofenolnu kiselinu koja inhibira inozin-monofosfat-dehidrogenazu. Posljedica toga je supresija proliferacije limfocita T i B (24). Metabolizam mikofenolata pod značajnim je utjecajem brojnih čimbenika, ali monitoriranje njegove razine u plazmi nije pokazalo kliničku korist. Poneki centri imaju praksu davanja niske doze MMF-a uz takrolimus, ali u KBC Zagreb praksa je davati maksimalnu podnošljivu dozu MMF-a uz relativno

nižu dozu takrolimusa (6). Nuspojave uključuju gastrointestinalne smetnje, glavobolju, hipertenziju i reverzibilnu mijelosupresiju (24).

Azatioprin se dugo vremena koristio u transplantacijskim protokolima, ali ga je prije petnaestak godina iz upotrebe istisnuo MMF zbog bolje učinkovitosti. Imunosupresivno djelovanje postiže interferiranjem sa sintezom purinskih nukleotida (6). Od nuspojava su bitne leukopenija i trombocitopenija, žutica, anemija i alopecija (1).

Inhibitori kalcineurina su osnova imunosupresijskih protokola od osamdesetih godina prošlog stoljeća kad je u upotrebu ušao ciklosporin (CyA) koji je omogućio smanjenje stope akutnih odbacivanja i veće preživljenje presatka. Posljednjih godina takrolimus sve više potiskuje CyA iz protokola. Takrolimus i CyA imaju različitu strukturu, ali brojne sličnosti poput mehanizma djelovanja i vrste nuspojava (6). CyA je fungalni peptidni antibiotik koji se veže za ciklofilin, protein koji spada u grupu intracelularnih proteina zvanih imunofilini. Kompleks Cya-ciklofilin koji sprječava sintezu IL-2, IL-3 i IFN- $\gamma$ . CyA se može davati intravenski *ili per os*, s tim da je apsorpcija spora i nepotpuna (20-50%). Iako djeluje i samostalno, CyA je učinkovitiji u kombinaciji s kortikosteroidima i MMF. Najvažnija nuspojava je nefrotoksičnost, a među ostale ubrajamo hipertenziju, hiperglikemiju, hepatotoksičnost, hiperkalijemiju, hirzutizam, gingivalnu hiperplaziju i tremor (1,24).



Slika 1. Kemijska struktura ciklosporina. Prema: Yikrazuul.

## **5. TAKROLIMUS**

### **5.1. Povijest**

Takrolimus je otkriven 1984.g., kad su Kino i suradnici testirali mnogobrojne fermentate tražeći molekule koje bi poput ciklosporina uzrokovale inhibiciju produkcije interleukina 2 (IL-2). Pronašli su soj bakterije *Streptomyces tsukubaensis* koji je proizvodio moćni imunosupresiv kojem su dali radni naziv FK-506. Radilo se o neutralnom makrolidu netopljivom u vodi, a topljivom u metanolu, etanolu, acetonu i drugim otapalima. FK-506 pokazivao je antifungalnu aktivnost protiv *Aspergillus fumigatusa* i *Fusarium oxysporuma*, a nije djelovao protiv bakterija (Tablica 2). Testirali su FK-506 in vitro kao i in vivo na miševima, a rezultati su pokazali njegova jaka imunosupresivna svojstva i na humoralnu i na staničnu imunost koja su bila čak i izraženija nego kod ciklosporina (27). Starzl i suradnici su 1989. objavili u Lancetu rezultate prve kliničke studije takrolimusa na pacijentima kojima je transplantirana jetra, a koji nisu reagirali na tadašnju standardnu imunosupresivnu terapiju. Iskazali su impresioniranost učinkom novog lijeka, a osobito manjim brojem nuspojava u odnosu na ciklosporin (28). Takrolimus je prvi put odobren kao profilaksa odbacivanja transplantata jetre 1994. godine, a lijek je tvornički nazvan Prograf (29). Tri godine nakon toga, 1997., takrolimus je dobio odobrenje i za uporabu u transplantaciji bubrega (6).

### **5.2. Farmakokinetika**

Nakon uzimanja lijeka per os, takrolimus je pod jakim utjecajem učinka prvog prolaza zbog enzima poput citokroma P450 3A (CYP3A) i P-glikoproteina (P-gp) koji su eksprimirani i u jetri i u crijevima (30). Iz tog razloga bioraspoloživost takrolimusa je niska te postoji velika intra- i interindividualna varijabilnost, a vrijednosti su u rasponu 4 do 89%. Srednja vrijednost u osoba s transplantiranim bubregom je 25% (31).

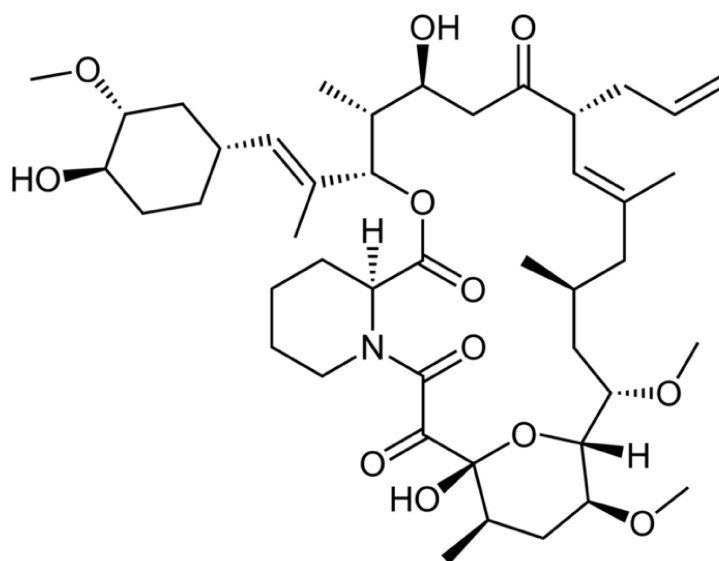
Tablica 2. Antimikrobna aktivnost takrolimusa. Prilagođeno prema: Kino i suradnici (1987.), str. 1253.

