

7. SLOVENSKI NEFROLOŠKI KONGRES

7th Slovenian Congress of Nephrology

11.3. – 14.3.2021

ZBORNİK IZVLEČKOV

Book of abstracts



7. SLOVENSKI NEFROLOŠKI KONGRES

7th Slovenian Congress of Nephrology

11.3. – 14.3.2021

ZBORNİK IZVLEČKOV

Book of Abstracts

7. SLOVENSKI NEFROLOŠKI KONGRES

7th Slovenian Congress of Nephrology

SLOVENSKO NEFROLOŠKO DRUŠTVO

Slovenian Society of Nephrology

PREDSEDNIK KONGRESA / Congress President: Damjan Kovač

PREDSEDNIKA ZNANSTVENEGA ODBORA / Chairpersons of the Scientific Committee: Radovan Hojs, Jelka Lindič

TAJNIK KONGRESA / Congress Secretary: Andrej Škoberne

BLGAJNIK KONGRESA / Congress Treasurer: Gregor Mlinšek

ZNANSTVENI ODBOR / Scientific Committee

Andreja Aleš Rigler, Miha Arnoč, Sebastjan Bevc, Jadranka Buturović Ponikvar, Benjamin Dvoršak, Robert Ekart, Jakob Gubenšek, Tanja Kersnik Levart, Bojan Knap, Damjan Kovač, Boštjan Leskovar, Nataša Marčun Varda, Gregor Mlinšek, Jernej Pajek, Andrej Škoberne, Bojan Vujkovic

ORGANIZACIJSKI ODBOR / Organizing Committee

Anton Adamlje, Milena Andonova, Nuša Avguštin Rotar, Špela Borštnar, Gabrijela Damevska Kaučič, Sergeja Dobravc, Reina Dovč Dimec, Benjamin Dvoršak, Andrej Drozg, Tjaša Furlan, Maja Gams, Eva Jakopin, Polona Golob Kosmina, Martin Hren, Alexander Jerman, Dimitrij Klančič, Boštjan Kersnič, Maša Knehtl, Simona Lopert, Martina Lukač, Vlasta Malnarič, Andreja Marn Pernat, Maja Mravljak, Maja Mrevlje, Bojan Novak, Gregor Novljan, Manca Oblak, Vanja Peršič, Vladimir Premru, Aleksander Purg, Igor Rus, Silvan Saksida, Tina Stropnik Galuf, Ana Travar, Aljana Trošt Rupnik, Barbara Vajdič Trampuž, Željka Večerić Haler, Nina Vodošek Hojs, Rok Vrevc, Tadej Zorman, Ana Župunski Čede

UREDNIK ZBORNIKA PRISPEVKOV / Book of Abstracts Editor: Andrej Škoberne

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 56474883

ISBN 978-961-7092-19-6

Spoštovane kolegice, spoštovani kolegi,

v imenu organizacijskega in strokovnega odbora vas lepo pozdravljamo na 7. slovenskem nefrološkem kongresu. Znova imamo izjemno priložnost, da pokažemo visok nivo slovenske nefrologije in napredek, ki smo mu priča v zadnjih letih. Verjetno se premalokrat zavemo, da sodi slovenska nefrologija v svetovni vrh in da našim bolnikom lahko ponudimo vse, kar omogoča sodobna medicina. Prav je, da to tudi pokažemo in smo na to zares ponosni.

Tokratni kongres zaradi okoliščin prvič poteka v e-obliki preko računalniških zaslonov, kar je poseben izziv tako za udeležence kot za predavatelje in ima svoje prednosti in slabosti. Prednost je zagotovo, da ga bomo lahko spremljali iz prijetnega domačega okolja in sproščeno zastavljali vprašanja, pa tudi, da si bo vsa predavanja možno ogledati tudi še po kongresu. Pogrešali pa bomo tisti družabni del srečanja, kjer bi lahko ob odmorih izmenjali izkušnje in se skupaj veselili v sproščenem druženju in prijateljevanju.

Znanstveni odbor je pripravil pester in obširen strokovni program, v katerem so aktualna vabljen predavanja priznanih domačih in tujih strokovnjakov, proste teme in postrske predstavitve s področja klinične nefrologije, hemodialize, peritonealne dialize in transplantacije ledvic.

Verjamemo, da vas bo kongres kljub svoji virtualnosti navdušil in da boste ob spremljanju srečanja preživeli nekaj prijetnih dni.

Damjan Kovač

Predsednik kongresa

Radovan Hojs, Jelka Lindič

Predsednika znanstvenega odbora

VSEBINSKO KAZALO

Table of Contents

VABLJENA PREDAVANJA / Invited Lectures

REHABILITACIJA, PREHRANA, ADHERENCA, EDUKACIJA

6 LET RAZISKOVANJA TELESNE SPOSOBNOSTI DIALIZNIH BOLNIKOV IN SODELOVANJE TERCIARNE BOLNIŠNICE S FAKULTETO ZA ŠPORT: SPOZNANJA IN PRIPOROČILA.....	1
NAPOVEDNI DEJAVNIKI Z ZDRAVJEM POVEZANE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA BOLNIKOV PO PRESADITVI LEDVICE.....	3
PREHRANA BOLNIKOV NA HEMODIALIZI IN PERITONEALNI DIALIZI.....	8

FOKALNA SEGMENTNA GLOMERULOSKLEROZA

PRIMARNA FSGS PRI ODRASLIH: KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN ODZIV NA IMUNOSUPRESIVNO TERAPIJO PRI BOLNIKIHZDRAVLJENIH V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA V ZADNJIH 15 LETIH.....	11
FOKALNA SEGMENTNA SKLEROZA PRI OTROCIH.....	14
VLOGA CIKLOSPORINA PRI ZDRAVLJENJU FOKALNE SEGMENTNE GLOMERULOSKLEROZE.....	22
POVRNITEV FOKALNE SEGMENTNE GLOMERULOSKLEROZE PO PRESADITVI LEDVICE.....	26

SRCE IN LEDVICE

DEBELOST IN SRČNOŽILNE BOLEZNI PRI BOLNIKIHS KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO....	31
KAKO OCENITI TVEGANJE ZA SRČNOŽILNE BOLEZNI PRI BOLNIKIHS KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO?.....	36
VLOGA NEFROLOGA PRI ZDRAVLJENJU NAPREDOVALEGA SRČNEGA POPUŠČANJA IN POMEN SRČNEGA POPUŠČANJA PRI BOLNIKIHS KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO.....	40

