



Dugoročna skrb za pacijenta nakon transplantacije jetre iz perspektive obiteljskog liječnika

Long-term care for a patient following liver transplantation from a perspective of a family physician

Anna Mrzljak^{1,4}✉, Ana Jelić¹, Lucija Franušić², Robert Likić², Zlata Ožvačić Adžić^{3,5}

¹Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Merkur, Zagreb

²Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

³Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁵Dom zdravlja Zagreb – Centar

Deskriptori

TRANSPLANTACIJA JETRE – komplikacije;
OBITELJSKI LIJEČNIK; IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI
– nuspojave, terapijska uporaba;
METABOLIČKI SINDROM – etiologija;
KARDIOVASKULARNE BOLESTI – etiologija;
TUMORI – etiologija; RIZIČNI ČIMBENICI;
POSLEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE – prevencija;
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA – metode

Descriptors

LIVER TRANSPLANTATION – adverse effects;
PHYSICIANS, FAMILY; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS
– adverse effects, therapeutic use;
METABOLIC SYNDROMES – etiology;
CARDIOVASCULAR DISEASES – etiology;
NEOPLASMS – etiology; RISK FACTORS;
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS – prevention and
control; PRIMARY HEALTH CARE – methods

Posljednjih godina Hrvatska je jedna od vodećih zemalja u svijetu po stopi transplantacije jetre (TJ) koja se kreće od 28,8 do 32,2 na milijun stanovnika.¹ Dobra legislativna podloga kao i organizacija transplantacijske službe u zemlji omogućavaju ovakve rezultate. Istovremeno, zahvaljujući sve dužem preživljenju pacijenata nakon transplantacije jetre, povećana je potreba za njihovom dugoročnom skrbi.

Kasne komplikacije transplantacije jetre uključuju širok spektar metaboličkih poremećaja kao što su šećerna bolest, hiperlipidemija, hipertenzija, pretilost i nealkoholna masna bolest jetre (engl. *non-alcoholic*

SAŽETAK. Hrvatska je među vodećim zemljama u svijetu po stopi transplantacija jetre. Zahvaljujući sve dužem preživljenju nakon transplantacije povećana je potreba za dugoročnom skrbi pacijenata, pri čemu sve veći dio skrbi preuzimaju obiteljski liječnici. Kasne komplikacije transplantacije jetre uključuju širok spektar metaboličkih poremećaja koji se javljaju u značajnom postotku transplantiranih; šećerna bolest (do 30%), dislipidemija (45 – 69%), hipertenzija (50 – 90%), pretilost (do 40%), osteoporoza (37%), hiperuricemija (14 – 47%), dok je pojava pojedinih malignih bolesti i do 4 puta viša nego u netransplantiranoj populaciji. Kardiovaskularne bolesti i malignomi vodeći su uzroci smrtnosti dugoročno nakon transplantacije jetre. Uz ostale faktore rizika, imunosupresivni lijekovi, kalcijski inhibitori, antimetaboliti i mTOR inhibitori značajno pridonose razvitku navedenih komplikacija. Nadalje, kod 22 – 33% pacijenata nakon transplantacije jetre prisutan je neki oblik poremećaja raspoloženja, od kojih najčešće anksioznost i depresija. Prevencija, prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija nakon transplantacije jetre ključni su za poboljšanje dugoročnih ishoda. Cilj ovog preglednog rada jest približiti problematiku dugoročnog zbrinjavanja pacijenata nakon transplantacije jetre u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

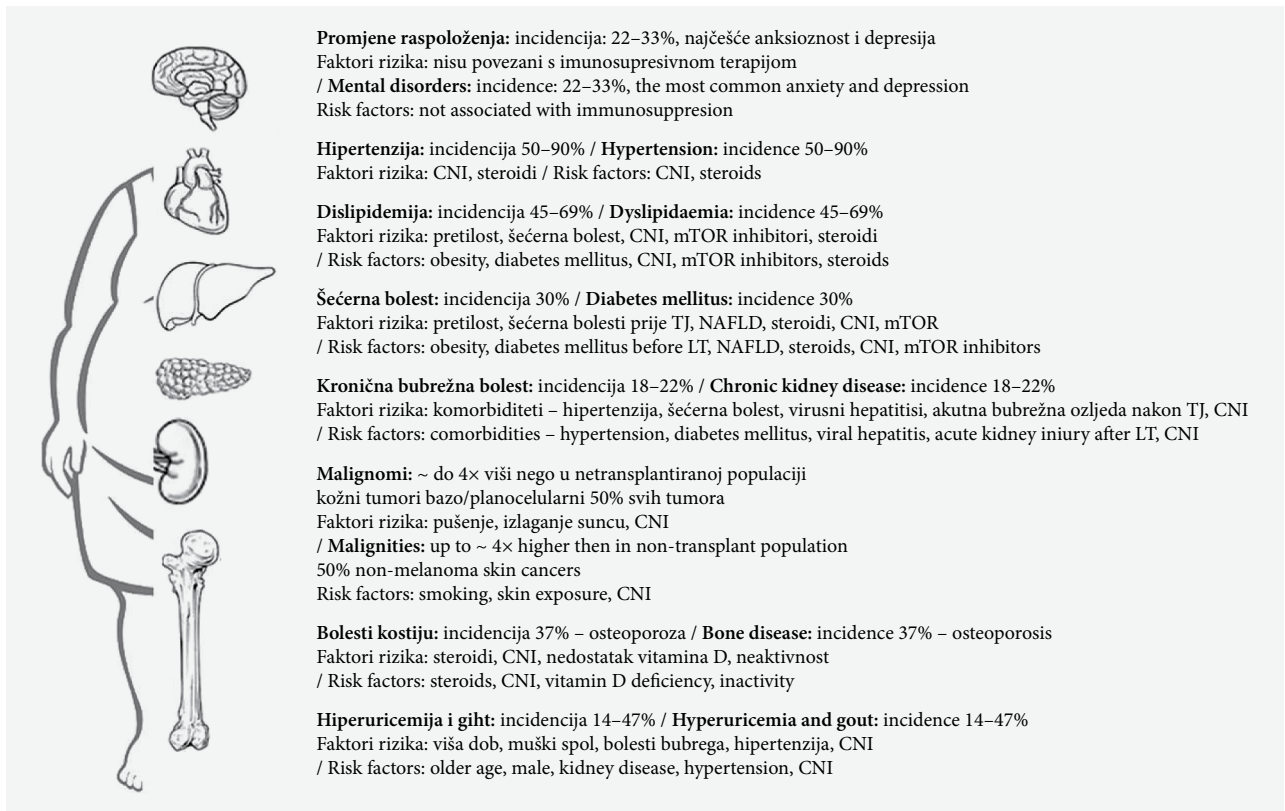
SUMMARY. Croatia is among the leading countries in the world according to the liver transplants rates. Owing to the longer post-transplant survival, the need for long-term care for patients is increasing, with an increasing proportion of care being provided by family physicians. Late complications after liver transplantation include a wide range of metabolic disorders that occur in a significant percentage of patients: diabetes (up to 30%), dyslipidemia (45–69%), hypertension (50–90%), obesity (up to 40%), osteoporosis (37%), hyperuricemia (14–47%), while the occurrence of certain malignant diseases remains up to four times higher than in the non-transplant population. Cardiovascular disease and malignancies are the leading causes of long-term mortality following liver transplantation. In addition to other risk factors, immunosuppressive drugs: calcineurin inhibitors, antimetabolites and mTOR inhibitors contribute significantly to the development of these complications. Furthermore, in 22–33% of patients after liver transplantation, some form of mood disorder develops, most commonly anxiety and depression. Prevention, recognition, and management of complications after liver transplantation are the key to improving long-term outcomes. The aim of this review paper is to address the issue of long-term care for patients after liver transplantation in primary care.

fatty liver disease, NAFLD), kao i pojedine tumorske bolesti (Slika 1). Imunosupresivni lijekovi koje pacijenti doživotno koriste značajno pridonose razvitku navedenih komplikacija te njihova učestalost nadmašuje pojavu istih bolesti u općoj populaciji. Razvoj

✉ Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Anna Mrzljak, <https://orcid.org/0000-0001-6270-2305>
FEBGH, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zajčeva 19, 10000 Zagreb,
e-pošta: anna.mrzljak@mef.hr

Primljeno 9. kolovoza 2019., prihvaćeno 16. prosinca 2019.