Mikroorganizam	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
Staphylococcus aureus	>100
Bacillus subtilis	>100
Proteus vulgaris	>100
Pseudomonas aeruginosa	>100
Escherichia coli	>100
Candida albicans	>100
Aspergillus fumigatus IFO 5840	0,025
Mucor hiemalis FZ-035	>100
Phialophora verrucosa FD-146	>100
Sporotrichum schenckii FD-158	>100
Fusarium oxysporum IFO 5942	0,05
Trichophyton asteroides	>100

Najvažniji CYP enzimi za metabolizam takrolimusa su CYP3A4 i CYP3A5, ali CYP3A5 je relevantan samo kod osoba koje imaju barem jedan CYP3A5\*1 alel (32). Mnogi spojevi su supstrati enzima CYP3A i P-gp te ih mogu inhibirati ili inducirati, što zahtijeva oprez i nadzor doze kako bi se pravovremeno moglo reagirati (33). Postoje različiti načini inhibicije tih enzima koji mogu zajedno djelovati, a to su: brzo reverzibilna inhibicija, sporo reverzibilna inhibicija i inhibicija temeljena na mehanizmu. Posljednja se još naziva i „samoubilačka“ inhibicija, a temelji se na pretvaranju CYP3A supstrata u metabolite koji se ireverzibilno vežu na CYP3A enzim. Inhibicija temeljena na mehanizmu ima posebno izražen potencijal inhibicije, a pojavljuje se kod raznih lijekova i biljnih pripravaka (34,35). Indukcija enzima se za razliku od inhibicije razvija nešto sporije zato što uključuje procese transkripcije gena, a najznačajniji receptori su pregnanski receptor X i konstitutivni androstenski receptor. Iako je indukcija enzima adaptacija organizma čiji je cilj smanjiti utjecaj ksenobiotika, u današnjem razdoblju polifarmacije predstavlja značajan problem.

Primjerice, deksametazon i troglitazon su često korišteni lijekovi, a imaju induktivna svojstva za CYP enzime (36). Neki lijekovi poput eritromicina i klaritromicina djeluju inhibitorno na takrolimus, iako azitromicin kao makrolid nema taj učinak (37). Osobito treba uzeti u obzir promjene farmakokinetike zbog drugih imunosupresiva kao što su everolimus, sirolimus i kortikosteroidi (38). Ujedno je i takrolimus slabi inhibitor CYP3A4 i P-gp (30). Osim toga, i motilitet crijeva utječe na apsorpciju takrolimusa, iako je u slučaju proljeva paradoksalno povišena apsorpcija, i to zbog smanjenja intestinalnog P-gp kao posljedice oštećenja sluznice crijeva (39). Iako CYP i P-gp postoje i u intestinalnom i hepatalnom obliku, ipak se većina varijabilnosti bioraspoloživosti takrolimusa može objasniti razlikama u intestinalnoj fazi metabolizma, a ne hepatalnoj (30).

Jednostavan i ekonomičan način praćenja brzine metabolizma takrolimusa je omjer koncentracije i doze (K/D omjer) koji se računa tako da se podijeli koncentracija takrolimusa u krvi neposredno prije uzimanja sljedeće doze (ng/mL) s dnevnom dozom takrolimusa (mg) (38). Osobe s K/D omjerom manjim od 1,05 se naziva brzim metabolizatorima, a oni su češće podložni nefrotoksičnosti i infekcijama BK virusom od srednje brzih i sporih metabolizatora (40). Takrolimus se brzo apsorbira nakon oralnog unosa i najvišu koncentraciju postiže za približno 1,5 sata (41). Veliki utjecaj na apsorpciju pritom ima hrana, osobito hrana bogata mastima uz koju se upeterostruči vrijeme potrebno za postizanje najviše koncentracije (42). Federico i suradnici su u studiji usporedili unos takrolimusa per os nasuprot sublingvalne primjene. Rezultati su pokazali veću koncentraciju lijeka kod sublingvalne primjene, što bi moglo donijeti uštedu zbog manje potrošnje lijeka (43). Za apsorpciju nije potrebna žuč, po čemu se takrolimus razlikuje od ciklosporina, osobito Sandimmuna čija apsorpcija uvelike ovisi o žuči.



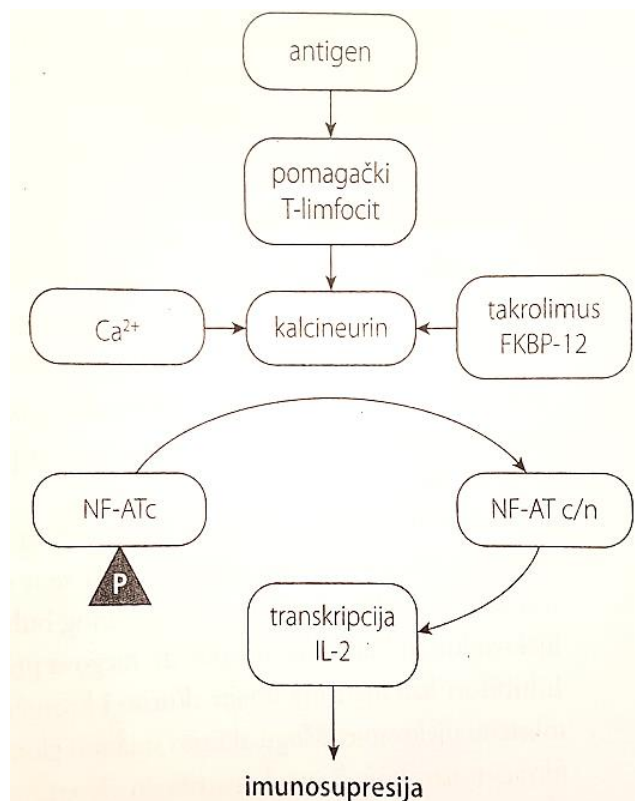
Slika 2. Kemijska struktura takrolimusa. Prema: Ben Mills.

Za albumin ili za  $\alpha$ -1-glikoprotein se veže 99% takrolimusa u plazmi. Volumen distribucije iznosi približno 1,4 L/kg u pacijenata s transplantiranim bubregom, što se klasificira kao relativno veliki volumen distribucije. Poluživot eliminacije takrolimusa je približno 9 sati u transplantiranih pacijenata (41). Skoro sav takrolimus se iz organizma izlučuje u obliku metabolita putem žuči u stolicu, a manje od 1% se nepromijenjeno izlučuje putem bubrega u urin (30). Umjerenjena oštećenja jetre neće uzrokovati velike promjene u klirensu takrolimusa, ali teška oštećenja jetre s prosječnim Child-Pugh skorom većim od 10 značajno smanjuju klirens (41). Takrolimus prelazi posteljicu i izlučuje se majčinim mlijekom (44).