MONOKLONSKA IMUNOGLOBULINEMIJA Z LEDVIČNIM POMENOM

MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE – WHAT IS BEYOND IMMUNOGLOBULIN RELATED AMYLOIDOSIS IN THE REAL PRACTICE?.....	44
LEDVIČNE BOLEZNI V POVEZAVI Z MONOKLONSKIM IMUNOGLOBULINOM.....	48
MINP KLINIČNEGA POMENA.....	52
NAŠE DOSEDANJE IZKUŠNJE Z DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJEM BOLNIKOV Z MONOKLONSKO IMUNOGLOBULINEMIJO Z LEDVIČNIM POMENOM.....	56

PALIATIVA V NEFROLOGIJI

MOŽNOSTI PALIATIVNE OSKRBE V SLOVENIJI.....	62
CELOSTNA OSKRBA IN PODPORNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO.....	66
POSEBNOSTI PALIATIVNE OSKRBE OTROK Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO.....	70

PEDIATRIČNA NEFROLOGIJA

NUJNA ZNANJA OB TRANZICIJI MLADOSTNIKOV Z REDKIMI BOLEZNIMI SEČIL.....	74
STRUKTURIRANA TRANZICIJA – POMEN ZA OPTIMALNO ZDRAVLJENJE.....	83
SLOVENSKI PRISTOP K TRANZICIJI MLADOSTNIKOV S PRESAJENO LEDVICO.....	87

HEMODIALIZA IN AKUTNA LEDVIČNA OKVARA

NOVOSTI PRI DIALIZNEM ZDRAVLJENJU AKUTNE LEDVIČNE OKVARE.....	95
NOVE MOŽNOSTI ZUNAJTELESNEGA ZDRAVLJENJA PRI SEPSI.....	100
TRAJNOSTNA OSKRBA ŽILNEGA PRISTOPA ZA HEMODIALIZO.....	104
VPLIV SPREMLJANJA KAZALNIKOV KAKOVOSTI NA OBOLEVNOST IN SMRTNOST DIALIZNIH BOLNIKOV.....	105
ZDRAVLJENJE PREEKLAMPSIJE PRED DOPOLNJENIM 28. TEDNOM NOSEČNOSTI Z AFEREZO.....	111

PERITONEALNA DIALIZA

ODLIČNOST PERITONEALNE DIALIZE V SLOVENIJI - INFEKCIJSKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA...115	
LEAKI (PUŠČANJA) PRI BOLNIKI, ZDRAVLJENIH S PERITONEALNO DIALIZO V SLOVENIJI..117	
ALI SLOVENSKI PD BOLNIKI JEDO USTREZNO?.....	121

TRANSPLANTACIJA

KLINIČNI IN MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ZAVRNITVE PRESAJENE LEDVICE.....	123
DOLGOROČNO PREŽIVETJE PRESAJENE LEDVICE: PRETEKLOST, SEDANJOST IN PRIHODNOST.....	128
UPORABA MEZENHIMSKIH MATIČNIH CELIC PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO.....	132
NOVI ULTRAZVOČNI – DOPPLERSKI PARAMETRI PRI UGOTAVLJANJU OKVARE PRESAJENE LEDVICE.....	135

USTNE PREZENTACIJE / Oral Presentations

RANDOMIZIRANA RAZISKAVA O BIOKOMPATIBILNOSTI PRI STANDARDNEM IN POVIŠANEM ODMERKU CITRATA PRI HEMODIALIZI.....	139
PRELIMINARNI REZULTATI PREHRANSKE INTERVENCIJE ZA ZMANJŠANJE SERUMSKEGA HOLESTEROLA PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO.....	141
FISTULE Z ANASTOMOZO NA BRAHIALNI ARTERIJI IMAJO VEČJE TVEGANJE ZA NASTANEK VISOKO-PRETOČNE FISTULE.....	142
OCENA VOLEMIJE IN TOGOSTI ARTERIJ PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI.....	143
OCENA VOLUMSKEGA STANJA Z BIOIMPEDANCO IN NJEN POMEN ZA PREŽIVETJE BOLNIKO NA NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU S HEMODIALIZO.....	144
KRONIČNA OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA B V SLOVENSKI POPULACIJI BOLNIKO S PRESAJENO LEDVICO.....	145
PERITONITIS OB KRONIČNI PERITONEALNI DIALIZI PRI SLOVENSKIH OTROCIH.....	146
POMEN MERITVE PODAJNOSTI ARTERIJ V PREVENTIVI SRČNO-ŽILNEGA IN LEDVIČNEGA ZDRAVJA OTROK.....	147
OPTIMIZACIJA PROTOKOLA ZA IZOLACIJO IN KARAKTERIZACIJO ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV IZ URINA KOT BIOLOŠKIH OZNAČEVALCEV OKVARE PRESAJENE LEDVICE.....	148
HITROST PULZNEGA VALA IN AVGMENTACIJSKI INDEKS PRI BOLNIKI PO PRESADITVI LEDVICE.....	150
GENSKA VARIABILNOST GLUKOKORTIKOIDNE POTI IN NOVO NASTALA SLADKORNA BOLEZEN PO TRANSPLANTACIJI.....	151
PLJUČNI KOMETI, NT-proBNP IN HEMOGLOBIN PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI....	153
Z BIOELEKTRIČNO IMPEDANCO DOLOČENA TELESNA SESTAVA PEDIATRIČNIH PACIENTOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN ARTERIJSKO HIPERTENZIJO.....	154
VPLIV DELNEGA NADOMEŠČANJA FIBRINOGENA NA HEMOSTAZO MED ZDRAVLJENJEM Z MEMBRANSKO PLAZMAFEREZO.....	155
ZNAČILNOSTI SARKOIDOZE LEDVIC IN TINU SINDROMA V SLOVENIJI: ANALIZA NACIONALNEGA REGISTRA BOLNIKO Z OPRAVLJENO LEDVIČNO BIOPSIJO V 10-LETNEM OBDOBJU.....	156
CISTATIN C IN ARTERIJSKA TOGOST PRI BOLNIKI BREZ KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI..	158
UPORABNOST MORFOLOGIJE ERITROCITOV V SEČU ZA NAPOVED PROLIFERATIVNE GLOMERULNE LEDVIČNE BOLEZNI.....	160
POVEZAVA MED PLJUČNIMI KOMETI IN RAZMERJEM SUBENDOKARDIALNE V IABILNOSTI PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI.....	161
PRIMERJAVA PLAZMAFEREZE IN INZULINA PRI NE-HUDEM AKUTNEM HIPERTRIGLICERIDEMIČNEM PANKREATITISU - RANDOMIZIRANA RAZISKAVA.....	162

VPLIV FUNKCIONLNE VADBE IN VADBENEGA SVETOVANJA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKIHI.....	163
--	-----

