

33. Ramos-Casals M, Díaz-Lagares C, Khamashta MA. Rituximab and lupus: Good in real life, bad in controlled trials. *Arthritis Care Res* 2009; 61:1281–1282.
34. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE *i sur.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31.
35. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido MT, Medrano AS *i sur.* Long-term outcomes—mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3939–48.
36. Austin HA III, Illei GG, Braun MJ *i sur.* Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901–11.
37. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM *i sur.* Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152–60.
38. Tse KC, Li FK, Tang S *i sur.* Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005;14:947–52.
39. Kanda H, Kubo K, Tateishi S *i sur.* Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005;14:288–92.
40. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G Jr *i sur.* Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61: 830–9.
41. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI *i sur.* Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15(9):577–83.
42. Okano K, Yumura W, Nitta K *i sur.* Analysis of lupus activity in end-stage renal disease treated by hemodialysis. *Intern Med* 2001;40:598–602.
43. Ribeiro FM, Leite MA, Velarde GC *i sur.* Activity of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease patients: study in a Brazilian cohort. *Am J Nephrol* 2005;25:596–603.
44. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC *i sur.* The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3623–30.

TRANSPLANTACIJA BUBREGA U BOLESNIKA S LUPUSNIM NEFRITISOM

RENAL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS

LEA KATALINIĆ, EMMA ELIASSON, LJUBICA BUBIĆ-FILIPI, PETAR KES,
BRANIMIR ANIĆ, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ*

Deskriptori: Lupusni nefritis – komplikacije, kirurgija; Kronično zatajenje bubrega – etiologija, kirurgija; Sustavni eritemski lupus – komplikacije; Transplantacija bubrega – komplikacije, imunologija; Odbacivanje presatka – etiologija; Tromboza – etiologija; Ishod liječenja; Stopa preživljenja

Sažetak. Zahvaćanje bubrega teška je komplikacija sistemskog eritemskog lupusa, praćena visokim poboljšanjem i smrtnošću. Do razvoja lupusnog nefritisa dolazi u do 60% oboljelih, a unatoč primjeni novih i potentnijih terapijskih protokola u 5 do 22% ove specifične populacije razvije se završni stadij kronične bubrežne bolesti unutar 15 godina od postavljanja dijagnoze. Kako je SLE ponajprije vezan uz mlađu životnu dob, izuzetno je važno odabrati optimalan modalitet nadomještanja bubrežne funkcije. Brojne su studije provedene ne bi li se odgovorilo na kontroverzna pitanja vezana uz ovu specifičnu populaciju. Veća sklonost infekcijama, rizik od povratka osnovne bolesti u presađak, nedefinirani kriteriji praćenja aktivnosti bolesti nakon transplantacije te veća učestalost epizoda odbacivanja i trombotskih događaja rizični su čimbenici zbog kojih se ovoj skupini dugo vremena onemogućavalo liječenje transplantacijom. Rezultati studija nedvojbeno pokazuju da je dugoročno preživljenje podjednako u liječenih hemodijalizom i peritonealnom dijalizom, no transplantacija bubrega nametnula se kao mnogo bolja metoda koja omogućava dulje preživljenje i veću kvalitetu života, umanjujući istodobno aktivnost samog SLE-a. Iako postoje brojna neistražena i neodgovorena pitanja vezana uz zbrinjavanje ove imunosno vrlo osjetljive i zahtjevne skupine bolesnika, pažljiva skrb prije i nakon transplantacije te uska suradnja nefrologa i imunologa omogućavaju dobar ishod uz znatno povećanje kvalitete života.

Descriptors: Lupus nephritis – complications, surgery; Kidney failure, chronic – etiology, surgery; Lupus erythematosus, systemic – complications; Kidney transplantation – adverse effects, immunology; Graft rejection – etiology; Thrombosis – etiology; Treatment outcome; Survival rate

Summary. Lupus nephritis (LN) is a severe complication of systemic lupus erythematosus (SLE), associated with high morbidity and mortality. Up to 60% of SLE patients develop LN, and despite novel and potent therapeutic regimens, 5 to 22% develop end-stage renal disease within 15 years of diagnosis. While LN primarily affects younger individuals, it is important to choose optimal method of renal replacement therapy for those who develop end-stage renal disease. Numerous studies were carried out trying to solve problems of treatment of patients with LN. Increased risk of infections, disease recurrence in renal allograft, undefined criteria for follow-up of disease activity after transplantation, as well as higher inci-

* **Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Lea Katalinić, dr. med.; Emma Eliason, cand. med.; prim. Ljubica Bubi Filipi, dr. med.; prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.; prof. dr. sc. Nikolina Bašić-Jukić, dr. med.), **Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. N. Bašić-Jukić, Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, Zagreb, e-mail: nina_basic@net.hr

Primljeno 8. lipnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.

dence of rejection episodes and thrombotic events are well known risks which have postponed and restricted access to transplantation for patients with LN for long-time. However, numerous studies have demonstrated similar long-term survival in patients treated with haemodialysis or peritoneal dialysis, with clear superiority of renal transplantation regarding the prolonged survival and better quality of life for SLE patients. Many questions are still waiting for answers. Close cooperation between nephrologists and immunologists provides the best treatment for SLE patients with end-stage renal disease.