SLIKA 1. INCIDENCIJA I GLAVNI FAKTORI RIZIKA NAJČEŠĆIH KRONIČNIH KOMPLIKACIJA NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

FIGURE 1. INCIDENCE AND MAJOR RISK FACTORS OF THE MOST COMMON CHRONIC COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

ovih komplikacija uvelike utječe na preživljenje te su upravo kardiovaskularne i maligne bolesti vodeći uzroci smrti u kasnom posttransplantacijskom razdoblju.

U skrbi za transplantiranog pacijenta obiteljski liječnici kao liječnici prvog kontakta unutar zdravstvenog sustava koji osiguravaju dostupnost i kontinuitet zdravstvene skrbi imaju važnu ulogu u prevenciji, prepoznavanju i liječenju dugoročnih komplikacija te su ključni za poboljšanje kvalitete života i preživljenja transplantiranih osoba.

Ovim člankom želimo svim liječnicima, a osobito obiteljskim liječnicima, približiti problematiku dugoročnog zbrinjavanja pacijenata nakon transplantacije jetre.

Imunosupresivni lijekovi

Imunosupresivni lijekovi neizostavan su dio poslije-transplantacijske skrbi. Većina transplantacijskih centara koristi dva ili tri imunosupresivna lijeka u početnoj fazi imunosupresije i u ranom poslijetransplantacijskom periodu, nakon čega slijedi smanjenje doze i/ili ukidanje lijeka. Pa tako neki centri započinju kombinacijom takrolimusa, mikofenolat mofetila (MMF) i glukokortikoida, koji se u dugoročnom liječenju smanjuju na takrolimus (monoterapiju) ili kombinaciju s

MMF-om.² Najčešće primjenjivani imunosupresivni lijekovi i njihove nuspojave sadržani su u tablici 1.

Glukokortikoidi se prvenstveno koriste u početnom razdoblju nakon transplantacije te se tijekom prve godine najčešće ukidaju. Iznimku čine pacijenti s autoimunim bolestima jetre koji mogu dugoročno biti na niskim dozama glukokortikoida. Nuspojave glukokortikoida su dobro poznate i uglavnom su metaboličke: šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija, osteoporoza te usporeno cijeljenje ulkusa gastrointestinalnog trakta i psihijatrijski poremećaji.

Kalcijneurinski inhibitori (engl. *calcineurin inhibitors*, CNI), ciklosporin i takrolimus, čine temelj imunosupresije nakon transplantacije, ne samo jetre, već i drugih solidnih organa. Oba kalcijneurinska inhibitora imaju slične nuspojave i interakcije s drugim lijekovima. Zbog visoke toksičnosti i uskog terapijskog prozora većina pacijenata razvija nuspojave, stoga je određivanje koncentracije takrolimusa/ciklosporina u serumu i modificiranje doze kalcijneurinskih inhibitora sastavni dio skrbi transplantacijskih centara. Dosadašnje studije pokazuju da terapija takrolimusom, u odnosu na ciklosporin, rezultira manjom incidencijom neuspjeha liječenja, retransplantacija ili smrti.^{3–5} Danas se u praksi koristi i formulacija takrolimusa s produljenim oslobađanjem (jedanput dnevno), a podatci uka-

TABLICA 1. NAJČEŠĆI IMUNOSUPRESIVNI LIJEKOVI KOD TRANSPLANTACIJE JETRE I NJIHOVE NUSPOJAVE¹²
 TABLE 1. MOST COMMONLY USED IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS AFTER LIVER TRANSPLANTATION AND THEIR SIDE EFFECTS¹²

	Nuspojave / Side effects							
	Bubrežne / Nephrological	Gastrointestinalne / Gastrointestinal	Hematološke / Haematological	Dijabetičke / Diabetic	Kardiovaskularne / Cardiovascular	Neurološke / Neurologic	Kožne / Cutaneous	Koštane / Skeletal
ciklosporin / cyclosporin	***	*	*	*	***	*	*	*
takrolimus / tacrolimus	***	*	*	***	**	**	*	*
kortikosteroidi / corticosteroids	–	–	–	***	*	*	*	***
azatioprin / azathioprine	–	–	***	–	–	–	*	–
mikofenolat mofetil / mycophenolate mofetil	–	***	**	–	–	–	–	–
sirolimus/everolimus / sirolimus / everolimus	*	–	***	*	***	–	* ⁵	–

zuju da ima povoljniji učinak na funkciju i preživljenje presatka u odnosu na formulaciju takrolimusa koji se koristi dva puta dnevno.⁶ Takrolimus i ciklosporin imaju brojne metaboličke nuspojave, a najvažniji je njihov nefrotoksični učinak (Tablica 1), zbog čega su brojne studije evaluirale njihovu minimizaciju ili uklanjanje, no rano ukidanje kalcijneurinskih inhibitora dovodi do povećanja stope odbacivanja presatka.

Antimetaboliti su sljedeća skupina imunosupresivnih lijekova, a danas su derivati mikofenolne kiseline (mikofenolat mofetil [MMF] i mikofenolat natrij) zastupljeniji u upotrebi u odnosu na azatioprin (AzA). Njihove nuspojave većinom su hematološke u vidu leukopenije, anemije i/ili trombocitopenije, dok MMF može imati izražene gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje i proljev).²

Antiproliferativni lijekovi mTOR (engl. *mammalian target of rapamycine*), inhibitori, sirolimus i everolimus imaju sličan mehanizam djelovanja kao i nuspojave (proteinurija, periferni edemi, otežano cijeljenje rana, pneumonitis, hipertrigliceridemija, arterijska hipertenzija, leukopenija, anemija, trombocitopenija), a uključuju se u imunosupresivne protokole i zbog svojeg povoljnijeg antitumorskog učinka.⁷

Posttransplantacijski metabolički sindrom

Metabolički sindrom česta je komplikacija nakon transplantacije jetre i značajno pridonosi morbiditetu ove skupine pacijenata.⁸ Osnovna definicija metaboličkog sindroma uključuje barem tri od navedenog: debljinu, šećenu bolest (inzulinsku rezistenciju), hipertenziju, dislipidemiju (hipertrigliceridemiju, nizak HDL kolesterol). Prepoznavanje i liječenje metaboličkih komplikacija uključuje savjetovanja o potrebi promjena životnog stila, regulaciju tjelesne težine, povećanje fizičke aktivnosti, regulaciju prehrambenih navika uz medikamentozno liječenje i posljedičnu modifikaciju imunosupresivne terapije.