Z ANTIKOAGULANTNIM ZDRAVLJENJEM POVEZANA NEFROPATIJA: PRIKAZI SLOVENSКИH PRIMEROV IN PREGLED SVETOVNE LITERATURE.....	164
---	-----

KRATKE USTNE PREZENTACIJE IN POSTRI / Short Oral Presentations and Posters

HEMODIALIZA IN DRUGE ZUNAJTELESNE METODE

ZUNAJTELESNO ODSTRANJEVANJE BILIRUBINA PRI BOLNIKU Z BILIRUBINSKO ČEPNO NEFROPATIJO – PRIKAZ PRIMERA.....	165
---	-----

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA 3-DNEVNO SMRTNOST BOLNIKOV S HUDIM SINDROMOM SISTEMSKEGA VNETNEGA ODZIVA (SIRS), ZDRAVLJENIH S CYTOSORBOM - IZKUŠNJE ENEGA CENTRA.....	166
---	-----

ŠIROKA KLINIČNA UPORABNOST ZUNAJTELESNEGA ZDRAVLJENJA S CYTOSORBOM®: IZKUŠNJE ENEGA CENTRA.....	167
---	-----

UGOTAVLJANJE ZOŽITVE ARTERIOVENSKE FISTULE S POMOČJO NEINVAZIVNIH MERITEV UČINKOVITOSTI HEMODIALIZNEGA ZDRAVLJENJA.....	168
---	-----

SERUMSKA VREDNOST CINKA, GLEŽENJSKI INDEKSI IN SMRTNOST PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKIHI.....	169
--	-----

ODSTRANJEVANJE MIOGLOBINA S THERANOVO, THERALITE IN CITOSORBOM PRI BOLNIKIHI Z RABDOMIOLIZO.....	170
--	-----

TELESNA AKTIVNOST IN KAKOVOST ŽIVLJENJA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKIHI.....	171
--	-----

NIZKA STOPNJA PONOVIH ŽILNIH DOGODKOV PO UPORABI STENT-GRAFTA PRI REZISTENTNIH IN PONAVLJAJOČIH SE ZOŽITVAH NA IZTOČNEM TRAKTU ARTERIOVENSKE FISTULE.....	172
---	-----

NAŠE IZKUŠNJE Z ŽILNIMI PRISTOPI IZJEMNO DOLGOLETNIH HEMODIALIZNIH BOLNIKOV – TRIJE PRIMERI.....	173
--	-----

HEMOADSORPCIJA S CYTOSORBOM(R) PRI MAJHNIH OTROCIH - PRIKAZ TREH PRIMEROV.....	174
--	-----

HEMODIALIZA PRI ZASTRUPITVI S SALICILATI - PRIKAZ PRIMERA.....	175
--	-----

PREGLED VODENJA KOSTNO-MINERALNE BOLEZNI PRI DIALIZNIH BOLNIKIHI V IZVENBOLNIŠNIČNEM DIALIZNEM CENTRU NEFRODIAL NAKLO.....	176
--	-----

FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI IN ODSTRANJEVANJE IZBRANIH ANTIBIOTIKOV S CYTOSORB®-OM TER CRRT – PREGLED LITERATURE.....	177
--	-----

ZANESLJIVOST SLOVENSKE RAZLIČICE INDEKSA DIALIZNIH SIMPTOMOV PRI BOLNIKIHI ZDRAVLJENIH S HEMODIALIZO.....	178
---	-----

VKLJUČEVANJE IZVENBOLNIŠNIČNEGA DIALIZNEGA CENTRA V PALIATIVNO MREŽO OSKRBE BOLNIKOV V GORENJSKI REGIJI.....	179
--	-----

PRIKAZ PRAKTIČNE OBRAVNAVE BOLNIKA S SUMOM NA COVID V IZVEBOLNIŠNIČNEM DIALIZNEM CENTRU.....	180
--	-----

KLINIČNA NEFROLOGIJA

VLOGA LEDVIČNE FUNKCIJE PRI PREŽIVETJU BOLNIKOV PO PERKUTANI KORONARNI INTERVENCIJI DEBLA LEVE VENČNE ARTERIJE ZARADI AKUTNEGA KORONARNEGA SINDROMA.....	182
--	-----

NEFROTSKI SINDROM POVEZAN Z ZDRAVLJENJEM TOKSOPLAZMOZE PRI NOSEČNICI: PRIKAZ PRIMERA.....	184
---	-----

PRIMERJAVA IZHODA LEDVIČNE BOLEZNI PRI BOLNIKIHZ IGA NEFROPATIJO GLEDE NA VRSTO ZDRAVLJENJA.....	185
--	-----

NADGRADNJA TERAPEVTSKEGA SPREMLJANJA KONCENTRACIJ CIKLOSPORINA Z UPORABO PAMETNE TEHNOLOGIJE MEMS CAP (MEDICATION EVENT MONITORING SYSTEM).....	186
---	-----

HISTOMORFOLOŠKE IN KLINIČNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV Z BOLEZNIJO TANKE GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE.....	188
---	-----

GLOMERULONEFRITIS IGA S TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA: ENA BOLEZEN ALI DVE?.....	190
---	-----

POSLABŠANJE LEDVIČNEGA DELOVANJA ZARADI ZDRAVLJENJA Z INHALACIJAMI TOBRAMICINA PRI KRONIČNEM LEDVIČNEM BOLNIKU Z AA LEDVIČNO AMILOIDOZO IN BRONHIEKTAZIAMI: PRIKAZ PRIMERA.....	191
---	-----

S PROTITELESI PROTI FAKTORJU H POVZROČENA LEDVIČNA BOLEZEN – NAŠE IZKUŠNJE.....	192
---	-----

POMEN NATANČNE OCENE LEDVIČNE FUNKCIJE V KLINIČNI PRAKSI.....	193
---	-----

NEFROPATIJA IGA POVZROČENA Z ADALIMUMABOM.....	194
--	-----

IZOLIRANA GLIKOZURIJA - PRIKAZ PRIMERA.....	195
---	-----

AKUTNA OKSALATNA NEFROPATIJA PRI BOLNIKU Z NEPREPOZNANO EKSOKRINO PANKREATIČNO INSUFICIENCO, USPEŠNO ZDRAVLJENA Z MULTIMODALNIM PRISTOPOM.....	196
--	-----

VPLIV LEDVIČNE FUNKCIJE NA PREŽIVETJE STAROSTNIKOV DIAGNOSTICIRANIH Z AKUTNO MIELOIČNO LEVKEMIJO.....	197
---	-----

KONZERVATIVNA IN PALIATIVNA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO.....	198
---	-----