### 5.3. Farmakodinamika

Takrolimus spada u skupinu kalcineurinskih inhibitora. Mehanizam djelovanja je jako sličan kao kod ciklosporina, ali je takrolimus 10 do 100 puta potentniji (45). Veže se za imunofilin pod nazivom protein 12 koji veže FK506 (FKBP12) s kojim stvara kompleks koji blokira fosfataznu aktivnost kalcineurina snažnije od ciklosporina u jednakim koncentracijama. Bez kalcineurina nije moguća defosforilacija citoplazmatske podjedinice nuklearnog faktora aktiviranih limfocita T (NF-ATc) i njegova translokacija u jezgru, pa izostaje transkripcija gena za IL-2

ključnog za aktivaciju limfocita T. (46). Takrolimus snažno suprimira staničnu imunost preko pomoćničkih Th1 limfocita, ali djelomice suprimira i humoralnu imunost preko Th2 limfocita.



Slika 3. Mehanizam djelovanja takrolimusa. Prema: Transplantacija bubrega. Bašić-Jukić i Kaštelan, 2016.

## 5.4. Nuspojave

Takrolimus ima usku terapijsku širinu i može uzrokovati nefrotoksičnost. Neki stručnjaci čak misle da uopće ne postoji terapijski raspon koncentracija takrolimusa u kojem on ne uzrokuje oštećenja, a da pri tom sprječava odbacivanje presatka (38). Nuspojave se najčešće pojavljuju u prvim mjesecima nakon transplantacije i vremenom im se smanjuje učestalost, vjerojatno zbog smanjivanja doze takrolimusa (45). Nefrotoksičnost je najpoznatija nuspojava i doprinosi kroničnom oštećenju presatka (47). Mehanizam nefrotoksičnosti je višestruk. Takrolimus uzrokuje



vazokonstrikciju aferentnih i eferentnih arteriola i smanjenje bubrežnog krvnog protoka i GFR. Oštećujući funkciju endotela dovodi do smanjenog stvaranja vazodilatatora poput NO i prostaglandina, a povećava se otpuštanje vazokonstriktora poput tromboksana i endotelina. Moguće je da u mehanizmu sudjeluje i otpuštanje transformirajućeg faktora rasta  $\beta 1$ , endotelina 1 i reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva (48). Akutna nefrotoksičnost obično se pojavljuje rano nakon transplantacije zbog izloženosti visokoj dozi takrolimusa te je često reverzibilna. Histološki se prezentira akutnom arteriolopatijom, tubularnom vakuolizacijom i oticanjem endotelnih stanica te smrću miocita iz tunike medije. Kod kroničnog oštećenja histološki se pronađe tubulo-intersticijska fibroza/tubularna atrofija (IF/TA), kao i mikrokalifikacije tubula, glomeruloskleroza i arteriolarna hijalinoza. Za razliku od akutne, kronična nefropatija obično nije reverzibilna nego je progresivna (49).

Druga značajna nuspojava je posttransplantacijska šećerna bolest (engl. posttransplant diabetes mellitus – PTDM) koja nosi značajan rizik za kardiovaskularne bolesti koje se prema jednom istraživanju javljaju u 29,5% osoba s transplantiranim bubregom (50). Naime, takrolimus suprimira produkciju inzulina na razini transkripcije gena (45). Rizični faktori koji se povezuju s PTDM nakon transplantacije bubrega su starija dob, infekcija hepatitis C virusom i korištenje visokih doza kortikosteroida uz takrolimus (51). Problem s ovom nuspojavom je česta promjena definicije PTDM, npr. neki koriste WHO definiciju šećerne bolesti, a neki definiraju PTDM kao pojavu potrebe za antidijabeticima nakon transplantacije (41). ELITE-Symphony studija na 1645 ispitanika pokazala je veću učestalost PTDM kod pacijenata liječenih takrolimusom nego kod pacijenata liječenih ciklosporinom ili sirolimusom (7). PTDM je kod četvrtine do trećine pacijenata reverzibilan, tj. moguće je nakon godinu dana ukinuti terapiju inzulinom (52,53).

Neurotoksično djelovanje takrolimusa može se često očitovati blažim simptomima poput tremora i glavobolje, ali rijetko se može očitovati i težim simptomima poput delirija i kome. Jedna studija je pokazala da je važna nuspojava i nesanica koja se javila u 30% ispitanika liječenih takrolimusom (53). Takrolimus može uzrokovati reverzibilni vazogeni edem koji dovodi do sindroma posteriorne

reverzibilne encefalopatije. Ta nuspojava može se javiti i pri terapijskim dozama, a smanjenje doze ili ukidanje terapije pomažu (54,55).

S obzirom na samu prirodu takrolimusa kao imunosupresiva, dolazi do povećanja rizika od bakterijskih, virusnih i fungalnih infekcija te povećanje rizika od malignih bolesti koji se očituju kod svih imunosupresivnih lijekova (41). Dvije studije su pokazale da se limfomi javljaju u manje od 1,5% slučajeva, a ostali malignomi u 1% slučajeva (52,53).

Moguće su nuspojave poput hipertenzije i hiperkolesterolemije, iako je rizik manji nego kod ciklosporina. Kozmetičke promjene poput hirsutizma i hiperplazije gingiva se rijetko pojavljuju kod uporabe takrolimusa, za razliku od ciklosporina (56). Ostale nuspojave su hiperkalijemija, hipomagnezijemija, proljev i konstipacija (6).

## **5.5. Takrolimus i BK virus**

Nefropatija povezana s BK polioma virusom (BKPVN) je jedan od značajnijih uzroka ranog propadanja bubrežnog presatka (57). Prevalencija BKPVN kod primatelja bubrežnog presatka je između 1% i 10%, a razlika se pripisuje različitim terapijskim protokolima u različitim centrima (58). Hirsch i suradnici su u studiji iz 2013. podijelili pacijente u dvije skupine koje su primale baziliksimumab, MMF i kortikosteroide, pri čemu je jedna grupa uz to dobivala ciklosporin, a druga takrolimus. Skupina koja je primala ciklosporin imala je niže stope BK viremije od skupine koja je primala takrolimus i nakon 6 mjeseci (10,6% nasuprot 16,3%,  $p=0,048$ ) kao i nakon 12 mjeseci (4,8% nasuprot 12,1%,  $p=0,004$ ). Sveukupna analiza pokazala je dinamičnost rizičnih faktora za BKPVN, prva tri mjeseca nakon transplantacije je visoka doza kortikosteroida rizična, takrolimus nasuprot ciklosporina oko 6. mjeseca, te takrolimus, starija dob i muški spol oko 12. mjeseca (57). U retrospektivnoj kohortnoj studiji iz 2017. koju su proveli Gard i suradnici pratila se BKPVN kao komplikacija u 24-mjesečnom posttransplantacijskom periodu kod pacijenata koji su primali takrolimus i MMF ili ciklosporin i MMF. Incidencija viremije bila je slična (22% za CsA i 21,6% za takrolimus), ali BKPVN dokazana biopsijom češće nađena kod skupine koja je primala takrolimus (6,6% nasuprot 2,1%