Liječ Vjesn 2014;136:219–223

Sustavni eritemski lupus (SLE) kronična je multisistem-ska autoimunosna odnosno upalna reumatska bolest obilježena burnom autoimunskom reakcijom T i B-limfocita, zaslužnom za stvaranje široke i heterogene grupe autoantitijela.¹

Zahvaćanje bubrega teška je komplikacija spomenutog procesa, praćena visokim poboljšavanjem i smrtnošću. Do razvoja lupusnog nefritisa (LN) dolazi u do 60% oboljelih od SLE-a, a usprkos sve boljem razumijevanju patofiziološkog procesa i primjeni agresivnoga terapijskog protokola u 5 do 22% ove specifične populacije razvije se završni stadij kronične bubrežne bolesti unutar 15 godina od postavljanja dijagnoze.^{2–5} Kako je SLE ponajprije vezan uz mladu životnu dob, izuzetno je važno odabrati optimalni oblik nadomještanja bubrežne funkcije za svakoga pojedinog bolesnika.^{6,7} Istraživanje Kanga i suradnika iz 2011. godine upozorilo je na dvije važne činjenice – bolesnici liječeni hemodijalizom i peritonealnom dijalizom imali su podjednako petogodišnje i desetogodišnje preživljenje, uz znatno višu stopu zakazivanja tehnike peritonealne dijalize zbog češćih infektivnih komplikacija. Druga, još vrijednija spoznaja jest da se transplantacija bubrega kao treći oblik liječenja kroničnoga bubrežnog zatajenja nametnula kao mnogo bolja metoda. Naime, kumulativna stopa preživljenja bila je znatno viša, a učestalost komplikacija niža u usporedbi s drugim terapijskim opcijama.⁸ Time je napokon napuštena desetljećima stara dogma da bolesnici s LN-om imaju mnogo lošije ishode u usporedbi s drugim skupinama transplantiranih bolesnika pa im se stoga i ne bi trebala nuditi ova terapijska opcija. Danas je prihvaćeno da transplantacija bubrega omogućava dulje preživljenje i veću kvalitetu života, umanjujući istodobno aktivnost samog SLE-a.^{9–11}

Ipak, i dalje postoje brojne nerazjašnjene dileme. Sklonost infekcijama, povratak osnovne bolesti u presadak, akutne i kronične epizode odbacivanja i veća učestalost trombotskih događaja rizični su čimbenici koji naposljetku dovode do zatajavanja funkcije presađenog bubrega u oboljelih od SLE-a.¹² Nadalje, ova skupina transplantiranih bolesnika pokazuje veću stopu srčanožilnih incidenata, koji su i vodeći uzrok smrti u posttransplantacijskom periodu.^{2,13}

Ovim radom donosimo pregled najnovijih spoznaja o transplantaciji kao terapijskoj opciji u liječenju LN-a te raspravljamo o novim mogućnostima u postizanju još boljih ishoda.

Lupusni nefritis – povijesni pregled

Populacija bolesnika s postavljenim dijagnozama lupusnog nefritisa i završnog stadija kronične bubrežne bolesti oduvijek je izazivala prijetnju. Iako su klinička obilježja lupusa opisana još u 1. stoljeću, LN i njegove komplikacije u središte su interesa došli tek početkom 20. stoljeća.¹⁴ 50 godina kasnije, u eri glukokortikoida, postalo je jasno da je zahvaćanje bubrega osnovnim patofiziološkim procesom mnogo češće negoli se mislilo. Iako su učinci glukokortikoida na bubrežnu funkciju isprva izazvali zabrinutost, ovi novi i potentni lijekovi zapravo su doveli do znatnog poboljšanja ishoda.¹⁵ Tijekom slijedećih desetljeća šanse za

preživljenje bolesnika s dijagnozom SLE-a polako su počele rasti – zbog sve češće primjene biopsije bubrega i postavljanja jasnih standarda u dijagnostici, uporabe seroloških markera aktivnosti bolesti i razvoja novih terapijskih protokola, petogodišnja stopa preživljenja porasla je s manje od 50% na 93%.^{16–18}