UREJENOST KRVNEGA TLAKA PRI BOLNIKIHZ S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO V NEFROLOŠKI AMBULANTI UKCL.....	199
--	-----

AKUTNA LEDVIČNA OKVARA ZARADI HIPERKALCIEMIJE PO UPORABI NADOMESTKOV VITAMINA D PRI BOLNICI S SUMOM NA SARKOIDOZO-PRIKAZ PRIMERA.....	200
COVID-19 NA BOLNIŠKEM ODDELKU KO ZA NEFROLOGIJO – KAJ SE LAHKO NAUČIMO?.....	201
KRIOGLOBULINEMIČNI GLOMERULONEFRITIS IN VASKULITIS PRI BOLNIKU S SISTEMSKO SKLEROZO IN SEKUNDARNIM SJÖGRENOVIM SINDROMOM.....	202
NOSEČNICA S KRVAVEČIM ANGIOMIOLIPOMOM LEDVICE IN PONAVLJAJOČIM SE PNEVMOTORAKSOM.....	204

PEDIATRIČNA NEFROLOGIJA

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN PROGNOZA MULTICISTIČNO DISPLASTIČNE LEDVICE PRI OTROCIH.....	205
KLINIČNE IZKUŠNJE PRI SLOVENSКИH PEDIATRIČNIH BOLNIKI H Z AVTOSTOMNO RECESIVNO POLICISTIČNO BOLEZNIJO LEDVIC.....	206
KLINIČNA PREDSTAVITEV SLOVENSKE KOHORTE OTROK S PRIROJENIMI NAPAKAMI LEDVIC IN SEČNIH POTI.....	207
KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN ZDRAVLJENJE OTROK Z MOTNJAMI MIKCIJE V UKC MARIBOR...	208
LEDVIČNA PRIZADETOST PRI NAŠIH BOLNIKI H S TUBEROZNO SKLEROZO.....	209
HENOCH-SCHÖNLEIN VASKULITIS PRI SLOVENSКИH OTROCI H.....	210
VITAMIN D PRI OTROCI H Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO.....	211
HITROST PULZNEGA VALA IN MARKERJI LEDVIČNE FUNKCIJE – CISTATIN C, KREATININ IN MIKROALBUMINURIJA PRI OTROCI H.....	212
PREHOD KRONIČNI H NEFROLOŠKI H PEDIATRIČNI H BOLNIKO V K ZDRAVNIKOM INTERNISTOM OZIROMA ZDRAVNIKOM DRUŽINSKE MEDICINE.....	213
VPLIV VZPODBUJEVALCA VAGUSNEGA ŽIVCA NA KRVNI TLAK IN SRČNO FREKVenco PRI OTROCI H Z EPILEPSIJO.....	214

PERITONEALNA DIALIZA

PARACOCCUS YEEI: REDEK POVZROČITELJ PERITONITISA PRI BOLNIKU NA PERITONEALNI DIALIZI.....	215
--	-----

PREHRANSKI STATUS

VARNOST IN UČINKOVITOST VIŠJEGA VNOSA PREHRANSKE VLAKNINE IN PROBIOTIKOV NA POJAV GASTROINTESTINALNI H SIMPTOMOV PRI DIALIZNI H BOLNIKI H.....	216
PREHRANSKA POT PRI DIALIZNEM BOLNIKU V PRAKSI.....	217
PREHRANSKI STATUS, TELESNA SESTAVA IN KISLINSKA OBREMENITEV TELESA S HRANO PRI DIALIZNI H BOLNIKI H.....	218
VNOS FOSFATA S PREHRANO PRI BOLNIKI H ZDRAVLJENI H S PERITONEALNO DIALIZO.....	219

VPLIV DEBELOSTI NA RAZMERJE SUBENDOKARDIALNE VIABILNOST.....	220
POZNAVANJE PREHRANE PRI BOLNIKI S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO.....	221
PRESADITEV LEDVICE	
GENSKI POLIMORFIZMI RECEPTORJA VITAMINA D PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO.....	222
VPLIV HITRE UKINITVE GLUKOKORTIKOIDOV NA NAPREDOVANJE KRONIČNIH HISTOPATOLOŠKIH SPREMEMB PRESAJENE LEDVICE V PRVEM LETU PO PRESADITVI.....	223
POLIOMA JC NEFROPATIJA PRI BOLNIKU S PRESAJENO LEDVICO: PRIKAZ PRIMERA.....	224
GLOMERULNA IN TUBULOINTERSTICIJSKA OKVARA LEDVIČNEGA PRESADKA V POVEZAVI S FOSKARNETOM.....	225
SOČASNA PRESADITEV TREBUŠNE SLINAVKE IN LEDVICE - 11-LETNE IZKUŠNJE NACIONALNEGA CENTRA.....	226
POVEZAVA UROMODULINA IN mikroRNA Z LEDVIČNO FUNKCIJO PRI BOLNIKI S PRESAJENO LEDVICO.....	227
UPORABA IN DELOVANJE HEMODIALIZNE ARTERIOVENSKE FISTULE PRI BOLNIKI PO PRESADITVI LEDVICE.....	228
ULTRAZVOČNI PARAMETRI PRI TRANSPLANTIRANIH LEDVICAH V ČASU PROTOKOLNIH IN INDIKACIJSKIH BIOPSIJ V LETIH 2014-2019.....	229
SPONZORJI.....	230

VABLJENA PREDAVANJA

INVITED LECTURES

6 LET RAZISKOVANJA TELESNE SPOSOBNOSTI DIALIZNIH BOLNIKOV IN SODELOVANJE TERCJARNE BOLNIŠNICE S FAKULTETO ZA ŠPORT: SPOZNANJA IN PRIPOROČILA

6 YEARS OF RESEARCH ON THE PHYSICAL FITNESS OF DIALYSIS PATIENTS
AND THE COOPERATION OF A TERTIARY HOSPITAL WITH THE FACULTY OF
SPORT: FINDINGS AND RECOMMENDATIONS

Maja Pajek¹, Jernej Pajek^{2,3}

1 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za šport, Ljubljana, Slovenija

2 KO za nefrologijo, UKC Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

3 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija

Sladkorna bolezen tipa 2, arterijska hipertenzija, metabolni sindrom in kombinacija teh bolezni so vzrok za približno polovico vseh končnih odpovedi ledvic in potrebe po uvedbi nadomestnega zdravljenja z dializo. Telesna vadba ima v fazi popuščanja ledvic ugodne preventivne in kurativne učinke, v fazi končne ledvične odpovedi je vzdrževanje pokretnosti in neodvisnosti od negovalca najbrž pomembnejši cilj. V prispevku predstavljamo rezultate 6-letnega dela z dializnimi bolniki, kjer smo ugotovili pomembna spoznanja glede načinov izgubljanja gibalnih zmogljivosti in gibalne diagnostike. Predstavljamo tudi preliminarne rezultate randomizirane intervencijske raziskave učinka dveh različnih programov telesne vadbe.