kod ciklosporina). S druge strane, biopsijom dokazano akutno odbacivanje bilo je znatno češće u grupi koja je primala ciklosporin (19,9% nasuprot 10,8% kod takrolimusa), što dovodi do zaključka da se uvođenjem takrolimusa smanjuje akutno odbacivanje, ali pod cijenu češće BKPVN unutar prve dvije godine nakon transplantacije (59). S obzirom na nedostatak specifične antiviralne terapije protiv BK virusa, terapijski pristup se sastoji od smanjivanja doza imunosupresiva uz laboratorijsko praćenje viremije. Brennan i suradnici su u studiji iz 2004. godine pokazali da je incidencija BK virurije bila najčešća kod kombinacije takrolimusa i MMF-a, a najniža kod ciklosporina i MMF-a. Ujedno su pokazali da su praćenje pacijenata i preemptivno smanjenje imunosupresije povezani s rješavanjem viremije i odsutnošću BKPVN (60).

## **5.6. Formulacije**

Originalna formulacija takrolimusa odobrena je 1994. i zove se Prograf, a djeluje na principu trenutačnog otpuštanja (Immediate-release – IR). Uzima se dva puta dnevno. Osim originalnog Prografa, danas postoji i nekoliko generičkih IR formulacija takrolimusa.

Novija formulacija stigla je na tržište 2007. godine i radi na principu produljenog otpuštanja, a nazvana je Advagraf. Razlika između ta dva lijeka je što se Advagraf uzima samo jednom dnevno, pa se teoretski vjerovalo da će to poboljšati suradljivost pacijenata (61). Nesuradljivost je čest problem nakon transplantacije bubrega te nosi sedmerostruko povećanje rizika od gubitka presatka u odnosu na suradljive pacijente (62). OSAKA studija (63) je pokazala da IR takrolimus i takrolimus s produljenim otpuštanjem imaju sličnu učinkovitost, a druga studija (64) je pokazala porast suradljivosti za 36% nakon promjene režima takrolimusa s dvije doze na jednu dozu dnevno.

Najnovija formulacija takrolimusa zove se Envarsus, a radi se također o formulaciji s produljenim otpuštanjem i jednom dnevnom dozom. Dizajniran je pomoću komercijalne tehnologije MeltDose koja povećava bioraspoloživost lijekova slabo topljivih u vodi tako što ih razbija na pojedinačne molekule i povećava im omjer

površine i volumena. Povećana površina rezultira povećanom apsorpcijom lijeka. Zahvaljujući tome, Envarsus ima drugačija farmakokinetička svojstva od drugih formulacija, potrebna je manja doza i manje su fluktuacije između najviše koncentracije i koncentracije lijeka prije uzimanja sljedeće doze. Pretpostavljena prednost takve farmakokinetike je stabilniji kontinuirani učinak s blažim profilom nuspojava zbog izbjegavanja visokih vršnih koncentracija. Istraživanja su pokazala da je kod odraslih primatelja bubrežnih presađaka potrebna oko 30% manja doza za sličnu sistemsku izloženost lijeku kad je u pitanju Envarsus u odnosu na IR takrolimus. (29,44,61,65). Studija koju su proveli Budde i suradnici je dokazala da Envarsus ne zaostaje u učinkovitosti za IR takrolimusom (66). Pacijenti koji su prešli s IR takrolimusa na Envarsus su u 79% slučajeva prijavili povećanu kvalitetu života vezanu za zdravlje na *Patient Global Impression of Improvement* skali (67).

Što se tiče nuspojava, sve tri formulacije su u brojnim studijama pokazale slične sigurnosne profile. Jedino se ističu dvije studije koje su pokazale bolju osjetljivost na glukozu kod Advagrafa u odnosu na IR takrolimus (68) i smanjenje tremora nakon prelaska s IR takrolimusa na Envarsus (69).

## **5.7. Klinička učinkovitost**

U mnogim studijama su uspoređivani učinkovitost i sigurnost upotrebe takrolimusa nasuprot upotrebi ciklosporina, a rezultati ukazuju na niže stope akutnog odbacivanja ako se koristi takrolimus u terapijskom protokolu nego bilo koja formulacija ciklosporina.

Pirsch i suradnici su u istraživanju iz 1997. randomizirali 412 pacijenata nakon kadaverične bubrežne transplantacije da uzimaju ili takrolimus (n=205) ili ciklosporin (n=207) u kombinacijama s azatioprinom, antitimocitnim globulinom i kortikosteroidima, s ciljem usporedbe sigurnosti i učinkovitosti ta dva kalcineurinska inhibitora. Praćenje je trajalo godinu dana i obuhvaćalo preživljenje pacijenta i presatka te incidenciju akutnog odbacivanja presatka. Preživljenje presatka i pacijenta bili su slični u obje grupe, ali su pacijenti na terapiji takrolimusom (30,7%) imali značajno manju incidenciju akutnog odbacivanja (46,4%). Što se tiče

sigurnosnog profila, takrolimus je nešto češće imao nuspojave neurološkog sustava (tremor, parestezija) i PTDM (53). Nakon 3 godine praćenja je ipak uočena razlika u preživljenju presatka, i to kad se uzelo u obzir da se prelazak s ciklosporina na takrolimus zbog refraktornog odbacivanja treba smatrati kao otkazivanje presatka. Tako je preživljenje presatka kod terapije takrolimusom bilo 81,5% nasuprot 70% kod terapije ciklosporinom (70). Druga velika prospektivna studija je bila slična prethodnoj, ali je umjesto standardne formulacije ciklosporina (Sandimmune) korištena mikroemulzija (Neoral). Rezultati su opet pokazali manju incidenciju akutnog odbacivanja kod takrolimusa, kao i rjeđu potrebu za prebacivanjem na drugu terapiju (crossover), nego kod ciklosporina (71).