Ni metode nadomještanja bubrežne funkcije vrlo se dugo nisu smatrale prihvatljivom terapijskom opcijom za ovu osjetljivu populaciju bolesnika. Prva primjena peritonealne dijalize u liječenju LN-a zabilježena je 1964., a godinu dana kasnije prvi je put izvedena transplantacija bubrega. Zanimljivo je da je hemodijaliza kao terapijska opcija razmotrena tek 10 godina kasnije, ponajprije zbog mišljenja da bolesnici s LN-om imaju češće komplikacije i mnogo slabije preživljenje u usporedbi s drugim skupinama bolesnika u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti.^{16,19}

Unatoč tomu što je prva uspješna transplantacija bubrega u bolesnika s LN-om izvedena još 1965. godine, ni ona nije bila smatrana prikladnim terapijskim rješenjem. Prijelomna je bila 1975. godina kada je skupina američkih stručnjaka donijela jasan zaključak da je preživljenje transplantiranih osoba s dijagnozom SLE-a zadovoljavajuće i usporedivo s onim u drugim skupinama transplantiranih.²⁰ Ni to nažalost nije potaknulo liječnike da transplantaciju počnu prihvaćati kao vrijednu terapijsku opciju pa se ona tek krajem 20. stoljeća počela nametati kao zlatni standard u liječenju posljedica LN-a.¹⁶

Transplantacija bubrega u lupusnom nefritisu – preživljenje bolesnika i presadaka

Kada govorimo o preživljenju populacije transplantiranih bolesnika sa SLE-om i o funkciji njihovih presađaka, potrebno je imati na umu nekoliko važnih činjenica. Ova specifična skupina u prosjeku je 20 godina mlađa i ima znatno viši udio žena u usporedbi s drugim skupinama bolesnika u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti. Upravo su iz tog razloga manje opterećeni komorbiditetima, uz izuzetak srčano-žilnih bolesti. Nadalje, zbog specifičnog imunskog profila, veće sklonosti infekcijama i većeg rizika od razvoja trombotskih incidenata ova skupina pokazuje i veći rizik od lošijeg ishoda.^{21–25}

Američki registar transplantiranih objavio je rezultate o uspješnosti transplantacije bubrega u liječenju 10 različitih kongenitalnih i metaboličkih bolesti, među njima i SLE-a. Istraživanjem su obuhvatili 56 pacijenata sa SLE-om – 27 s presatkom živih srodnih te 29 s presatkom kadaveričnih darivatelja. Ovo je istraživanje iznjedrilo nekoliko vrijednih spoznaja. Prva je da su pacijenti s presađcima živih srodnih darivatelja imali znatno više stope preživljenja (80% nakon 2 godine praćenja) nego skupina s umrlim darivateljima (32%). Nadalje, 55% presađaka pokazivalo je zadovoljavajuću funkciju unutar praćenja od 24 mjeseca, rezultat koji je bio usporediv i s posttransplantacijskim ishodima drugih skupina bolesnika. Usprkos tomu čak je 34% bolesnika preminulo u ranom posttransplantacijskom periodu. Ova je studija pokazala da je transplantacija bubrega metoda koja se

može i mora rabiti u liječenju LN-a, ali samo u pažljivo odabranih i liječenih bolesnika.²⁰