Debljina

Dobitak na tjelesnoj masi nakon transplantacije jetre nužan je za oporavak, međutim kod dijela pacijenata veći je nego što je potrebno. Incidencija debljine u prvoj godini nakon TJ kreće se od 15,5% do 40,7%, te nastavlja rasti s dobi.^{9,10} Oko 22% osoba koje su prije TJ imale normalnu tjelesnu masu u dvije godine praćenja po provedenoj TJ postale su pretile.¹¹ Čimbenici odgovorni za razvitak debljine su glukokortikoidna terapija, terapija ciklosporinom, poslijetransplantacijska fizička inaktivnost, visoki indeks tjelesne mase prije transplantacije (BMI, engl. *body mass index*), starija životna dob i povećan unos kalorija.^{10–13} Uslijed težine jetrene bolesti prije transplantacije, pacijenti nemi-

novno smanjuju razinu tjelesne aktivnosti, a ujedno i dio pacijenata odlazi u prijevremenu mirovinu. Nakon transplantacije većina se ne vraća na posao¹⁴, a tek manjina (24%) povratu zadovoljavajuću razinu tjelesne aktivnosti¹⁵. Također, nakon transplantacije postoji tendencija prekomjerne konzumacije kalorija, dijelom stoga što se gube prethodne prehrabne restrikcije, a ujedno se smanjuje anksioznost pacijenata. Prekomjerni dobitak na tjelesnoj masi nakon transplantacije neizostavno je povezan s komorbiditetima kao što su šećerna bolest, hipertenzija, metabolički sindrom te apneja u spavanju.⁸ Program prevencije prekomjerne tjelesne težine potrebno je započeti rano nakon transplantacije u sklopu transplantacijskih centara, pri čemu je potrebno pacijenta naučiti pravilnoj prehrani i važnosti fizičke aktivnosti.¹² Uloga obiteljskih liječnika ključna je u dugoročnoj kontroli i praćenju kroz kontinuiranu edukaciju o modifikaciji životnog stila, a uključuje umjerenu balansiranu prehranu, redovite aerobne vježbe i apstinenciju od alkohola. U slučaju da navedeni temeljni postupci ne dovedu do željenog učinka i smanjenja tjelesne mase, u obzir dolazi i konzultacija s transplantacijskim centrom radi procjene o mogućnostima modifikacije imunosupresivnog liječenja (smanjivanje doze ili ukidanje glukokortikoida).^{11,13,16} Liječenje orlistatom se ne preporučuje pacijentima na terapiji ciklosporinom, dok se primjena orlistata pokazala sigurnom u pacijenata na terapiji takrolimusom, iako upitne učinkovitosti.^{17,18} Postupci barijatrijske kirurgije općenito su učinkoviti u postizanju željene tjelesne mase i smanjivanju pridruženih čimbenika rizika, no za sada ne postoje jasne smjernice o primjeni ovog oblika liječenja kod bolesnika nakon TJ.¹⁹

Šećerna bolest

Posttransplantacijska šećerna bolest (engl. *post-transplant diabetes mellitus*, PTDM) česta je komplikacija koja se javlja se u oko 30% transplantiranih osoba.²⁰ Rizični čimbenici za razvoj PTDM su inzulinska rezistencija ili šećerna bolest prije transplantacije, muški spol, virusne infekcije (HCV i CMV), nealkoholna masna bolest jetre te imunosupresivni lijekovi (glukokortikoidi, kalcijneurinski inhibitori, mTOR inhibitori).^{21,22} PTDM povećava rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja, što utječe na povećan mortalitet ovih bolesnika. PTDM je povezana i s većom incidencijom infekcija i epizoda odbacivanja presatka.

PTDM se dijagnosticira jednako kao i u općoj populaciji, a najbolji test za probir ove skupine pacijenata je OGTT test. OGTT se ne preporučuje u prva dva mjeseca nakon TJ ili u razdoblju kada još nije postignuta stabilna razina imunosupresivnih lijekova.²³ Određivanje HbA1c se ne preporučuje kao jedini test probira u prvoj godini nakon TJ zbog učestale anemije prije i nakon TJ te kronične bubrežne bolesti.²⁴ Prema smjer-

nicama Američkoga dijabetološkog društva i Svjetske zdravstvene organizacije dijagnoza PTDM-a postavlja se temeljem slijedećih kriterija: 1) glukoza natašte (GUK) >7 mmol/l u više od jednog slučajnog mjerenja, 2) slučajno izmjerena GUK >11.1 mmol/l uz simptome, 3) GUK > 11,1 mmol/l 2 h nakon 75g-OGTT testa, 4) HbA1c > 6,5%.^{21,25}

U liječenju PTDM-a preporučuje se isti pristup kao i u liječenju DM tipa 2 u općoj populaciji; modifikacija životnih navika, oralni antidijabetici po principu *step-up* (ukoliko se nakon 3 mjeseca terapije ne postigne ciljni HbA1c preporučuje se dodatak drugog lijeka) te inzulinska terapija. Ciljne vrijednosti u liječenju PTDM-a su: GUK 3,8 – 6,1 mmol/l prije jela i GUK 3,8 – 7,7 mmol/l nakon jela te HbA1c u rasponu 6,5 – 7% kod mladih bolesnika odnosno 7 – 7,5% kod starijih bolesnika i onih s komorbiditetima.^{23,25} U ranom posttransplantacijskom razdoblju, za vrijeme primjene visokih doza glukokortikoida, preporučuje se glukoregulacija inzulinom uz ciljne vrijednosti GUK <7 mmol/L natašte i GUK <10 mmol/l postprandijalno. Kada je potrebno <20 i.j. inzulina dnevno može se prijeći na terapiju oralnim antidijabeticima, tj. ukoliko je potrebno >20 i.j. inzulina dnevno potrebno je razmotriti dugotrajno liječenje inzulinom.²³ Najčešće korišteni antidijabetici koji ne utječu na koncentracije imunosupresivne terapije i koji se mogu sigurno primijeniti za liječenje PTDM-a su: inzulini, pioglitazon i inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DDP-4). Metformin se može se primjenjivati u liječenju PTDM-a, međutim ne preporučuje se ukoliko je snižena glomerularna filtracija (GF) (oprez u slučaju primjene ukoliko je eGFR 30–60 ml/min, odnosno izbjegavanje ukoliko je GF <30 ml/min), u infektivnim stanjima, kod povišenih jetrenih enzima, srčanog popuštanja i akutne bubrežne insuficijencije. Preparati sulfonilureje se ne preporučuju zbog rizika hipoglikemije, posebice kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, kao i zbog utjecaja razinu ciklosporina. Meglitinid (repaglinid) može se sigurno primjenjivati jer ne interferira s koncentracijom kalcijneurinskih inhibitora i nosi manji rizik od hipoglikemije kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom u usporedbi s preparatima sulfonilureje. Agonisti glukagonu-nalik peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) mogu uzrokovati odgođeno pražnjenje želuca i utjecati na koncentraciju imunosupresivnih lijekova, a zbog nedovoljno istraženog djelovanja u liječenju PTDM-a ne preporučuje se njihova primjena. DDP-4 inhibitori sve su češće korišteni lijekovi u ovoj skupini bolesnika jer ne utječu na koncentraciju imunosupresiva, nose mali rizik od hipoglikemije i ne doprinose povećanju tjelesne mase.^{20,23,25}