Osim što je pokazana prednost korištenja takrolimusa s azatioprinom u odnosu na ciklosporin s azatioprinom, provedena su istraživanja koja su uspoređivala kombinaciju takrolimus-MMF s kombinacijom ciklosporin-MMF. Johnson i suradnici su 2000. godine objavili rezultate prospektivnog istraživanja u kojem su sudjelovale 3 grupe pacijenata s različitim kombinacijama lijekova: takrolimus i MMF, takrolimus i azatioprin, ciklosporin i MMF. Sve tri grupe su dobivale i kortikosteroide, a oni pacijenti koji su imali odgođenu funkciju presatka su dobili i indukciju antilimfocitnim lijekovima. Preživljenje presatka, preživljenje pacijenta i incidencija akutnog odbacivanja bili su slični među grupama u prve dvije godine praćenja, ali je kod pacijenata koji su imali odgođenu funkciju presatka i akutnu tubularnu nekrozu uočena značajna korist od kombinacije takrolimus-MMF (23% veće preživljenje presatka u odnosu na ciklosporin-MMF) (72,73).

Kako bi se odredila najpovoljnija kombinacija imunosupresiva nakon transplantacije bubrega, 2007. godine provedena je prospektivna ELITE-Symphony studija. Ispitanici u dobi od 18 do 75 godina su podijeljeni u četiri grupe s obzirom na terapiju koju su započeli nakon transplantacije bubrega. Prva grupa je dobivala standardne doze ciklosporina, MMF i kortikosteroide. Ostale grupe su dobivale daklizumab za indukciju, MMF, kortikosteroide i redom niske doze ciklosporina, takrolimusa ili sirolimusa. Primarni cilj istraživanja bila je GFR po Cockroft-Gaultovoj formuli 12 mjeseci nakon transplantacije, a još su se istraživali i akutno odbacivanje te preživljenje presatka. Grupa na terapiji takrolimusom je 12 mjeseci nakon

transplantacije imala najviši GFR (65,4 ml/min), najbolje preživljenje presatka (94,2%) i najmanju učestalost akutnog odbacivanja (17,2%). Rezultati su pokazali superiornost terapijskog režima daklizumaba, MMF-a, kortikosteroida i niske doze takrolimusa u odnosu na ostala tri režima terapije (7).

## **5.8. Takrolimus kao terapija spašavanja kod odbacivanja**

Spašavanje presatka može se definirati kao povratak određenom postotku osnovne bubrežne funkcije i/ili kao histološki obrat akutnog odbacivanja. Optimalna terapija spašavanja bi trebala sačuvati funkciju bubrega, biti sigurna za pacijenta, izbjeći pretjeranu imunosupresiju i postići zadovoljavajuće dugoročne ishode presatka. Vrijedno svojstvo takrolimusa je da uz dobru učinkovitost nakon transplantacije bubrega može biti od koristi i kod terapije spašavanja, što su Jordan i suradnici pokazali u studiji iz 1999. gdje je 74% (125 od 169) pacijenata uspješno liječeno takrolimusom nakon prosječno  $30 \pm 2,4$  mjeseca praćenja (74). U ranijoj studiji Woodlea i suradnika iz 1996. od 73 pacijenta s akutnim odbacivanjem njih 78% je imalo obrat odbacivanja uz terapiju takrolimusom, a nakon godinu dana stopa preživljenja presatka bila je 75%, dok je stopa preživljenja pacijenta bila 93%. Srednje vrijeme početka terapije bilo je 75 dana nakon transplantacije (75).

## **5.9. Doziranje**

Početna doza takrolimusa je 0,07 do 0,1 mg/kg tjelesne težine, a ciljne vrijednosti razine ovise o vremenu nakon transplantacije i o imunosupresijskom protokolu. Većina transplantacijskih centara teži postići ciljnu koncentraciju od 8 do 12 ng/mL tijekom prvih 6 mjeseci, idućih 6 mjeseci 6 do 10 ng/mL, a kasnije 5 do 8 ng/mL (6). Nakon transplantacije je ključno što ranije postići terapijsku koncentraciju takrolimusa, ali je taj proces otežan slabom korelacijom doze i koncentracije u krvi te ponekad traje mjesecima. Wang i suradnici su u studiji iz 2010. pratili 768 jednonukleotidnih polimorfizama (engl. Single nucleotide polymorphism, SNP) iz 15 gena kandidata koji su povezani s metabolizmom i djelovanjem kalcineurinskih inhibitora. Pronašli su četiri polimorfizma gena CYP3A5 i jedan polimorfizam

CYP3A4 koji su bili snažno povezani sa stabilnom dozom takrolimusa. Osim genetske analize, pratio se i utjecaj dobi, etniciteta i korištenja poznatih inhibitora CYP3A enzima. Uzimajući sve te parametre u obzir, njihov algoritam pokazao je uspješnost predviđanja varijabilnosti stabilne doze takrolimusa od 58%, što je uspješnije nego algoritmi koji se temelje samo na CYP3A5 genotipu (76). Thervert i suradnici su u istraživanju iz 2010. istraživali kakav je utjecaj davanja veće prilagođene doze takrolimusa pacijentima koji eksprimiraju CYP3A5 nakon transplantacije bubrega. U odnosu na pacijente koji su primali takrolimus po standardnom režimu doziranja, oni su češće unutar 3 dana imali terapijsku koncentraciju lijeka u krvi, brže su postizali tu koncentraciju i rjeđe su trebali mijenjati dozu. Međutim, ostalo je neodgovoreno pitanje nosi li to ikakav klinički značaj (77). S obzirom da doza takrolimusa potrebna za postizanje ciljane koncentracije varira kod pacijenata s poznatim CYP3A polimorfizmima tijekom vremena, genetsko testiranje za sada ne pomaže u rješavanju tog problema (78).

Tremblay i suradnici su proveli studiju 2016. godine koja je kao prva takva uspoređivala farmakokinetiku sve tri glavne formulacije takrolimusa. Ispitanici su bili stabilni pacijenti s presađenim bubregom, a uzimani su im uzorci krvi kako bi se usporedile razine takrolimusa prije i nakon prelaska s jedne formulacije na drugu. Prograf i Advagraf formulacije imale su slične rezultate, dok je Envarsus pokazao veću izloženost lijeku po miligramu, manju dnevnu fluktuaciju koncentracije i duže vremensko razdoblje do postizanja vršne koncentracije. Autori su predložili sljedeći omjer doza prilikom *crossovera* između formulacija: Prograf:Advagraf, +8%; Prograf:Envarsus, -30%; Advagraf:Envarsus, -36% (79).