Studije koje su uslijedile također su pokazivale usporedive stope preživljenja primatelja i presađaka, ali upitna je njihova vjerodostojnost – provedene su u manjim centrima, na ograničenom broju bolesnika, a usporedba stopa preživljenja provedena je s neadekvatno odabranim kontrolnim skupinama.^{26–30} Svakako treba izdvojiti dva istraživanja koja su za svakog pacijenta sa SLE-om rabila dvije pažljivo odabrane kontrole. Istraživanje Bumgardnera i suradnika uspoređivalo je ishode 32-ju pacijenata sa SLE-om i 64-ju kontrola odabranih prema dobi, anamnestičkim podacima o prisutnosti dijabetesa, vrsti presatka, vremenu transplantacije i broju prethodnih transplantacija. Rezultati su pokazali da nema znatne razlike u jednogodišnjem i petogodišnjem preživljenju presađaka između skupina.³¹ Drugo istraživanje u kojem se rabila metoda slučaj-kontrola bilo je istraživanje Nyberga i suradnika iz 1990. godine. Istraživanje je uspoređivalo ishode 31 pacijenta sa SLE-om sa 62 kontrole usklađene prema dobi, spolu, vrsti presatka i primijenjenoj imunosupresivskoj terapiji. Iako nije bilo značajne razlike u preživljenju primatelja, preživljenje presađaka u ranom posttransplantacijskom periodu (nakon 6 i 12 mjeseci) bilo je značajno lošije u SLE grupi. Ovdje je prvi puta uočena povezanost azatioprina s lošijim ishodom pacijenata sa SLE-om (36% u usporedbi s 82% presađaka uredne funkcije u kontrolnoj skupini usklađenoj prema terapiji). Najviše je presađaka izgubljeno zbog akutnoga vaskularnog odbacivanja, a 6 od 7 ponovnih transplantacija unutar SLE skupine bilo je uspješno. Time je zaključeno da iako bolesnici s dijagnozom SLE-a imaju viši rizik od razvoja odbacivanja, ono može biti uspješno prevladano uporabom potentnijih imunosupresivnih lijekova poput kombinacije ciklosporina i glukokortikoida.³² S druge strane, dok su Sumrani i suradnici pokazali da u eri ciklosporina nema značajne razlike u jednogodišnjem, petogodišnjem i desetogodišnjem ishodu (uspoređivali su SLE skupinu sa skupinama dijabetičke nefropatije, policistične bolesti i »ostalih« uzroka), Lochhead i suradnici došli su do zaključka da je petogodišnje preživljenje presađaka uz uporabu ciklosporina bolje samo u slučaju živoga srodnog darivatelja.^{26,33} Slično je potvrdila i skupina istraživača okupljena oko Chelamcharle uspoređujući ishode dviju posebno ranjivih skupina transplantiranih – SLE skupine i skupine dijabetičke nefropatije. Dok su preživljenje bolesnika i presađaka bili značajno lošiji u SLE skupini s presađcima umrlih darivatelja bubrega, ishodi presađaka sa živih darivatelja bili su značajno bolji od ishoda usporedne skupine.³⁴

Iako je previše kontradiktornih ishoda u navedenim studijama, istraživači se ipak slažu da su ishodi presađaka značajno bolji ako su uzeti sa živih darivatelja. Te su se problematike u svome istraživanju dotakli prethodno spomenuti stručnjaci američkog registra 1975. te Lochhead i suradnici, a potvrdili su je nedavno i Ghafari, Etemadi i Ardalani u svojoj studiji slučaj-kontrola. Ispitujući desetogodišnje ishode presađaka živih (ali ovoga puta nesrodnih) darivatelja u 23 SLE bolesnika i 60 kontrola, pokazali su da među njima nije bilo značajne razlike (zabilježeno je 83%-tno preživljenje u SLE i 85%-tno preživljenje u kontrolnoj skupini).³⁵ Istraživanjem Kanga i suradnika bile su obuhvaćene tri grupe SLE bolesnika – grupa transplantiranih (17 primatelja bubrega živih darivatelja), grupa liječena hemodijalizom (28 pacijenata) te grupa čija je bubrežna funkcija nadomješтана peritonealnom dijalizom (14 pacijenata). Transplantacija bubrega sa živih darivatelja pokazala se mnogo boljom metodom sa značajno manjom stopom

komplikacija u usporedbi s preostala dva modaliteta nadomještanja bubrežne funkcije. Kumulativna stopa preživljenja primatelja pet godina nakon transplantacije iznosila je 85–97%. Usto, zabilježena je iznimno visoka stopa preživljenja presađaka od 89% pet i deset godina nakon transplantacije. Grupa transplantiranih je pokazala također manji broj relapsa osnovne bolesti, što je protumačeno adekvatnom primjenom kombinacije inhibitora kalcineurina i kortikosteroida te znatno manju učestalost infektivnih komplikacija (uz izuzetak blažih virusnih infekcija).⁸ Iako su spomenuta istraživanja pokazala znatan napredak u ishodima transplantacija u populaciji SLE-a uključenjem živih darivatelja, valja spomenuti studiju Bartosha, Finea i Sullivana koja je usprkos odličnom trogodišnjem preživljenju primatelja i presađaka te sličnoj stopi epizoda odbacivanja u usporedbi s kontrolnom skupinom došla do iznenađujuće i još neobjašnjene spoznaje – ponavljane epizode odbacivanja bile su mnogo češće u presađcima živih darivatelja.³⁶ Napredak u preživljenju uočen je i u preemtivno transplantiranih SLE pacijenata. Skupina preemtivno transplantiranih nosila je manji rizik od smrti i pojave odbacivanja presađaka, ali i značajno veću mogućnost dobivanja presađaka živog darivatelja.³⁷ U stručnim se krugovima preemtivna transplantacija bubrega u bolesnika s LN-om povremeno kritizira zbog mogućnosti da se nakon započinjanja nadomještanja bubrežne funkcije oporavi funkcija vlastitih bubrega, što se katkad i susreće kod bolesnika s LN-om koji započnu liječenje dijalizom. Zbog toga dio stručne javnosti predlaže odgodu transplantacije barem 6 mjeseci od početka nadomještanja bubrežne funkcije.