Dislipidemija

Prije transplantacije razine kolesterola su uglavnom snižene zbog smanjene sintetske funkcije jetre, me-

đutim nakon transplantacije čak 45 – 69% pacijenata razvija dislipidemiju.²⁶ Rizični faktori za njezin nastanak uključuju pretilost, šećernu bolest, kolestatsku bolest jetre te imunosupresivnu terapiju. Kalcijneurinski inhibitori povisuju razinu LDL i ukupnog kolesterola (ciklosporin više nego takrolimus).¹⁶ Također mTOR inhibitori (sirolimus) dovode do razvitka dislipidemije.²⁷ Preporučuje se kontroliranje lipidograma svakih 4 – 6 mjeseci nakon transplantacije te nastavak redovite kontrole jedanput godišnje. Dijetske mjere preporučene su svim pacijentima, ali ne zamjenjuju potrebu za farmakoterapijom u slučaju da nisu postignute ciljne vrijednosti liječenja. Statini su lijek prvog izbora kao i u općoj populaciji.²⁸ Statini se metaboliziraju preko CYP3A4 metaboličkog puta jednako kao i kalcijneurinski inhibitori, zbog čega postoji povećan rizik od nuspojava i potreban je veći klinički i laboratorijski nadzor. Pravastatin i fluvastatin se ne metaboliziraju tim putem, zbog čega se preferiraju kod transplantiranih, a također i rosuvastatin pokazuje manji potencijal za interakcije.^{29,30} Preporučuje se započinjanje liječenja niskim dozama statina uz postupno titriranje doze lijeka.^{29,31} Kod bolesnika s povišenim vrijednostima LDL kolesterola kod kojih nije moguće primjenjivati statine, ezetimib je mogući izbor.³² Fibrati se također mogu primjenjivati (npr. fenofibrat) uz oprez da u kombinaciji sa statinima povećavaju rizik od miotoksičnosti. Hipertrigliceridemiju je moguće liječiti i omega-3 masnim kiselinama u početnoj dozi 2 x 1000 mg dnevno, do max 4000 mg dnevno.^{12,33} Ako je kontroliranje hiperlipidemije otežano indicirano je pacijenta uputiti u transplantacijski centar.

Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija (AH) javlja se u 50 – 90% bolesnika nakon TJ s rastućom incidencijom proporcionalno vremenu proteklom od TJ.^{33,34} Oko 50% bolesnika razvije AH u prvih 6 mjeseci nakon TJ, dok ju preostali razviju tijekom slijedeće dvije godine.³⁵ AH je jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj neželjenih kardiovaskularnih događaja kao i za povećan mortalitet transplantiranih bolesnika.¹² Čimbenici koji utječu na pojavu AH nakon TJ su dob bolesnika, AH prije TJ i imunosupresivni lijekovi, među kojima su najznačajniji CNI i glukokortikoidi.³⁴ AH je češća kod bolesnika liječenih ciklosporinom u usporedbi s onima liječenima takrolimusom.³⁶ Ciljne vrijednosti krvnog tlaka u ovoj skupini identične su kao i za opću populaciju, 130/80 mmHg.³⁷ U cilju regulacije krvnog tlaka osim farmakoloških preporučuju se i nefarmakološke mjere koje uključuju: povećanje fizičke aktivnosti, redukciju tjelesne mase, prestanak pušenja i smanjen unos soli.³⁷

Lijekovi prvog izbora su dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala (amlodipin, nifedipin) zbog njihovog vazodilatacijskog učinka koji nadmašuje vazokon-

TABLICA 2. MOGUĆI IZBOR ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

TABLE 2. ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Arterijska hipertenzija nakon TJ / Antihypertensive therapy after liver transplantation	
<12 mj / months	> 12 mj / months
dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala / dihydropyridine calcium channel blockers	dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala / dihydropyridine calcium channel blockers
beta-blokatori / beta blockers	beta-blokatori / beta blockers
	ACE-inhibitori / ACE inhibitors
	blokatori angiotenzinskih receptora / angiotensin receptor blockers

strikтивно djelovanje CNI i ne utječu značajno na serumske razine CNI.¹² Diltiazem i verapamil se ne preporučuju jer mogu povisiti serumsku razinu CNI.

Beta-blokatori lijekovi su koji imaju povoljan učinak kod pacijenata sa znakovima hiperdinamske cirkulacije ili kod onih s tahikardijom uzrokovanom kalcijevim blokatorima. Prednost imaju bisoprolol i nebivolol koji se mogu dati u jednoj dnevnoj dozi. Oprez je potreban u slučaju primjene karvedilola koji može utjecati na razine CNI te je potrebna korekcija doze imunosupresivnih lijekova.³⁸ Beta-blokatori su lijek izbora za bolesnike s koronarnom bolešću nakon TJ, a prema potrebi u terapiju se mogu dodati i kalcijev blokatori.³⁵

ACE-inhibitori (ACEi) i blokatori angiotenzinskih receptora (ARB) ne preporučuju se u liječenju hipertenzije tijekom prve godine nakon TJ jer povećavaju rizik za razvoj hiperkalemije i bubrežne insuficijencije. U kasnijem poslijetransplantacijskom razdoblju ovi lijekovi mogu se koristiti te imaju povoljan učinak kod bolesnika sa šećernom bolešću ili kongestivnim srčanim zatajenjem³⁵ (Tablica 2).

Diuretici se najčešće koriste kao dodatna antihipertenzivna terapija te ujedno imaju suprotan učinak od CNI koji nose rizik od hiperkalemije. Diuretici Henleove petlje (furosemid, torasemid) imaju bolji metabolički učinak u usporedbi s tiazidskim diureticima. Diuretici se mogu koristiti kao dodatna terapija kod bolesnika na terapiji ACEi ili ARB radi prevencije hiperkalemije. Kod bolesnika na tiazidskim diureticima preporučuje se kontrola urata radi rizika od hiperuricemije.¹³

Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) među vodećim su uzrocima morbiditeta i mortaliteta u ranom i kasnom

posttransplantacijskom razdoblju.^{39,40} Sve veća incidencija nealkoholne masne bolesti jetre, metaboličkog sindroma i pretilosti nakon TJ povezana je s većim rizikom za KVB.⁴¹ Incidencija akutnoga koronarnog sindroma kod bolesnika s TJ iznosi 5% godišnje.⁴² Oko 10% transplantiranih bolesnika doživi prvi KV događaj u prvoj godini nakon TJ, a taj broj raste tijekom daljnjeg praćenja i iznosi 20% nakon 5 godina te 30% nakon 8 godina od TJ.³⁹ Čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj KV događaja nakon TJ su: dob, šećerna bolest ili intolerancija glukoze, hipertenzija, bubrežna insuficijencija (GF<60 ml/min), vrijednosti troponina I >0,07 ng/ml prije TJ te ranije preboljeli kardiovaskularni događaj.³⁹