## 5.10. Farmakoeconomika

Zbog rastućih troškova u svim zdravstvenim sustavima i ograničenih resursa, potrebno je uz učinkovitost lijeka poznavati i dugoročnu cijenu liječenja. Iako transplantacija bubrega dokazano donosi ekonomsku uštedu i poboljšanje kvalitete života u odnosu na dijalizu, situacija je manje jasna kad je u pitanju odnos između imunosupresivnih režima nakon transplantacije. Idealno bi bilo promatrati odnos uloženog i dobivenog više iz aspekta dobivenog preživljenja i kvalitete života nego

isključivo iz aspekta ušteđenog novca. Takva analiza se zove *cost-effectiveness*, u odnosu na *cost-benefit* analizu koja isključivo gleda monetarnu vrijednost uloženog i dobivenog (45). Hardinger i suradnici su u randomiziranoj prospektivnoj studiji iz 2005. usporedili kliničke i ekonomske ishode u dvije skupine pacijenata. Jedni su bili na terapiji takrolimusom, drugi na terapiji ciklosporinom, a obje skupine primale su indukcijsku terapiju Timoglobulinom, antimetabolit i kortikosteroide. Rezultati su pokazali sličnu kliničku učinkovitost i cijenu (\$17,723±11,647 za takrolimus i \$16,515±10,189 za ciklosporin) nakon jedne godine praćenja (80). McEwan i suradnici su u studiji iz 2006. usporedili relativni trošak korištenja sirolimusa i takrolimusa i došli do zaključka da je sirolimus „ekonomski dominantan“ nad takrolimusom u skoro svim aspektima (81). Orme i suradnici su 2003. usporedili ekonomičnost takrolimusa i ciklosporina koristeći model koji projicira troškove i ishode 10 godina nakon transplantacije bubrega. Pokazalo se da je takrolimus dugoročno isplativiji zbog većeg broja preživjelih i većeg broja osoba s funkcionalnim presatkom (82). Što se tiče razlika u troškovima između različitih formulacija takrolimusa, studija iz Ujedinjenog Kraljevstva je uz pomoć matematičkih modela pronašla značajnu razliku u troškovima između IR takrolimusa i Advagrafa. Iako je Advagraf skuplji lijek, kroz duži period od 5 godina će zahvaljujući manjem broju izgubljenih presađaka koštati prosječno 29328 funta u odnosu na 33061 funtu za IR takrolimus (83,84).



## 6. ZAKLJUČAK

Kronična bubrežna bolest obuhvaća širok raspon patofizioloških procesa vezanih uz abnormalnu funkciju bubrega te je ogledni primjer kronične bolesti uz koju su česti komorbiditeti i koja traži cjeloživotnu skrb. Važno je usporavati tijek bolesti koliko god je to moguće, ali i pravovremeno započeti s nadomještanjem bubrežne funkcije. Transplantacija je najbolja metoda nadomještanja bubrežne funkcije u pogledu kvalitete života i preživljenja, a vrlo je rijetko apsolutno kontraindicirana. Uspješnost transplantacije ovisit će o kompleksnoj ravnoteži između imunosupresije i komplikacija imunosupresije, zbog čega je izbor imunosupresivnog protokola jedno od centralnih pitanja transplantacijske medicine. Takrolimus spada u kalcineurinske inhibitore i zamijenio je ciklosporin kao lijek izbora nakon ELITE-Symphony studije iz 2007. godine. Njegove najvažnije prednosti u odnosu na ciklosporin su bolja funkcija presatka (GFR), bolje preživljenje presatka i manja učestalost akutnog odbacivanja. Još jedna korist takrolimusa je njegova učinkovitost u terapiji spašavanja kod odbacivanja presatka. Nedostatci uključuju veću učestalost PTDM i BK poliomavirusne nefropatije u odnosu na ciklosporin. Dodatni čimbenik koji može otežati propisivanje kvalitetnog protokola je prisutnost različitih formulacija takrolimusa. Originalna formulacija Prograf ima brzo otpuštanje i uzima se dva puta dnevno, dok su novije formulacije Advagraf i Envarsus s produljenim otpuštanjem i uzimaju se samo jednom dnevno, zbog čega je suradljivost pacijenata bolja. Envarsus ima zanimljiva farmakokinetička svojstva zahvaljujući MeltDose tehnologiji kojom se proizvodi, ali još nije poznato donosi li to vidljivu korist u kliničkoj praksi u odnosu na Advagraf i Prograf. U proteklim desetljećima učinjeni su veliki koraci u razvoju imunosupresivne terapije što je omogućilo presadnju bubrega i relativno dug i kvalitetan život mnogobrojnim pacijentima. Ostaje za vidjeti kako će se u nadolazećim godinama mijenjati situacija u pogledu novih lijekova i/ili boljeg korištenja postojećih.

## **7. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Nikolini Bašić-Jukić na svom uloženom vremenu, savjetima i velikoj pomoći što mi je izuzetno olakšalo pisanje ovog diplomskog rada te me obogatilo i naučilo vrijednim profesionalnim i životnim lekcijama. Zahvaljujem i dr. Lei Katalinić na dostupnosti za sva pitanja i nedoumice tijekom pisanja rada.

Hvala mojim roditeljima Antoniji i Veselku, sestri Josipi i bratu Ivi, Luciji, te svim bližnjima koji su bili uz mene tijekom čitavog studija i na čiju podršku i ljubav uvijek mogu računati bez obzira kakvi me izazovi budu čekali na životnom putu.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mcgraw Hill Education. 2015. 2958 str.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, i ostali. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA [Internet]. 2007.;298(17):2038–47. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17986697>
3. Rački S, Kes P, Bašić-Jukić N. Nadomještanje bubrežne funkcije u Hrvatskoj. Sv. 66, Acta Medica Croatica. 2012. str. 1–3.
4. Kumar & Clark. Kumar and Clark's Clinical Medicine, 8th Edition | Parveen Kumar, Michael Clark | ISBN 9780702044991 [Internet]. Saunders Ltd. 2012. 1304 str. Dostupno na: <http://store.elsevier.com/Kumar-and-Clarks-Clinical-Medicine/isbn-9780702044991/>
5. Bašić-Jukić N. Transplantacija bubrega. Acta medica Croatica : časopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti. 2011.;65(4):299.
6. Bašić Jukić N, Kaštelan Ž. Transplantacija bubrega. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
7. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko Š, Nashan B, Gürkan A, i ostali. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. N Engl J Med [Internet]. 2007.;357(25):2562–75. Dostupno na: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa067411>
8. Clinical D, Guidelines P, Disease CK. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis. 2002.;
9. KDIGO. Official Journal of the International society of nephrology KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. 2012.;
10. Tomson C, Taylor D. Management of chronic kidney disease. Medicine

- (Baltimore) [Internet]. 2015.;43(8):454–61. Dostupno na:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303915001164>
11. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013.;
  12. Čala S. Hrvatski registar za nadomještanje bubrežne funkcije: Izvještaj za 2012. godinu [Internet]. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora. [citirano 11. travanj 2018.]. Dostupno na: <https://www.hdndt.org/doc/HRNBF-2012.pdf>
  13. Matovinovic M sabljar. Pathophysiology and classification of kidney. *eJIFCC.* 2009.;20(1):1–10.
  14. Schlondorff DO. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. Sv. 74, *Kidney International.* 2008. str. 860–6.
  15. Ferguson MWJ, O’Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2004.;359(1445):839–50. Dostupno na:  
<http://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2004.1475>
  16. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: A systematic review. Sv. 156, *Annals of Internal Medicine.* 2012. str. 785–95.
  17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, i ostali. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009.;150(9):604–12. Dostupno na:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414839>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2763564>
  18. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012.;379(9811):165–80.
  19. Rocco M V., Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012.;60(5):850–86.