Ugotovili smo, da je med različnimi komponentami telesne pripravljenosti povezanih z gibalno učinkovitostjo pri dializnih bolnikih najbolj prizadeto ravnotežje, gibljivost ter nato izgubljanje telesne pripravljenosti v predelu spodnjih okončin, kar pojasnjuje veliko ogroženost za nastanek odvisnosti od negovalca. Posebej ogrožena skupina so bolniki s sarkopenično debelostjo. Ti imajo v primerjavi z vsemi drugimi kategorijami telesne sestave največji deficit v funkciji spodnjih okončin. Zanimivo je, da je med različnimi testi moč stiska pesti relativno zelo dobro ohranjena v primerjavi z zdravimi kontrolami in najverjetneje zato okvara moči stiska pesti tako dobro napoveduje smrtnost.

Pri analizi medsebojne povezanosti različnih testov telesne pripravljenosti smo ugotavljali signifikantno pozitivno povezanost praktično vseh uporabljenih funkcionalnih testov: 6-minutni test hoje, spontana hitrost hoje, test vstani in pojdi, test vstajanja s stola, test gibljivosti s predklonom naprej, test ravnotežja s stojo na eni nogi (Stork), tapping test zgornjih okončin. Ker se testi razlikujejo po zahtevnosti, trajanju in potrebnih virih se postavlja vprašanje izbora testov za rutinsko klinično uporabo. Naši podatki kažejo, da je s kvaliteto življenja in aktivnostjo v domačem okolju test vstajanja s stola povezan bolje in močneje kot kompozitni rezultat več testov. Ker ga je možno opraviti praktično povsod v kratkem času in brez posebne opreme, ga priporočamo za vključitev v redno sledenje telesne pripravljenosti bolnikov, poleg izredno uveljavljenega testa stiska pesti, ki je postal tudi merilo za diagnosticiranje sarkopenije.

Izvedli smo metaanalizo raziskav kjer smo pregledali vpliv raziskav na telesno pripravljenost in analizirali vplive različnih vrst vadbe (aerobna, vadba za moč, kombinirana). Ugotovili smo, da je pri funkcionalni sposobnosti 6-minutnega testa hoje, povečanju porabe kisika in vzdržljivostni moči spodnjih okončin merjeno z testom vstajanja s stola numerično največji učinek (»effect size«) pri kombinirani vadbi, aerobna vadba pa največ zmanjša C-reaktivni protein. Razlike med tipi vadbe sicer niso bile signifikantne, je pa bil signifikantni učinek vseh vrst vadbene intervencije v primerjavi z aktivnimi in neaktivnimi kontrolnimi skupinami. Glede na to je upravičeno načrtovati raziskave, kjer bi preverili, ali lahko s kombinirano vadbo za moč in aerobno vadbo presežemo rezultate, ki jih je moč doseči z aerobno vadbo (npr. s prototipom vadbe za dializne bolnike – meddializnim kolesarjenjem). V sledeči randomizirani raziskavi smo nato dokazali, da je kombinacija predializne funkcionalne vadbe in intradializne aerobne vadbe bistveno učinkovitejša kot zgolj intradializna aerobna vadba ter da je funkcionalno vadbo mogoče uspešno prenesti v domače okolje. Bolniki, ki so na vprašalniku OEE dosegli manj točk od mediane (<3.15) so imeli kasneje signifikantno manjšo udeležbo na vadbenih enotah.

Tako smo izoblikovali naslednja priporočila: (1) svetujemo redno merjenje telesne pripravljenosti dializnih bolnikov s testi stiska pesti, vstajanja s stola in vprašalnikom HAP, vsaj 1x letno; (2) svetujemo redno merjenje telesne sestave dializnih bolnikov vsaj 1x na 6 mesecev in pri ugotovljeni sarkopenični debelosti aktivno iskati okvare gibalne zmožnosti spodnjih okončin; (3) svetujemo uvesti redno intradializno vadbo z aerobnim treningom spodnjih okončin v kombinaciji s funkcionalno predializno vadbo za moč, gibljivost, koordinacijo in ravnotežje pri vseh bolnikih, ki nimajo kontraindikacij s strani srčno-žilnega sistema, se s tem strinjajo in imajo rehabilitacijski potencial; (4) pri uvedbi telesne vadbe svetujemo zagotoviti dodatni kalorični vnos najboljše v obliki intradializne prehrane; (5) pri telesno neaktivnih bolnikih, ki zavračajo vadbo v dializnem centru, svetujemo opraviti motivacijski intervju z namenom seznanitve s pozitivnimi učinki hoje z narekovanim ritmom v domačem okolju na nedializne dni; (6) pred vadbo svetujemo uporabo vprašalnika OEE in v primeru nizkega točkovnega rezultata tesneje motivacijsko spremljati bolnika med programom vadbe in sodelovati z njegovimi svojci pri motiviranju za vadbo.

V bodoče bomo izvedli pregled slovenskih dializnih centrov glede opreme in prostorskih možnosti za vpeljavo programov telesne vadbe. S plačnikom zdravstvenih storitev se bomo poskušali dogovoriti glede morebitne zagotovitve kadra za preventivno krepitev zdravja z nefarmakološkimi intervencijami pri kroničnih bolnikih.

NAPOVEDNI DEJAVNIKI Z ZDRAVJEM POVEZANE KAKOVOSTI ŽIVLJENJA BOLNIKOV PO PRESADITVI LEDVICE

PREDICTORS OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Bernarda Logar Zakrajšek¹

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Presaditev ledvice je najuspešnejša metoda nadomestnega zdravljenja končne ledvične odpovedi, saj podaljša dolgoročno preživetje bolnikov in izboljša njihovo z zdravjem povezano kakovost življenja (1–3). Z zdravjem povezana kakovost življenja je definirana kot bolnikova subjektivna zaznava vpliva bolezni in zdravljenja na vsakodnevno življenje, bolnikovo telesno, psihološko in socialno funkcioniranje ter blagostanje (4). Z zdravjem povezana kakovost življenja je danes uveljavljen kazalec uspešnosti zdravljenja in pomemben napovedni dejavnik obolevnosti in smrtnosti, kar je bilo potrjeno tudi pri bolnikih po presaditvi ledvice (5). Znano je, da na kakovost življenja po presaditvi ledvice vplivajo številni dejavniki. Med zdravstvenimi dejavniki, ki so se v preteklih raziskavah izkazali za pomembne najdemo: anemijo (6), sladkorno bolezen (7), ledvično funkcijo (8,9), vrsto imunosupresivne terapije (10,11), predhodni čas dializnega zdravljenja (12) in število zdravil (13). Med demografskimi dejavniki so raziskovalci preverjali vpliv starosti (12), spola (14,15), izobrazbe in zaposlitvenega statusa (12,14,16,17). Med psihološkimi dejavniki se z zdravjem povezano kakovostjo življenja pomembno povezuje depresivnost (18–20) in anksioznost (21).