Kronična bubrežna bolest

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedna je od najčešćih komplikacija nakon transplantacije jetre. Njezina 5-godišnja kumulativna incidencija iznosi 18 – 22%.⁴³ Završni stadiji kronične bubrežne bolesti (stadiji 4 i 5) nakon TJ povezani su s visokim rizikom smrtnosti.^{43,44} U razvoj KBB uključeni su multipli čimbenici koji sugeriraju složenost i multifaktorijalnost patogeneze, a uključuju stanje bubrežne funkcije prije transplantacije, komorbiditete prije i nakon transplantacije (arterijsku hipertenziju, šećernu bolest, infekcije virusom hepatitisa C ili B), perioperativne incidente, razvoj akutnoga bubrežnog zatajenja nakon transplantacije te osobito imunosupresivne lijekove – kalcijneurinske inhibitore.⁴⁵ Kalcijneurinski inhibitori, ciklosporin i takrolimus, imaju centralnu ulogu u razvoju bubrežne bolesti nakon transplantacije, zbog svoje nefrotoksičnosti koju ostvaruju direktnim učinkom, ali i povećanjem rizika za razvitak metaboličkih komplikacija (Tablica 1). U ranoj fazi nakon transplantacije često se javlja akutna CNI nefrotoksičnost zbog vazokonstriktornog učinka CNI na bubrežne arteriole, koja dovodi do smanjenja glomerularne filtracije. Uz smanjenje doze CNI ili promjenu terapije, takvo stanje najčešće je reverzibilno. Međutim, ako se ne prepozna i zbrine, dovodi do kroničnih i ireverzibilnih tubulointersticijskih promjena u bubregu. Kronična bubrežna bolest zbog nefrotoksičnosti CNI većinom je asimptomatska i očituje se progresivnim pogoršanjem bubrežnih funkcionalnih testova uz blagu proteinuriju.^{46,47}

U slučaju razvitka akutne ili kronične bubrežne bolesti potrebno je pacijenta usmjeriti u transplantacijski centar kako bi se utvrdila etiologija te prilagodila doza ili izvršila promjena imunosupresivnih lijekova. Za smanjenje razvoja ili progresije KBB nakon transplantacije jetre preporučuje se adekvatna rehidracija, optimizacija imunosupresivne terapije, adekvatna kontrola krvnog tlaka i šećerne bolesti te izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova i kontrastnih sredstava.⁴⁷ U početnim stadijima kroničnoga bubrežnog zatajenja

blokatori kalcijevih kanala i ACE inhibitori imaju nefroprotektivan učinak.^{45,47} Svakako bi trebalo izbjegavati istovremeno propisivanje CNI s ostalim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima (aminoglikozidi, NSAR, amfotericin B, kolhicin itd.) ili lijekovima koji mogu podizati serumsku razinu kalija (spironolakton).

Hiperuricemija i giht

Hiperuricemija se javlja u 14 – 47% pacijenata nakon TJ, uglavnom u onih s pridruženom bubrežnom bolesti.⁴⁸ Glavni faktori rizika za nastanak su viša životna dob, muški spol, debljina, šećerna bolest, bolest bubrega, hipertenzija te primjena CNI (ciklosporina i takrolimusa).^{48,49} Hiperuricemija je najvažniji faktor rizika za razvitak gihta, koji se javlja u 13% transplantiranih pacijenata.⁵⁰ Liječenje se provodi prema istim principima kao i za opću populaciju te uključuje dijetu s niskim udjelom purina, smanjen unos alkohola (osobito piva), gubitak na tjelesnoj težini, izbjegavanje diuretika, regulaciju hipertenzije te sniženje serumske razine urata alopurinolom u sklopu prevencije budućih napadaja. Primjena alopurinola je sigurnija kod pacijenata liječenih MMF-om u odnosu na liječenje AzA-om, zbog učestalije pojave interakcije lijekova i razvoja gastrointestinalnih i mijelosupresivnih komplikacija. Kod akutnog napadaja gihta moguća je primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova, kolhicina i glukokortikoida, no uz povećan oprez.⁵⁰

Osteoporoza

Rizik osteoporotičnih fraktura povećan je prije transplantacije osobito u osoba s prekomjernom konzumacijom alkohola, pušenjem, neadekvatnom prehranom i kolestatskim bolestima jetre.⁵¹ U prvih 3 – 6 mjeseci nakon TJ dolazi do značajnog gubitka gustoće kostiju, prvenstveno zbog primjene glukokortikoida i CNI, nakon čega obično nakon prve godine uslijedi povratak na vrijednosti prije transplantacije. U dugoročnom praćenju nakon transplantacije osteoporoza je česta komplikacija i zahvaća više od trećine pacijenata (37%).⁵² Pacijente s povišenim rizikom za razvoj osteoporotičnih fraktura potrebno je identificirati probirom koji uključuje denzitometriju, serumske razine kalcija, fosfora te 25-hidroksivitamin D. Liječenje se provodi kao i u netransplantiranih pacijenata te uključuje promjenu životnog stila: prestanak pušenja, povećanje fizičke aktivnosti, poboljšanje prehranbenih navika, uz dnevni unos 1500 mg kalcija i 800 IU vitamina D, uz moguću primjenu oralnih bifosfonata.⁵²

Psihološki aspekti skrbi za pacijenta s transplantiranom jetrom

Pacijenti s transplantiranom jetrom izloženi su značajnim tjelesnim i psihološkim stresogenim čimbeni-

TABLICA 3. NAJČEŠĆE NEOPLAZME NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE I NJIHOVI FAKTORI RIZIKA
 TABLE 3. MOST COMMON NEOPLASMS AFTER LIVER TRANSPLANT AND THEIR RISK FACTORS

Tip neoplazme / Type of neoplasm	Incidencija / Incidence	Faktori rizika / Risk factors	Reference / References
Tumori kože (nemelanomski) / Skin cancer (non-melanoma)	0,9 – 3,2%	izlaganje suncu, tip kože, dob >40 godina, muški spol, akoholna ciroza / sun exposure, skin type, age >40 y.o., male, alcoholic liver disease	61,67
PTLD	0,9 – 2,6%	EBV infekcija, dob>50 godina, HCV ili alkoholna ciroza / EBV infection, age >50 y.o., HCV or alcoholic liver disease	61,62,67
Glava, vrat i pluća / Head and neck, lung	0,1 – 2%	pušenje, alkoholna ciroza / smoking, alcoholic liver disease	61,66,67
Kolorektalni karcinom / Colorectal carcinoma	do 0,6%	upalna bolest crijeva, PSC / inflammatory bowel disease, PSC	61,62

PTLD – post-transplantacijska limfoproliferativna bolest / post-transplant lymphoproliferative disease