20. United States Renal Data System. 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. [Internet]. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda,. 2017. Dostupno na: <https://www.usrds.org/adr.aspx>
21. Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. *Med Flum.* 2010.;46(4):498–507.
22. Kes P. Hemodijaliza: prošlost i sadašnjost. *Medicus.* 2001.;10(1):269–82.
23. Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, i ostali. *Schwartz's principles of surgery.* 9th ed. New York : McGraw-Hill; 2010.
24. Katzung BG. *Basic & clinical pharmacology.* 14th editi. McGraw-Hill; 2018. 1264 str.
25. Zachary AA, Leffell MS. HLA mismatching strategies for solid organ transplantation - a balancing act. Sv. 7, *Frontiers in Immunology.* 2016.
26. Jones-Hughes T, Snowsill T, Haasova M, Coelho H, Crathorne L, Cooper C, i ostali. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. Sv. 20, *Health technology assessment (Winchester, England).* 2016. str. 1–594.
27. KINO T, HATANAKA H, HASHIMOTO M, NISHIYAMA M, GOTO T, OKUHARA M, i ostali. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. *J Antibiot (Tokyo)* [Internet]. 1987.;40(9):1249–55. Dostupno na: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/antibiotics1968/40.1249?from=CrossRef>
28. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet* [Internet]. 1989.;2(8670):1000–4. Dostupno na: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2966318&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

29. Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P. New formulations of tacrolimus and prevention of acute and chronic rejections in adult kidney-transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf.* 2017.;16(7):845–55.
30. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DRJ. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: A mechanistic review. Sv. 48, *Drug Metabolism Reviews.* 2016. str. 88–112.
31. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, i ostali. *Clinical Pharmacokinetics of Tacrolimus.* Sv. 29, *Clinical Pharmacokinetics.* 1995. str. 404–30.
32. Terrazzino S, Quaglia M, Stratta P, Canonico PL, Genazzani AA. The effect of CYP3A5 6986A>G and ABCB1 3435C>T on tacrolimus dose-adjusted trough levels and acute rejection rates in renal transplant patients. *Pharmacogenet Genomics [Internet].* 2012.;22(8):642–5. Dostupno na: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01213011-201208000-00008>
33. Shrestha BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: Basic science and clinical evidences. Sv. 15, *Experimental and Clinical Transplantation.* 2017. str. 1–9.
34. Thummel KE, Wilkinson GR. IN VITRO AND IN VIVO DRUG INTERACTIONS INVOLVING HUMAN CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol [Internet].* 1998.;38(1):389–430. Dostupno na: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.38.1.389>
35. Zhou S-F, Xue CC, Yu X-Q, Li C, Wang G. Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit [Internet].* 2007.;29(6):687–710. Dostupno na: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0007691-200712000-00002>
36. Willson TM, Kliever SA. PXR, car and drug metabolism. Sv. 1, *Nature Reviews*

- Drug Discovery. 2002. str. 259–66.
37. Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: Enhanced tissue activity and minimal drug interactions. Sv. 32, *Annals of Pharmacotherapy*. 1998. str. 785–93.
  38. Thölking G, Gerth HU, Schuette-Nuetgen K, Reuter S. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation. *World J Transplant*. 2017.;
  39. Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant*. 2005.;5(6):1383–91.
  40. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009.;
  41. Bowman LJ, Brennan DC. The role of tacrolimus in renal transplantation. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008.;9(4):635–43. Dostupno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.9.4.635>
  42. Bekersky I, Dressler D, Mekki Q. Effect of time of meal consumption on bioavailability of a single oral 5 mg tacrolimus dose. *J Clin Pharmacol*. 2001.;41(3):289–97.
  43. Federico S, Carrano R, Sabbatini M, Nappi R, Russo L, Apicella L, i ostali. Sublingual administration improves systemic exposure of tacrolimus in kidney transplant recipients: comparison with oral administration. *Eur J Clin Invest*. 2016.;46(7):651–7.
  44. Garnock-Jones KP. Tacrolimus prolonged release (Envarsus(R)): a review of its use in kidney and liver transplant recipients. *Drugs*. 2015.;
  45. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* [Internet].

2000.;59(2):323–89. Dostupno na:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10730553>

46. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004.;
47. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O’Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003.;349(24):2326–33.
48. Lamas S. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. Sv. 68, *Kidney International.* 2005. str. 898–907.
49. Nankivell BJ, Ng CHP, O’Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: Comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. *Transplantation.* 2016.;100(8):1723–31.
50. Weng LC, Chiang YJ, Lin MH, Hsieh CY, Lin SC, Wei TY, i ostali. Association between use of FK506 and prevalence of post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant patients. U: *Transplantation Proceedings.* 2014. str. 529–31.
51. Demirci MS, Toz H, YiLmaz F, Ertlav M, Asci G, Ozkahya M, i ostali. Risk factors and consequences of post-transplant diabetes mellitus. *Clin Transplant.* 2010.;24(5):170–7.
52. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, i ostali. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: A report of the european tacrolimus multicenter renal study group. *Transplantation.* 1997.;64(3):436–43.
53. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Sv. 63, *Transplantation.* 1997.
54. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CS-Y, Kiernan MC, Krishnan A V.