Specifični čimbenici rizika u populaciji transplantiranih s lupusnim nefritisom

Rekurentni lupusni nefritis

Povrat LN-a u presađak, posebice povezanost osnovnoga patofiziološkog procesa i povećane stope gubitka funkcije presađaka, bili su predmet brojnih istraživanja. Prema podacima baze *United Network for Organ Sharing* (UNOS) učestalost povrata LN-a u presađak u periodu između 1987. i 2006. godine iznosila je 2,44%. Zanimljivo je pritom da je u grupi osoba koje su izgubile funkciju svojih presađaka u čak 93% biopsija bio potvrđen povratak osnovne bolesti, što je bilo četiri puta češće negoli u kontrolnoj skupini. Usprkos visokomu relativnom riziku apsolutni rizik od zatajenja funkcije presađaka u konačnici je ipak bio mnogo niži te nije znatnije utjecao na preživljenje primatelja. Multivarijatnom analizom pokazano je da su dob mlađa od 33 godine i ženski spol nosili veći rizik od povratka osnovne bolesti, dok vrste primijenjene indukcijske i imunosupresivne terapije nisu izražavale nikakvu povezanost. Iako se stopa rekurentnog LN-a smanjila nakon zamjene azatioprina mikofenolnom kiselinom, ova se povezanost ipak nije pokazala statistički značajnom.³⁸

S druge strane, švedska studija iz 1992. godine pokazala je stopu povrata od 43%. Pritom je Nyberg kao pokazatelj LN-a rabio dokazanu proliferaciju mezangija i depozita IgM i C3 u uzorku tkiva dobivenom protokolarnom biopsijom u 16 lupusnih pacijenata. Upravo bi nedovoljna specifičnost ovih promjena mogla biti zaslužna za tako visoku stopu povratka osnovne bolesti u presađak.³⁹

Nadalje, još nije postignut konsenzus koliko rekurentni lupus narušava stabilnost funkcije presađenog bubrega. Velika Contrerasova studija iz 2006. pokazala je da je samo 7% presađaka u periodu od 20 godina svoju funkciju izgubilo zbog spomenutog procesa. Koliko se zapravo radi o

malom broju pokazuje činjenica da su epizode akutnog odbacivanja 6 puta češće završavale gubitkom funkcije presađenog bubrega.³⁸ Studije P. I. Burgos i S. Goral pokazale su slično.^{22,40} Ključnim se pokazao patohistološki stupanj rekurentne bolesti – dok su klasa IV i V znatno narušavale bubrežnu funkciju, klasa II nije pokazivala veći utjecaj na presadak.^{22,39,40}

Ovakvi oprečni rezultati odraz su još nedovoljno istražene problematike. Još ne postoji jasna definicija kao ni kriteriji prema kojima bi se postavila dijagnoza povrata LN-a u presadak. Iako se u nizu radova naglašava važnost primjene imunofluorescencije i elektronskog mikroskopa zbog velike sličnosti s promjenama koje se susreću pri kroničnoj disfunkciji presatka, u velikom broju centara ova praksa još nije zaživjela.^{39,41,42} Treće moguće objašnjenje jest da je većina studija provedena u manjim centrima na malenom uzorku, uz izvođenje biopsije samo u jasno postavljenim kliničkim indikacijama.⁴³