Vsaka kronična bolezen predstavlja za bolnika pomemben stresor (22), ki zahteva proces prilagajanja in ponovno vzpostavitev funkcionalnosti v življenju. Rezilientnost (psihološko prožnost) definiramo kot zaščitne dejavnike in procese, ki prispevajo k ugodnemu izidu kljub izkušnjam s stresorji, ki prinašajo pomembno tveganje za razvoj psihopatologije (23). Gre za aktualen koncept pri razumevanju človekovih zmožnosti odgovora na stresne okoliščine v življenju, tudi na področju soočanja z boleznijo, saj postavlja rezilientnost v ospredje zmožnosti in ne šibkosti posameznikov ali sistemov (24).

Ker v Sloveniji do sedaj ni bilo narejene raziskave o z zdravjem povezani kakovosti življenja pri bolnikih po presaditvi ledvice, je bil cilj pričujoče raziskave preveriti, kakšna je le-ta in kateri demografski, zdravstveni in psihološki dejavniki jo napovedujejo.

Metode

Udeleženci

V raziskavi je sodelovalo 632 bolnikov po presaditvi ledvice. V vzorcu bolnikov je bilo 57 % moških in 43 % žensk. Razpon njihove starosti je bil od 20 do 87 let, s povprečno starostjo 55 let. 91 % bolnikov je bilo transplantiranih enkrat, 9 % dvakrat. Bolniki so v času raziskave živeli s presajeno ledvico v povprečju 9 let. 18 % bolnikov je imelo v preteklosti zavrnitev presajene ledvice, 24 % se jih je sočasno zdravilo zaradi sladkorne bolezni, 19 % jih je utrpelo srčno-žilni dogodek. Vključeni bolniki so jemali dnevno v povprečju enajst različnih vrst zdravil.

Postopek

V presečni raziskavi smo znotraj istega dne pri bolnikih opravili anketiranje z vprašalniki in zajeli zdravstvene podatke. Zbiranje podatkov s pomočjo psiholoških inštrumentov je bilo anonimizirano. Pri zajemu medicinskih podatkov nismo naredili za namen raziskave nobene dodatne zdravstvene preiskave ali analize. Raziskava je potekala od marca do septembra 2016.

Raziskavo je odobrila komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko in je bila sofinancirana s strani ARRS, št. projekta P3-0323.

Merski inštrumenti

Z zdravjem povezano kakovost življenja smo merili z najpogosteje uporabljenim vprašalnikom; t.j. Kratka oblika vprašalnika zdravja – SF-36v2. Depresivnost in anksioznost smo merili z Lestvico hospitalne depresivnosti in anksioznosti (HADS). Rezilientnost smo merili z Lestvico rezilientnosti za odrasle (RSA). Vse merske inštrumente smo predhodno preverili s postopki klasične testne teorije.

Statistična analiza

Napovedne dejavnike z zdravjem povezane kakovosti življenja smo preverili posebej za telesni in duševni vidik. V model multiple hierarhične regresijske analize smo v prvem koraku napovedovanja vključili demografske spremenljivke (spol, starost, zakonski status, izobrazbo in dohodek), v drugem koraku spremenljivke zdravstvenega stanja (glomerulno filtracijo, krvno koncentracijo hemoglobina, sladkorno bolezen, število predpisanih zdravil in vrsto imunosupresivne terapije), v tretjem koraku dimenzije rezilientnosti in v četrtem oceno depresivnosti in anksioznosti.

Rezultati

Telesni vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja bolnikov po presaditvi ledvice, ki se nanaša na subjektivno oceno bolnika o njegovih telesnih zmogljivostih, omejitvah, bolečinah in oceno splošnega telesnega zdravja, napovedujejo naslednji dejavniki: starost, soboleznost (izražena s številom predpisanih zdravil), depresivnost in rezilientnost (dimenziji »načrtovana prihodnost« in »zaznavanje sebe«). Skupno pojasnijo vključene spremenljivke 32% variance.

Duševni vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja, ki se nanaša na oceno duševnega zdravja, težav v funkcioniranju zaradi čustvovanja, občutek vitalnosti in socialno funkcioniranje, pa napovedujejo anksioznost, depresivnost in rezilientnost (dimenzija »zaznavanje sebe«). Vključene spremenljivke pojasnijo skupaj 49% variance.

Zaključek

Telesni vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja napovedujejo demografski, zdravstveni in psihološki dejavniki. Starost je prediktor slabše z zdravjem povezane kakovosti življenja, Pomen tega rezultata za neposredno delo z bolniki po presaditvi ledvice zahteva predvsem večjo pozornost na to skupino ljudi, ki je zaradi naravnega procesa pešanja telesnih funkcij bolj rizična za slabše izide zdravljenja. Med zdravstvenimi indikatorji se je v modelu za napovedovanje telesne zmogljivosti bolnikov kot pomembno izkazalo število zdravil, ki jih dnevno jemljejo, kar se tesno povezuje s soobolevnostjo. Spoznanje, da telesni vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja napovedujeta tudi psihološka dejavnika, to sta rezilientnost in depresivnost, potrjuje bio-psihosocialni model zdravja (25), kjer izide zdravljenja, tudi na telesnem nivoju, bolje pojasnimo z razumevanjem medsebojne prepletenosti vseh treh skupin dejavnikov. Na tem mestu velja dodatno izpostaviti, da je 19 % bolnikov v vzorcu na vprašalniku doseglo rezultat, ki kaže na blago (15 %) ali zmerno (4%) prisotnost depresivnosti. Ker je pri bolnikih po presaditvi ledvice depresija neodvisni napovedni dejavnik obolevnosti in smrtnosti (18), velja to upoštevati in bolnike pravočasno napotiti k strokovnjakom za duševno zdravje.