cima, uključujući životno ugrožavajuću bolest jetre, transplantacijski kirurški zahvat, skrb u jedinici intenzivnog liječenja, bol, doživotno liječenje imunosupresivnim lijekovima, što ih sve čini osjetljivima za nastanak poremećaja psihičkog zdravlja. Iako je kvaliteta života pacijenata nakon TJ nedvojbeno veća u odnosu na vrijeme prije TJ, posebno u domeni tjelesnog zdravlja, seksualnog funkcioniranja, dnevnih aktivnosti te socijalnog funkcioniranja, za dio pacijenata ona ipak ostaje niža u odnosu na opću populaciju i to prvenstveno u domeni psihičkog zdravlja.^{53,54} Čimbenici povezani s prisutnošću psiholoških problema nakon TJ uključuju postojanje psihičke bolesti prije TJ, nedovoljnu obiteljsku i socijalnu podršku, virusni hepatitis (hepatitis C), alkoholnu bolest jetre te nuspojave imunosupresivnih lijekova.^{55,56} Kod 22 – 33% pacijenata nakon TJ prisutan je neki oblik poremećaja raspoloženja, od kojih najčešće anksioznost (28,7%), depresija (16,5%) te posttraumatski stresni poremećaj (1 – 16%).^{55–57} Također je u oko 20% pacijenata nakon TJ prisutno problematično i štetno pijeње alkohola.⁵⁸ Prisutnost navedenih stanja rezultira smanjenom kvalitetom života pacijenata, ali i slabijom adherentnosti u pogledu uzimanja lijekova, što povećava rizik za nastanak komplikacija i odbacivanje presatka.⁵⁷ Intervencija usmjerena na zbrinjavanje problema mentalnog zdravlja na razini primarne zaštite uključuje pravodobno prepoznavanje ovih stanja, savjetovanje, osiguravanje adekvatne psihosocijalne podrške, poticanje tjelesne aktivnosti i povratka na posao te farmakoterapijsko liječenje.⁵⁹ Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina predstavljaju sigurne i učinkovite lijekove u ovoj skupini pacijenata, pri čemu je citalopram lijek izbora s obzirom na njegov minimalan inhibicijski učinak na citokrom P-450 sustav, uslijed čega ne dovodi do porasta razine CNI (ciklosporina i takrolimusa).³³ Mirtazapin se također može smatrati sigurnim u liječenju, dok se inhibitori monoamino oksidaze ne preporučuju.³¹ S obzirom na trajni teret imunosupresivnog liječenja također je važna kontinuirana podrška

u zbrinjavanju nuspojava liječenja kao dio rutinske skrbi za pacijente nakon TJ.⁵⁵

Maligne bolesti

Produžena izloženost imunosupresivnim lijekovima povezana je s povećanom incidencijom neoplazmi. Petnaestogodišnja kumulativna incidencija nakon transplantacije jetre iznosi 34,7%, što je značajno više u odnosu na netransplantiranu populaciju (8,9%).⁶⁰ Najčešći malignomi su nemelanomski kožni tumori, poslijetransplantacijska limfoproliferativna bolest (engl. *post-transplant lymphoproliferative disease*, PTLD), tumori vrata i pluća te kolorektalni karcinom^{61,62} (Tablica 3). Kožni karcinomi (bazocelularni i planocelularni) čine 50% svih malignoma nakon transplantacije, pri čemu je pojavnost planocelularnog karcinoma 100 puta veća u nego u općoj populaciji.^{63,64} Na drugom se mjestu nalazi PTLD koji predstavlja heterogenu skupinu bolesti koju karakterizira pojačana B stanična proliferacija u T stanično suprimiranih pacijenata uslijed imunosupresije. Incidencija PTLD-a u odraslih iznosi 0,9 – 2,6%, dok u pedijatrijskoj populaciji transplantiranih pacijenata doseže čak do 10%. Razvoj PTLD-a najčešće se povezuje s reaktivacijom Epstein-Barr virusne infekcije, određenim tipovima imunosupresije i virusom hepatitisa C. Kod pacijenata koji se prezentiraju B simptomima (vrućicom, noćnim znojenjem, gubitkom na tjelesnoj težini), limfadenopatijom i citopenijama potrebno je posumnjati na razvoj PTLD-a.^{61,65}

Bolesnici s prethodnom prekomjernom konzumacijom alkohola i pušenjem imaju povećani rizik od tumora glave, vrata i pluća^{61,66,67}, dok bolesnici transplantirani zbog primarnoga sklerozirajućeg kolangitisa (PSC) i s upalnom bolesti crijeva imaju povećani rizik od kolorektalnog karcinoma⁶¹ (Tablica 3). *De novo* neoplazme jedan su od najčešćih uzroka kasnog mortaliteta transplantiranih osoba.¹²

Postupci prevencije malignih bolesti nakon transplantacije jetre uključuju primjenu najmanje učinko-

TABLICA 4. POSTUPCI PREVENCIJE I PROBIRA NA MALIGNNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE
TABLE 4. PREVENTION AND SCREENING METHODS FOR MALIGNANCIES AFTER LIVER TRANSPLANT

Postupci prevencije / Preventive procedures	
<ul style="list-style-type: none"> • minimalna doza imunosupresivne terapije / minimization of immunosuppressive therapy • izbjegavanje izlaganja suncu / sun exposure avoidance • tretman premalignih promjena na koži / treatment of premalignant skin lesions • nepušenje / non-smoking 	
Postupci probira / Screening tests (61,69)	
jedanput godišnje / annually	2 – 5 godina / years
<ul style="list-style-type: none"> • dermatološki pregled / dermatological examination • ginekološki pregled i Papa test / gynecological examination and pap test • urološki pregled i PSA / urological examination and PSA • stolica na okultno krvarenje / fecal occult blood test • rendgen / CT prsnog koša (pušači, pacijenti s alkoholnom cirozom prije TJ) / chest X-ray / CT (smokers, alcoholic liver disease patients before liver transplant) • orofaringoskopski pregled (pušači, pacijenti s alkoholnom cirozom prije TJ) / oropharyngoscopy (smokers, alcoholic liver disease patients before liver transplant) • UZV/CT abdomena / abdomen US/CT • kolonoskopija s biopsijama (pacijenti transplanirani zbog PSC-a i s upalnim bolestima crijeva) / colonoscopy with biopsy (PSC patients before liver transplant, IBD patients) 	<ul style="list-style-type: none"> • mamografija / mammography • kolonoskopija / colonoscopy

vite doze imunosupresije koja sprječava odbacivanje presatka, izbjegavanje prekomjernog izlaganja suncu, liječenje premalignih promjena na koži (npr. aktinička keratoza) te izbjegavanje izlaganja poznatim karcinogenima poput onih sadržanih u cigaretnom dimu.

Protokoli probira za maligne bolesti značajno variraju i nisu validirani na transplantiranoj populaciji, no svima je cilj rano otkivanje malignih promjena, čime se povećavaju mogućnosti daljnjeg liječenja i bolje prognoze.^{68,69} Neke od preporučenih strategija uključuju godišnji dermatološki pregled, ginekološki pregled s Papa testom, testiranje stolice na okultno krvarenje, pregled prostate i određivanje prostate specifičnog antigena te rendgen ili CT prsnog koša ili orofaringoskopski pregled kod osoba s povećanim rizikom

od karcinoma pluća odnosno grla (pušača ili transplantiranih zbog alkoholne ciroze), ultrazvuk ili CT abdomena te mamografiju i kolonoskopiju prema smjernicama za opću populaciju. Iznimka su pacijenti s PSC-om i upalnim bolestima crijeva kod kojih su potrebni godišnji kolonoskopski pregledi s biopsijama zbog povišenog rizika od kolorektalnog karcinoma (Tablica 4).