Serološki pokazatelji aktivnosti bolesti i razina komplementa

Još jedno u nizu važnih pitanja jest kako ocijeniti aktivnost SLE-a u pacijenta s presađenim bubregom. Primjena imunosupresivne terapije uspješno može prikriti kliničke manifestacije osnovnog procesa, a učestalo rabljeni serološki pokazatelji poput anti-dsDNA antitijela, razine komplementa i razine panel-reaktivnih protutijela (PRA) pokazali su se relativno neuspješnima u pretkazivanju prognoze primatelja i presadaka.⁴¹ Glavni nedostatak uporabe serumske razine komplementa jest činjenica da je 37% oboljelih pripadnika bijele rase nul-mutanta za C4A, stoga se unatoč remisiji SLE-a čini kao da su razine komplementa niske, a autoimunosni proces aktivan. Razina C3-komplementa mnogo je pouzdanija zbog znatno manje sklonosti mutacijama. Pritom je sama dinamika promjene mnogo informativnija od apsolutno izmjenjenih vrijednosti.⁴⁴ Nekoliko je studija pokazalo da stupanj aktivnosti SLE-a prije izvedene transplantacije nije povezan s funkcijom presatka, štoviše, smanjuje se nakon transplantacije.⁴⁵⁻⁴⁷ Nossent i suradnici⁴⁵ prikazali su u svojem istraživanju skupinu od 26 transplantiranih SLE bolesnika. 36% ispitanika imalo je visoke titrove anti-dsDNA antitijela, dok su u 11% nađene niske razine komplementa. Unatoč nalazima samo je kod jednog ispitanika utvrđen povrat bolesti. Zaključeno je da su SLE osobe u završnom stadiju kronične bubrežne bolesti odlični kandidati za liječenje transplantacijom bubrega, da SLE u većini slučajeva nakon zahvata ulazi u remisiju te da je povratak osnovne bolesti u presadak vrlo rijetka pojava.⁴⁵ Ni Roth u svojoj studiji nije uspio utvrditi povezanost između titra antinuklearnih i anti-dsDNA antitijela, razine C3 i C4-komplementa te prisutnosti cirkulirajućih imunokompleksa s ishodom transplantacije i vjerojatnosti pojave manifestnog SLE-a.⁴⁶

Važan uzrok gubitka presatka u ranome posttransplantacijskom periodu jest odbacivanje. Nešto učestaliju pojavu odbacivanja u ovoj je populaciji nemoguće objasniti samo visokim razinama PRA, a rezultati većine studija su sporni. S jedne strane, Cardella je svojom studijom pokazao da je titar PRA povezan s ishodom pacijenta samo ako se u obzir uzmu dob i spol. Titar PRA u vrijeme transplantacije nije utjecao na funkciju presađenog bubrega.⁴⁸ S druge strane, Hariharan i suradnici pokazali su višu stopu odbacivanja u grupi pacijenata s PRA > 20% u usporedbi s grupom PRA < 10%.⁴⁹

Na kraju je nemoguće ne spomenuti studiju Signori Bracata koja je analizirala razinu komplementa, aktivnost bole-

sti i nalaze biopsija izvedenih prije i nakon transplantacije. Ispitanike su pritom podijelili u skupine s niskom i normalnom razinom komplementa. Statistička analiza pokazala je da su ispitanici iz skupine s niskim komplementom češće imali tip IV LN-a i visok indeks aktivnosti SLE-a. Nadalje, u njihovim je presadcima mnogo češće zapažen povrat osnovne bolesti, a perzistentna proteinurija bila je prisutna kod svih ispitanika svrstanih u ovu grupu. U ovoj je skupini gubitak presadaka iznosio 87,5% u usporedbi sa samo 16,6% izgubljenih presadaka u drugoj skupini. Razine komplementa prije samoga transplantacijskog zahvata nisu utjecale na ishod.⁵⁰

Trombotske komplikacije

Trombotske komplikacije imaju važnu ulogu u ranom gubitku presadaka u SLE populaciji, posebice u prisutnosti antifosfolipidnih protutijela (APA). APA su protutijela specifično usmjerena prema anionskim fosfolipidima uključenima u proces koagulacije. Iako *in vitro* produžuju proces zgrušavanja krvi, *in vivo* su povezana s višim rizikom od formacije tromba. Najvažnija antitijela ove skupine jesu lupusni antikoagulans (LAC), antikardiolipinska antitijela (aCL) te antitijela na β_2 -glikoprotein I (anti- β_2 GPI), a dostupnim laboratorijskim testovima mogu se dokazati u 30 do 44% pacijenata sa SLE-om.^{51,52} Nekoliko je studija pokazalo da su osobe pozitivne na prisutnost spomenutih antitijela pod povećanim rizikom od razvitka tromba krvnih žila, uključujući i velike žile presatka. Nadalje, ova je populacija bila mnogo sklonija riziku od perioperativnog krvarenja, katastrofalnoga antifosfolipidnog sindroma zbog izlaganja operativnom stresu te antifosfolipidne nefropatije presatka.^{51,53-56} U radu Canauda i suradnika LAC je okarakteriziran kao glavni čimbenik rizika od razvoja antifosfolipidne nefropatije presatka i trombotskih komplikacija. Prisutnost LAC bila je povezana i s ubrzanom razvitkom kroničnih vaskularnih i tubulointersticijskih lezija presatka u prvoj posttransplantacijskoj godini, što se očitovalo i znatno bržim opadanjem glomerularne filtracije u usporedbi s LAC-negativnim kontrolama. Ovi rezultati upućuju na važnost pobira LAC-pozitivnih osoba unutar skupine bolesnika s anamnestičkim podatkom trombotskih događanja bilo u razdoblju prije ili nakon izvedene transplantacije kako bi se primjenom kombinacije plazmafereze i rituksimaba na vrijeme spriječile za život opasne komplikacije.⁵²