Duševni vidik z zdravjem povezane kakovosti življenja pojasnjujejo psihološke spremenljivke. Najpomembnejši prediktor je anksioznost, ki ji sledita depresivnost in rezilientnost (dimenzija »zaznavanje sebe«). Menimo, da so dobljeni rezultati skladni s pričakovanji, saj duševno zdravje bolnikov po presaditvi v veliki meri zaznamuje zaskrbljenost za delovanje presajenega organa (1,26,27). V vzorcu bolnikov po presaditvi ledvice je 15% takih, ki doživljajo anksioznost, pri 11% je ta izražena v blagi meri, pri 4% pa v zmerni.

V raziskavi smo dokazali tudi, da je rezilientnost pomemben napovedni dejavnik kakovosti življenja tako na telesnem kot na duševnem področju. Rezultati so potrdili domneve, da predstavlja rezilientnost pri spoprijemanju z boleznijo pomemben zaščitni dejavnik, ki ni zgolj odsotnost psihopatologije. Med dimenzijami rezilientnosti izstopata po pojasnjevalni moči dimenziji zaznavanje sebe in načrtovana prihodnost. Prva je v vsebinskem smislu blizu konceptu emocionalne stabilnosti, druga pa vestnosti in samoučinkovitosti.

Literatura

1. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman R a, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Feb 28 [cited 2015 Feb 3];312(9):553–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3918267>
2. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM. Quality of life assessed with the medical outcomes study short form 36-item health survey of patients on renal replacement therapy: A systematic review and meta-analysis. *Value Heal* [Internet]. 2007;10(5):390–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00193.x>
3. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello a., Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* [Internet]. 2011 Oct [cited 2015 Jan 26];11(10):2093–109. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883901>
4. EMA. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies. *Eur Med Agency Sci Med Heal*. 2014;44(June):1–9.
5. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, Kovacs AZ, Kelemen A, Becze A, et al. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011;58(3):444–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.028>
6. Abaci SH, Alagoz S, Salihoglu A, Yalin SF, Gulcicek S, Altiparmak MR, et al. Assessment of Anemia and Quality of Life in Patients with Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(10):2875–80.
7. Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, Schnitzler MA, Neri L. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. *Clin Transplant*. 2013;27(5):6–10.
8. Fujisawa M, Ichikawa Y, Yoshiya K, Isotani S, Higuchi a, Nagano S, et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey. *Urology*. 2000;56(2):201–6.
9. Neri L, McEwan P, Sennfalt K, Baboolal K. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2012 Nov 23 [cited 2017 Jun 4];10(1):139. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-10-139>
10. Oberbauer R, Hutchison B, Eris J, Arias M, Claesson K, Mota A, et al. Health-related quality-of-life outcomes of sirolimus-treated kidney transplant patients after elimination of cyclosporine A: Results of a 2-year randomized clinical trial. *Transplantation* [Internet]. 2003;75(8):1277–85. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=12717216%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2003173139>
11. Bohlke M, Rocha M, Gomes RH, Marini SS, Terhorst L, Barcellos FC, et al. Tacrolimus and quality of life after kidney transplantation - A multicenter study. *Clin Transplant*. 2006;20(4):504–8.
12. Gentile S, Beauger D, Speyer E, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, et al. Factors associated with health-related quality of life in renal transplant recipients: results of a national survey in France. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013 May 30 [cited 2017 Jun 3];11(1):88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721430>
13. Hardinger KL, Hutcherson T, Preston D, Murillo D. Influence of pill burden and drug cost on renal function after transplantation. *Pharmacotherapy*. 2012;32(5):427–32.

14. Álvares J, Cesar CC, De Assis Acurcio F, Andrade EIG, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: Comparison of treatment modalities. *Qual Life Res.* 2012;21(6):983–91.
15. Beauger D, Gentile S, Jouve E, Dussol B, Jacquelinet C, Briançon S. Analysis, evaluation and adaptation of the ReTransQoL: a specific quality of life questionnaire for renal transplant recipients. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2013;11(1):148. Available from: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-11-148>
16. Griva K, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Illness and treatment cognitions and health related quality of life in end stage renal disease. *Br J Health Psychol.* 2009;14:17–34.
17. Ortiz F, Aronen P, Koskinen PK, Malmström RK, Finne P, Honkanen EO, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation: who benefits the most? *Transpl Int* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Jun 3];27(11):1143–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24977951>
18. Chilcot J, Spencer BWJ, Maple H, Mamode N. Depression and kidney transplantation. *Transplantation* [Internet]. 2014;97(7):717–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24342977>
19. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, DiMartini AF, DeVito Dabbs AJ, Posluszny DM, et al. Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2016;100(5):988–1003.
20. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* [Internet]. 2013;84(1):179–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486521>
21. Praharaj S, Dasgupta S, Jana A, Sircar D, Waikhom R, Pandey R, et al. Depression and anxiety as potential correlates of post-transplantation renal function and quality of life. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2014;24(5):286. Available from: <http://www.indianjnephrol.org/text.asp?2014/24/5/286/132996>
22. Johnston MC, Porteous T, Crilly M a., Burton CD, Elliott A, Iversen L, et al. Physical Disease and Resilient Outcomes: A Systematic Review of Resilience Definitions and Study Methods. *Psychosomatics* [Internet]. 2015;56(2):168–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318214001650>
23. Friborg O, Hjemdal O, Rosenvinge JH, Martinussen M. A new rating scale for adult resilience: what are the central protective resources behind healthy adjustment? *Int J Methods Psychiatr Res* [Internet]. 2003 Jan;12(2):65–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830300>
24. Windle G. What is resilience? A review and concept analysis. *Rev Clin Gerontol.* 2011;21(December 2010):152–69.
25. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science (80-)* [Internet]. 1977 Apr 8 [cited 2017 Oct 13];196(4286):129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/847460>
26. Finkelstein FO, Wuerth D, Finkelstein SH. Health related quality of life and the CKD patient: challenges for the nephrology community. *Kidney Int* [Internet]. 2009;76(9):946–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675529>
27. Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S, McCullough KP, Goodkin DA, Locatelli F, et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Kidney Int.* 2003;64(1):339–49.

PREHRANA BOLNIKOV NA HEMODIALIZI IN PERITONEALNI DIALIZI

NUTRITION OF PATIENTS ON HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS

Bojan Knap^{1,2}, ***Željka Večerić-Haler***^{1,2}

1 University Medical Centre Ljubljana, Department of Nephrology, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia.

Introduction

Protein and energy malnutrition is very common in dialysis patients and is associated with increased morbidity and mortality. Regular assessment of nutritional status and dietary habits of dialysis patients is crucial to prevent malnutrition and protein-energy wasting. Proper nutrition and regular physical activity are important to improve quality of life and maintain physical performance in dialysis patients. Physical inactivity and poor nutritional status are common due to restrictive diet, loss of appetite, metabolic acidosis, intestinal dysbiosis, chronic inflammation, hormonal imbalances and poor physical fitness.