- Association Between Calcineurin Inhibitor Treatment and Peripheral Nerve Dysfunction in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* [Internet]. 2013.;13(9):2426–32. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/ajt.12324>
55. Perdomo KT, Cabello MDN, Sáez MJP, Pérez MJR, Morales MLA, García PA. Reversible acute encephalopathy with mutism, induced by calcineurin inhibitors after renal transplantation. *J Nephrol*. 2012.;25(5):839–42.
  56. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. THE EFFECT OF CONVERSION FROM CYCLOSPORINE TO TACROLIMUS ON GINGIVAL HYPERPLASIA, HIRSUTISM AND CHOLESTEROL. *Transplantation* [Internet]. 2000.;69(6):1218–21. Dostupno na: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0007890-200003270-00029>
  57. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, i ostali. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: A prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant*. 2013.;13(1):136–45.
  58. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, i ostali. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: Interdisciplinary analyses and recommendations. Sv. 79, *Transplantation*. 2005. str. 1277–86.
  59. Gard L, van Doesum W, Niesters HGM, van Son WJ, Diepstra A, Stegeman CA, i ostali. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; A retrospective cohort study in renal transplant recipients. Toland AE, urednik. *PLoS One* [Internet]. 13. lipanj 2017.;12(6):e0178801. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5469458/>
  60. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, i ostali. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005.;5(3):582–

94.

61. Piotti G, Cremaschi E, Maggiore U. Once-daily prolonged-release tacrolimus formulations for kidney transplantation: what the nephrologist needs to know. Sv. 30, *Journal of Nephrology*. 2017. str. 53–61.
62. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: A systematic review. Sv. 77, *Transplantation*. 2004. str. 769–76.
63. Albano L, Banas B, Klempnauer JL, Glyda M, Viklicky O, Kamar N. Osaka trial: A randomized, controlled trial comparing tacrolimus qd and bd in kidney transplantation. *Transplantation*. 2013.;96(10):897–903.
64. Sabbatini M, Garofalo G, Borrelli S, Vitale S, Torino M, Capone D, i ostali. Efficacy of a reduced pill burden on therapeutic adherence to calcineurin inhibitors in renal transplant recipients: An observational study. *Patient Preference Adherence*. 2014.;8:73–81.
65. Gaber AO, Alloway RR, Bodziak K, Kaplan B, Bunnapradist S. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): A phase 2 trial of stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013.;96(2):191–7.
66. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, i ostali. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: One-year results of phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant*. 2014.;
67. Morgan J, Langone A, Nigro V, Mehta S, Sethi K. Tacrolimus-Induced Tremor: Switching from Immediate-Release (IR-TAC) to LCP-Tacro Extended-Release Tacrolimus (LCPT) Reduces Tremor and Improves Quality of Life (P4.072). *Neurology*. 2014.;82(10 Supplement):P4.072.
68. Uchida J, Kuwabara N, MacHida Y, Iwai T, Naganuma T, Kumada N, i ostali. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice-daily Prograf to a

- once-daily tacrolimus formulation: A short-term study on its effects on glucose metabolism. U: Transplantation Proceedings. 2012. str. 128–33.
69. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, i ostali. Switching STudy of Kidney TRansplant PATients with Tremor to LCP-TacrO (STRATO): An open-label, multicenter, prospective phase 3b study. Clin Transplant. 2015.;29(9):796–805.
  70. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: Three-year survival results of the US Multicenter, randomized, comparative trial. U: Transplantation Proceedings. 1998. str. 1216–8.
  71. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. Lancet. 2002.;359(9308):741–6.
  72. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, i ostali. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. Transplantation [Internet]. 2000.;69(5):834–41. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755536>
  73. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, i ostali. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. Transplantation. 2001.;72(2):245–50.
  74. Jordan ML, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury V, McCauley J, McMichael J, i ostali. Outcome of tacrolimus conversion therapy for renal allograft rejection: 5-Year follow-up. U: Transplantation Proceedings. 1999. str. 81–3.
  75. Woodle ES, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick J, i ostali. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the Tacrolimus Kidney Transplantation Rescue

- Study Group. Transplantation [Internet]. 1996.;62(5):594–9. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8830821>
76. Wang P, Mao Y, Razo J, Zhou X, Wong ST, Patel S, i ostali. Using genetic and clinical factors to predict tacrolimus dose in renal transplant recipients. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2010.;11(10):1389–402. Dostupno na: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.10.105>
  77. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, i ostali. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2010.;87(6):721–6.
  78. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, i ostali. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012.;111(4):217–23.
  79. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant.* 2017.;17(2):432–42.
  80. Hardinger KL, Bohl DL, Schnitzler MA, Lockwood M, Storch GA, Brennan DC. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of tacrolimus versus cyclosporine in combination with thymoglobulin in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2005.;80(1):41–6.
  81. McEwan P, Dixon S, Baboolal K, Conway P, Currie CJ. Evaluation of the cost effectiveness of sirolimus versus tacrolimus for immunosuppression following renal transplantation in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2006.;24(1):67–79.
  82. Orme ME, Jurewicz WA, Kumar N, McKechnie TL. The Cost Effectiveness of Tacrolimus versus Microemulsified Cyclosporin: A 10-Year Model of Renal Transplantation Outcomes. *Pharmacoeconomics.* 2003.;21(17):1263–76.
  83. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: Comparison of self-report and

clinician rating with electronic monitoring. Sv. 77, Transplantation. 2004. str. 786–9.

84. Muduma G, Shaw J, Hart WM, Odeyemi A, Odeyemi I. Cost utility analysis of immunosuppressive regimens in adult renal transplant recipients in England and Wales. Patient Prefer Adherence. 2014.;8:1537–46.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 17. srpnja 1993. godine u Mostaru, BiH. Od 2000. do 2008. pohađao sam Osnovnu školu A.B. Šimića u Mostaru te sam 2008. proglašen najboljim učenikom generacije. Od 2008. do 2012. pohađao sam Gimnaziju fra Grge Martića u Mostaru te sam tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao na brojnim natjecanjima, a osvojio sam prvo mjesto na županijskom natjecanju iz matematike te drugo mjesto na federalnom natjecanju iz matematike 2012. godine. Završio sam sve četiri godine srednje škole s odličnim uspjehom zbog čega sam proglašen najboljim učenikom generacije. Postigavši odličan uspjeh na državnoj maturi, 2012. godine sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovao sam u izradi pet radova objavljenih u bazi podataka Scopus. Osim toga, pisao sam novinske članke koji su objavljeni u časopisima Medicinar, Liječničke novine i Farmaceutski glasnik. U akademskoj godini 2015./2016. postao sam urednik rubrike Znanost časopisa Medicinar, a u akademskim godinama 2016./2017. i 2017./2018. bio sam glavni i odgovorni urednik. U akademskoj godini 2015./2016. bio sam demonstrator na katedri za patofiziologiju. Tijekom studija sam sudjelovao u prijevodu nekoliko Cochrane sažetaka s engleskog jezika na hrvatski. Osvojio sam Posebnu dekanovu nagradu u akademskoj godini 2016./2017. za rad u časopisu Medicinar. Aktivno govorim engleski i njemački jezik.