Zaključak

Usprkos napretku u liječenju SLE-a pojavnost završnog stadija bubrežne bolesti u ovoj populaciji u stalnom je porastu. Kako se radi o mlađoj populaciji, izuzetno je važno izabrati najkvalitetniju metodu liječenja za svakoga pojedinog bolesnika. Većina provedenih studija nameće transplantaciju bubrega kao mnogo bolju metodu u usporedbi s hemodijalizom i peritonealnom dijalizom, uz višu stopu preživljenja i nižu stopu komplikacija. Preemptivna transplantacija i uporaba bubrega živih darivatelja dodatno poboljšavaju ishod. Bojazan od ponovne aktivacije osnovnog procesa u presatku opravdana je jer povratak osnovne bolesti u nekim slučajevima može dovesti do gubitka funkcije, no istodobno je relativno rijetka. Iako postoje još brojna neistražena i neodgovorena pitanja vezana uz zbrinjavanje ove imunosno vrlo osjetljive i zahtjevne skupine bolesnika, pažljiva skrb prije i nakon transplantacije te uska suradnja nefrologa i imunologa omogućavaju dobar ishod uz znatno povećanje kvalitete života.

L I T E R A T U R A

1. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis* 2014;2014:321–59.
2. Bertias GK, Boumpas DT. Lupus nephritis – winning a few battles but not the war. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:441–2.
3. Cervera R, Khamashita MA, Font J i sur. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine* 1999;78:167–75.
4. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–24.
5. Mojcić CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996;101:100–7.
6. Farrington K, Rao R, Gilg J i sur. New adult patients starting renal replacement therapy in the UK in 2005. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22 Suppl 7:11–29.
7. Iseki K, Tozawa M, Iseki C i sur. Demographic trend in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971–2000). *Kidney Int* 2002;61:668–75.
8. Kang SH, Chung BH, Choi SR i sur. Comparison of clinical outcomes by different renal replacement therapy in patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2011;26:60–7.
9. Goo YS, Park HC, Choi HY i sur. The evolution of lupus activity among patients with end-stage renal disease secondary to lupus nephritis. *Yonsei Med J* 2004;45:199–206.
10. Broder A, Khattry S, Patel R i sur. Undertreatment of disease activity in systemic lupus erythematosus patients with end stage renal failure is associated with increased all-cause mortality. *J Rheumatol* 2011;38:2382–9.
11. Liang CC, Huang CC, Wang IK i sur. Impact on renal survival on the course and outcome of systemic lupus erythematosus patients treated with chronic peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2009;14:35–42.
12. Therivet E, Anglicheau D, Legendre C. Recent issues concerning renal transplantation in systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:12–4.
13. Moroni G, La Marchesina U, Banfi G i sur. Cardiologic abnormalities in patients with long-term lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1995;43:20–8.
14. Osler W. On the visceral manifestations of the erythema group of skin diseases. *Am J Med Sci* 1904;127:1–23.
15. Muehrcke R, Kark R, Pirani C i sur. Histological and clinical evolution of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 1955;14:371–7.
16. Maroz N, Segal MS. Lupus nephritis and end-stage kidney disease. *Am J Med Sci* 2013;346:319–23.
17. Fiehn C. Early diagnosis and treatment in lupus nephritis: how we can influence the risk for terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006;33:1464–6.
18. Cervera R, Khamashita M, Huges G. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869–74.
19. Jarret M, Santhanam S, Del Greco F. The clinical course of end-stage renal disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1983;143:1353–6.
20. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases: a report from the ASC/NIH renal transplant registry. *JAMA* 1975;232:148–53.
21. Stone JH, Millward CL, Olson JL i sur. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during the cyclosporine era. *Arthritis Rheum* 1998;41:678–86.
22. Goral S, Ynares C, Shappell SB i sur. Recurrent lupus nephritis in renal transplant recipients revisited: it is not rare. *Transplantation* 2003;75:651–6.
23. Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor WM i sur. Antiphospholipid antibodies are a risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation* 1999;68:241–6.
24. Vaidya S, Sellers R, Kimball P i sur. Frequency, potential risk and therapeutic intervention in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome: a multicenter study. *Transplantation* 2000;69:1348–52.
25. Radhakrishnan J, Williams GS, Appel GB i sur. Renal transplantation in anticardiolipin antibody-positive lupus erythematosus patients. *Am J Kidney Dis* 1994;23:286–9.
26. Sumrani N, Miles A, Delaney V i sur. Renal transplantation in cyclosporine-treated patients with end-stage lupus nephropathy. *Transplant Proc* 1992;24:1785–7.