Liječenje maligne bolesti nakon transplantacije jetre jednako je liječenju kod imunokompetentnog pacijenta u domeni kirurgije, kemoterapije i radioterapije. Glavna razlika sadržana je u potrebi modifikacije i/ili minimalizacije imunosupresivne terapije kod transplantiranih osoba, osobito kod tumora koji su osjetljivi na imunosupresiju poput PTLD-a. Zbog antiangiogenetskog učinka u inhibiciji rasta tumora i direktnog učinka na tumorske stanice, mTOR inhibitori sve više se primjenjuju u liječenju bolesnika s neoplazmama nakon transplantacije jetre.⁷⁰

Rasprava

Suvremena skrb za bolesnike u obiteljskoj medicini podrazumijeva prije svega trajnu i sveobuhvatnu skrb za bolesnike s kroničnim bolestima, uključujući bolesnike nakon transplantacije jetre. Nakon inicijalnoga kirurškog liječenja i intenzivnog praćenja bolesnika od strane transplantacijskog tima tijekom prve godine nakon transplantacije nastupa razdoblje postupne tranzicije skrbi u kojoj uloga obiteljskog liječnika postaje sve značajnija, uz povremene procjene specijalista u transplantacijskim centrima. U navedenom procesu iznimno je važna dobra komunikacija između liječnika specijalista u transplantacijskim centrima i obiteljskih liječnika kao i osposobljenost obiteljskih liječnika za zbrinjavanje najčešćih dugoročnih komplikacija nakon transplantacije jetre koji osiguravaju uspješnu podjelu skrbi.¹³

Dugoročna skrb za bolesnike nakon TJ u obiteljskoj medicini podrazumijeva praćenje nuspojava i interakcija imunosupresivnih lijekova, praćenje funkcije transplantirane jetre, pravodobno prepoznavanje i zbrinjavanje stanja koja predstavljaju kasne komplikacije nakon TJ, u prvom redu metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti, kronične bubrežne bolesti i malignih bolesti te očuvanje kvalitete života bolesnika.^{33,58} Prva procjena bolesnika nakon TJ u skrbi obiteljskog liječnika trebala bi uključivati podatak o indikaciji za transplantaciju jetre (procjena rizika za reaktivaciju osnovne bolesti i zatajavanje presatka), poznavanje CMV i EBV statusa primatelja i donora (rizik oportunističke CMV infekcije najveći je kod CMV pozitivnog donora i CMV negativnog primatelja, kao i rizik nastanka poslijetransplantacijske limfoproliferativne bolesti (PTLD) kod EBV pozitivnog donora i EBV negativnog primatelja), podatak o uspješnosti prijašnjih transplantacija (o ranijem odbacivanju

presatka), dosadašnjim infektivnim komplikacijama (oportunističkim i drugim ozbiljnim infekcijama), pridruženim kroničnim bolestima te vrsti i dozi imunosupresivnih i drugih lijekova koje bolesnik primjenjuje, uključujući podnošenje navedenih lijekova te adherentnosti na propisano liječenje.³¹ S obzirom na usku terapijsku širinu i veliki rizik interakcija imunosupresivnih lijekova, prije uvođenja bilo kojega novog lijeka obiteljski liječnik bi trebao provjeriti rizik od interakcija navedenog lijeka s imunosupresivnim lijekovima koje bolesnik uzima.⁵⁸ U procjeni funkcije transplantirane jetre potrebno je redovito praćenje vrijednosti transaminaza, bilirubina, alkalne fosfataze i INR-a te CD UZV transplantirane jetre.³¹ Također je uslijed nefrotoksičnog učinka imunosupresivnih lijekova, posebice takrolimusa i ciklosporina kao najčešće primjenjivanih imunosupresivnih lijekova, potrebno nadzirati bubrežnu funkciju praćenjem vrijednosti ureje, kreatinina i elektrolita u krvi te procjenom vrijednosti glomerularne filtracije (eGFR).^{19,31} U procjeni metaboličkih poremećaja i rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti potrebno je praćenje vrijednosti glukoze, lipida i urata u krvi, uz redovito bilježenje vrijednosti arterijskog tlaka; intervencije uključuju savjetovanje o zdravim životnim navikama: prestanku pušenja, regulaciji tjelesne težine, povećanju tjelesne aktivnosti, primjerenim prehranbenim navikama te medikamentozno liječenje.^{19,31,58} Najčešće korišteni antidiabetici koji se mogu sigurno primijeniti kod bolesnika nakon TJ su DPP-4 inhibitori, pioglitazon i inzulin, dok se metformin može primjenjivati uz oprez i praćenje bubrežne funkcije.^{20,23,25} Antihipertenzivi prvog izbora su dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala amlodipin i nifedipin, od beta-blokatora prednost treba dati bisoprololu i nebivololu, a ACEi ili ARB imaju povoljan učinak kod bolesnika sa ŠB ili kongestivnim srčanim zatajivanjem, ali se ne preporučuju u liječenju tijekom prve godine nakon TJ.^{12,35} Od statina prednost treba dati pravastatinu i fluvastatinu te rosuvastatinu, pri čemu se preporučuje započinjanje liječenja niskim dozama uz postupno titiranje doze lijeka.^{29–31} U slučaju da navedeni temeljni postupci ne dovedu do željenog učinka, u obzir dolazi konzultacija s transplantacijskim centrom radi procjene o mogućnostima modifikacije imunosupresivnog i drugog liječenja. Iako je kvaliteta života pacijenata nakon TJ nedvojbeno veća u odnosu na vrijeme prije TJ, za dio pacijenata ona ipak ostaje niža u odnosu na opću populaciju i to prvenstveno u domeni psihološkog zdravlja.^{53,54} U tom je smislu prepoznavanje depresije i problematičnog ili štetnog pijenja alkohola kod bolesnika nakon TJ trajna briga obiteljskih liječnika.⁵⁸

Zaključak

Aktualni rastući trend transplantiranih bolesnika kao i sve dužeg preživljenja nakon transplantacije jetre

navedenoj populaciji nameće teret kroničnih komplikacija, stoga se u budućnosti može očekivati proporcionalni porast razvoja metaboličkih komplikacija, kronične bubrežne bolesti i kardiovaskularnih bolesti te malignoma.

Prevenција, prepoznavanje i zbrinjavanje komplikacija i komorbiditeta nakon transplantacije jetre ključni su za poboljšanje dugoročnih ishoda. Kako bi se navedeno ostvarilo, nužna je bliska suradnja obiteljskih liječnika i specijalista u transplantacijskim centrima. Transplantirani pacijenti zahtijevaju kontinuiranu skrb i nadzor koji uključuju redovite procjene razvoja komplikacija, što smanjuje mortalitet i poboljšava dugoročno preživljenje pacijenata.

LITERATURA

1. www.irodat.org. Pristupljeno 3. kolovoza 2019.
2. Malat G, Culkin C. The ABCs of Immunosuppression: A Primer for Primary Care Physicians. *Med Clin North Am* 2016;100:505–18.
3. O'Grady JG1, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D; UK and Ireland Liver Transplant Study Group. Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin (TMC) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years. *Am J Transplant* 2007;7:137–41.
4. Haddad EM, McAlistar VC, Renouf E, Malthaner R, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *CochraneDatabase Syst Rev* 2006;(4):CD005161.
5. O'Grady JG1, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A; UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified cyclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1119–25.
6. Adam R, Karam V, Delvart V i sur. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015;15:1267–82.
7. Finn RS. Current and future treatment strategies for patients with advanced hepatocellular carcinoma: role of mTOR inhibition. *Liver cancer* 2012;1:247–56.
8. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53:199–206.
9. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:461–6.
10. Anastacio LR, Ferreira LG, Ribeiro Hde S, Liboredo JC, Lima AS, Correia MI. Metabolic syndrome after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *Nutrition* 2011;27:931–7.
11. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998;4(4):285–96.
12. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR i sur. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation* 2017;101(2):1–56.