27. Azevedo LS, Romao JE Jr., Malheiros D i sur. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus. A case control study of 45 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2894–8.
28. Grimbert P, Frappier J, Bedrossian J i sur. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Groupe Cooperatif de Transplantation d'île de France. Transplantation* 1998;66:1000–3.
29. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int* 2000;57:2136–43.
30. Moroni G, Tantarini F, Gallelli B i sur. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2005;45:903–11.
31. Bungardner GL, Mauer SM, Payne W i sur. Single-center 1-15-year results of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Transplantation* 1988;46:703–9.
32. Nyberg G, Karlberg I, Svalander C i sur. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus: increased risk of early graft loss. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:307–13.
33. Lochhead KM, Pirsch JD, D'Alessandro AM i sur. Risk factors for renal allograft loss in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1996;49:512–7.
34. Chelamcharla M, Javaid B, Baird BC, Goldfarb-Rumyantsev AS. The outcome of renal transplantation among systemic lupus erythematosus patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3623–30.
35. Ghafari A, Etemadi J, Ardalan MR. Renal transplantation in patients with lupus nephritis: A single-center experience. *Transplant Proc* 2008;40:143–4.
36. Bartosh SM, Fine RN, Sullivan EK. Outcome after transplantation of young patients with systemic lupus erythematosus: a report of the North American pediatric renal transplant cooperative study. *Transplantation* 2001;72:973–8.
37. Naveed A, Nilubol C, Melancon JK, Giralanda R, Johnson L, Javaid B. Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 2011;43:3713–4.
38. Contreras G, Mattiazzi A, Guerra G i sur. Recurrence of Lupus Nephritis after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1200–7.
39. Nyberg G, Blohme I, Persson H, Olausson M, Svalander C. Recurrence of SLE in transplanted kidneys: a follow-up transplant biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1116–23.
40. Burgos PI, Perkins EL, Pons-Estel GJ i sur. Risk factors and impact on recurrent lupus nephritis in transplanted patients with systemic lupus erythematosus: data from a single US institution. *Arthritis Rheum* 2009;60:2757–66.
41. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA i sur. Outcome of renal transplantation in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27:17–26.
42. Weng F, Goral S. Recurrence of lupus nephritis after renal transplantation: if we look for it, will we find it? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:62–3.
43. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:95–8.
44. Howard PF, Hochberg MC, Bias WB i sur. Relationship between C4 null genes, HLA-D region antigens, and genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in Caucasian and black Americans. *Am J Med* 1986;81:187–93.
45. Nossent HC, Swaak TJ, Berden JH i sur. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: patient and graft survival and disease activity. *The Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Ann Intern Med* 1991;11:183–8.
46. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V i sur. Renal transplantation in systemic lupus erythematosus: one center's experience. *Am J Nephrol* 1987;7:367–74.
47. Goss JA, Cole BR, Jendrisak MD i sur. Renal transplantation for systemic lupus erythematosus and recurrent lupus nephritis. A single-center experience and a review of the literature. *Transplantation* 1991;52:805–10.
48. Katznelson S, McClelland J, Cecka JM. Primary disease effects and associations. *Clin Transpl* 1994:403–17.
49. Hariharan S, Schroeder T, Carey M, First MR. Renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Transplant* 1992;6:345–9.
50. Signori Baracat AL, Ribeiro-Alves MA, Alves-Filho G i sur. Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: is complement a good marker for graft survival? *Transplant Proc* 2008;40:746–8.
51. Vaidya S, Gugliuzza K, Daller JA. Efficacy of anticoagulation therapy in end-stage renal disease patients with antiphospholipid antibody syndrome. *Transplantation* 2004;77:1046–9.
52. Canaud G, Bienaime F, Noël LH i sur. Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant* 2010;10:2051–60.
53. Stone JH, Amend WJ, Criswell LA. Antiphospholipid antibody syndrome in renal transplantation: Occurrence of clinical events in 96 consecutive patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis* 1999;34:1040–7.
54. Ducloux D, Pellet E, Fournier V i sur. Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:90–3.
55. Wagenknecht DR, Becker DG, LeFor WM, McIntyre JA. Antiphospholipid antibodies are risk factor for early renal allograft failure. *Transplantation* 1999;68:241–6.
56. Forman JP, Lin J, Pascual M, Denton MD, Talkoff-Rubin N. Significance of anticardiolipin antibodies on short and long term allograft survival and function following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1786–91.