13. Issa DH, Alkhoury N. Long-term management of liver transplant recipients: A review for the internist. *Cleve Clin J Med* 2015;82:361–72.
14. Saab S, Wiese C, Ibrahim AB *i sur.* Employment and quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2007;13:1330–8.
15. Painter P, Krasnoff J, Paul SM, Ascher NL. Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001;7:213–9.
16. Neal DA, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl* 2001;7:533–539.
17. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC *i sur.* Long-term management of liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009;9:1988–2003.
18. Cassiman D, Roelants M, Vandendriessche G *i sur.* Orlistat treatment is safe in overweight and obese liver transplant recipients: a prospective open label trial. *Transpl Int* 2006;19:1000–15.
19. Cheung A, Levitsky J. Follow-up of the post-liver transplantation patient. A primer for the practising gastroenterologist. *Clin Liver Dis* 2017;21:793–813.
20. Peláez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther* 2018;9:521–43.
21. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev* 2016;37:37–61.
22. Han E, Kim MS, Kim YS, Kang ES. Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus. *Metabolism* 2016;65:1559–69.
23. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:172–88.
24. Boerner BP, Shivaswamy V, Wolatz E, Larsen J. Post-transplant diabetes: diagnosis and management. *Minerva Endocrinol* 2018;43:198–211.
25. Pérez-Sáez MJ, Marín-Casino M, Pascual J. Treating post-transplantation diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16:1435–48.
26. Bianchi G, Marchesini G, Marzocchi R, Pinna AD, Zoli M. Metabolic syndrome in liver transplantation: relation to etiology and immunosuppression. *Liver Transpl* 2008;14:1648–54.
27. Holdaas H, Potena L, Saliba F. mTOR inhibitors and dyslipidemia in transplant recipients: a cause for concern? *Transplant Rev (Orlando)* 2015;29:93–102.
28. Martin JE, Cavanaugh TM, Trumbull L *i sur.* Incidence of adverse events with HMG-CoA reductase inhibitors in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2008;22:113–9.
29. Catapano AL, Graham I, DeBacker G *i sur.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;29:2999–3058.
30. Page RL 2nd, Miler GG, Lindenfeld J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part IV: drug-drug interactions. *Circulation* 2005;111:230–9.
31. Wong CJ, Pagalilauan G. Primary care of the solid organ recipients. *Med Clin N Am* 2015;99:1075–103.
32. Shaw SM, Chaggar P, Ritchie J *i sur.* The efficacy and tolerability of ezetimibe in cardiac transplant recipients taking cyclosporin. *Transplantation* 2009;87:771–5.
33. Singh S, Watt KD. Long-term medical management of the liver transplant recipient: what the primary care physician needs to know. *Mayo Clin Proc* 2012;87:779–90.
34. Di Stefano C, Vanni E, Mirabella S *i sur.* Risk factors for arterial hypertension after liver transplantation. *J Am Soc Hypertens* 2018;12:220–9.
35. Najeed SA, Saghier S, Hein B *i sur.* Management of hypertension in liver transplant patients. *Int J Cardiol* 2011;152:4–6.
36. Gojowy D, Adamczak M, Dudzicz S, Gazda M, Karkoszka H, Wiecek A. High Frequency of Arterial Hypertension in Patients After Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2016;48:1721–4.
37. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE *i sur.* Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1248–60.
38. Galioto A, Semplicini A, Zanusi G *i sur.* Nifedipine versus carvedilol in the treatment of de novo arterial hypertension after liver transplantation: results of a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2008;14:1020–8.
39. Fussner LA, Heimbach JK, Fan C *i sur.* Cardiovascular Disease After Liver Transplantation: When, What, and Who Is at Risk. *Liver Transpl* 2015;21:889–96.
40. Schoeing W, Neidel N, Buescher N *i sur.* Cardiovascular risk and events after liver transplantation. Experiences from 313 consecutive transplants with a follow-up of 20 years. *Clin Transplant* 2015;29:343–50.
41. Sanchez-Torrijos Y, Ampuero J, Romero-Gómez M. Cardiovascular assessment in liver transplant for non-alcoholic steatohepatitis patients: What we do, what we should do. *World J Hepatol* 2017;9:697–703.
42. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol* 2011;54:810–22.
43. Ojo AO, Held PJ, Port FK *i sur.* Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931–40.
44. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK *i sur.* Impact of MELD-Based Allocation on End-Stage Renal Disease After Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(11):2372–8.
45. Guitard J, Ribes D, Kamar N *i sur.* Predictive factors for chronic renal failure one year after orthotopic liver transplantation. *Ren Fail* 2006;28:419–25.
46. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perloth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984;311:699–705.
47. Pham PT, Pham PC, Wilkinson AH. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2009;14:231–9.
48. Longenecker JC, Waheed S, Bandak G *i sur.* Hyperuricemia after orthotopic liver transplantation: divergent associations with progression of renal disease, incident end-stage renal disease, and mortality. *BMC Nephrol* 2017;18:103.
49. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3136–41.
50. Sullivan PM, William A, Tichy EM. Hyperuricemia and gout in solid-organ transplant: update in pharmacological management. *Prog Transplant* 2015;25:263–70.
51. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46(4):1198–1207.

52. Chauhan V, Ranganna KM, Chauhan N, Vaid M, Kelepouris E. Bone disease in organ transplant patients: pathogenesis and management. *Postgrad Med* 2012;124(3):80–90.
53. Bravata DM, Olkin I, Barnato AE, Keeffe EB, Owens DK. Health-related quality of life after liver transplantation: a meta-analysis. *Liver Transpl Surg* 1999;5(4):318–31.
54. Nickel R, Wunsch A, Egle UT i sur. The relevance of anxiety, depression and coping in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:63–71.
55. Annema C, Roodbol PF, Stewart RE, Porte RJ, Ranchor AV. Prevalence of psychological problems and associated transplant-related variables at different time periods after liver transplantation. *Liver Transplant* 2015;21:524–38.
56. Dawydow DS, Lease ED, Reyes JD. Posttraumatic stress disorder in organ transplant recipients: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37(5):387–98.
57. Rothenhausler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP i sur. Psychiatric and psychosocial outcome of orthotopic liver transplantation. *Psychother Psychosom* 2002;71:285–97.
58. Sohn AJ, Jeon H, Ahn J. Primary care of the liver transplant recipient. *Prim Care Clin Office Pract* 2011;38:499–514.
59. McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC i sur. Long-term management of liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant* 2009;9:1988–2003.
60. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B i sur. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int* 2013;26:999–1006.
61. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010;30:1247–58.
62. Yao FY, Gautam M, Palese C i sur. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant* 2006;20:617–23.
63. Jiménez-Romero C, Manrique Municio A, Marqués Medina E i sur. Incidence of de novo nonmelanoma skin tumors after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Transplant Proc* 2006;38(8):2505–7.
64. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348(17):1681–91.
65. Aucejo F, Rofaiel G, Miller C. Who is at risk for post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after liver transplantation? *J Hepatol* 2006;44(1):19–23.
66. Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1172–81.
67. Jimenez C, Rodriguez D, Marques E i sur. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2002;34:297–8.
68. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(Supp. 2):S87–S100.
69. Herrero JI, Alegre F, Quiroga J i sur. Usefulness of a program of neoplasia surveillance in liver transplantation. A preliminary report. *Clin Transplant* 2009;23:532–6.
70. Geissler EK, Schlitt HJ, Thomas G. mTOR, cancer and transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(11):2212–8.