Methods

The aim of this clinical study was to analyse the dietary intake, nutritional status, blood biochemical tests, and physical activity test of hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) patients. We compared the dietary intake of patients with their body composition and nutritional status. We analysed the nutritional status of 30 randomly selected HD patients and the whole group of 20 PD patients receiving dialysis at Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana. The dietary survey was conducted unannounced five times over a period of three months using the 24-hour recall method. The results were analysed using Prodi 6.7 Expert software. Bioimpedance measurements of body composition and a nutritional interview were performed, and the nutritional status of the whole group of patients was also assessed using the questionnaire MIS (Malnutrition Inflammation Score). Acid load was estimated by calculating PRAL (Potential Renal Acid Load) and NEAP (Estimated Net Endogenous Acid Production). We assessed the physical capacity of the patients with simple tests such as the handgrip test and the sit-stand test.

Results

The average caloric intake of 20 PD patients was 25.6 ± 6.7 kcal/kg body weight per day, including dialysate; the average protein intake was 0.9 ± 0.3 g/kg body weight per day. The average intake of the analysed micronutrients (K, P, Na) was normal in PD patients, which is surprising given the high serum phosphorus levels (1.6 ± 0.4 mmol/L) and intact parathyroid hormone (450 ± 393 ng/L). Phosphorus intake was strongly

correlated with dietary energy intake ($p < 0.01$). The correlation between dietary phosphorus intake and serum phosphorus was insignificant ($p = 0.51$). According to the dietary report, protein intake was 60% animal and 40% vegetable. Inorganic phosphates from additives were not recorded due to lack of information in the database. Mean body mass index (BMI) was $24.4 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$, mean phase angle was 5.2 ± 0.9 , mean lean tissue index (LTI) was $14.5 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$, and mean fat tissue index (FTI) was $9.3 \pm 3.6 \text{ kg/m}^2$.

In HD patients, the average calorie intake and protein intake are insufficient according to the recommendations for these patients. The intake of the analysed micronutrients (K, P, Na) is in accordance with the recommendations for dialysis patients. The average daily energy intake was $22.58 \pm 6.19 \text{ kcal/kg bw}$ and the average daily protein intake was $0.91 \pm 0.28 \text{ g/kg bw}$, mean daily fibre intake was $15.21 \pm 5.26 \text{ g}$. Mean PRAL was $13.24 \pm 9.16 \text{ mEq/day}$ and mean NEAP was $67.77 \pm 16.51 \text{ mEq/day}$. The mean serum albumin was $37.9 \pm 5.1 \text{ g/L}$. The mean BMI of HD patients was $27.9 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$, the mean LTI was $12.5 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$, the mean FTI was $14.2 \pm 5.7 \text{ kg/m}^2$, and the mean phase angle was 4.2 ± 1.0 .

Handgrip test results showed handgrip weakness and reduced muscle strength (dynapenia and sarcopenia) in the patients observed. Patients reported a lack of motivation and energy associated with low levels of physical activity.

Conclusion

We confirmed that the average energy and protein intake in both HD and PD patients is inadequate according to the dietary recommendations for these patients. Depending on the results of nutritional analysis and bioimpedance measurements, we confirmed inferior nutrition, poor nutritional status, poor body composition, and the presence of protein-energy wasting in both observed groups of patients, as well as a low physical activity profile. However, the group of PD patients was younger and had less comorbidities.

Literature

1. Ferlinc M, Knap B. Nutritional Assessment of Dialysis Patient with a Web-Based Tool Allows More Accurate Treatment of Malnutrition. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018 Dec 1;39(2-3):37-43. doi: 10.2478/prilozi-2018-0040.
2. Vpliv prehrane na rehabilitacijo bolnikov na peritonealni dializi : magistrsko delo = Impact of nutritional status on rehabilitation of patients treated with peritoneal dialysis : M. Sc. Thesis Kogovšek, Janja, magistrsko delo | slovenski | 2019.
3. Analiza vnosa beljakovin pri dializnih bolnikih : magistrsko delo = Nutritional assessment of protein intake in dialysis patients : M. Sc. Thesis Ferlinc, Mihela magistrsko delo | slovenski | 2018
4. Analiza vnosa fosfatov pri dializnih bolnikih : magistrsko delo = Analysis of phosphate intake in dialysis patients : M. Sc. Thesis Škrlep, Maša magistrsko delo | slovenski | 2020

5. Kiebalo, T.; Holotka, J.; Habura, I.; Pawlaczyk, K. Nutritional Status in Peritoneal Dialysis: Nutritional Guidelines, Adequacy and the Management of Malnutrition. *Nutrients* 2020, 12, 1715.
6. van Westing, A.C., Küpers, L.K. & Geleijnse, J.M. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep* 22, 14 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1020-1>.
7. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia and Cachexia in Patients with Chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-211. doi: 10.1159/000504240. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31851983

PRIMARNA FSGS PRI ODRASLIH: KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN ODZIV NA IMUNOSUPRESIVNO TERAPIJO PRI BOLNIKIHZDRAVLJENIH V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA V ZADNJIH 15 LETIH

PRIMARY FSGS IN ADULTS: CLINICAL PROFILE, RESPONSE TO IMMUNOSUPPRESSION AND OUTCOME OF PATIENTS TREATED AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER LJUBLJANA IN THE LAST 15 YEARS

Željka Večerić-Haler¹, Damjan Kovač¹, Andreja Aleš Rigler¹, Andrej Škoberne¹, Špela Borštnar¹, Nuša Avguštin Rotar¹, Rok Vrevc¹, Nika Kojc² and Jelka Lindič¹

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Institute of Pathology, Medical Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Aim

Primary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a common cause of nephrotic syndrome and proteinuria in adults. This study aims at assessing the clinical profile, response to immunosuppression and outcome of patients with primary (idiopathic) FSGS treated at University Medical Centre Ljubljana (UMCL) in the last 15 years.

Methods

Adult patients with primary FSGS diagnosed and treated at UMCL from January 2005 to September 2020 were included. Clinical, laboratory and treatment details were recorded.

Results

In this retrospective study 47 patients were included with median follow-up of 50 months (range 2-246 months). At the time of diagnosis 40 patients presented with nephrotic syndrome and 7 with nephrotic range proteinuria or subnephrotic proteinuria accompanied by swelling and/or erythrocyturia. Baseline proteinuria was $8,6\pm 5,7$ g/day, serum albumin $24,3\pm 6,7$ g/l, serum cholesterol $8,8\pm 2,8$ mmol/l and estimated glomerular filtration rate (eGFR, CKD EPI) $68,46\pm 27,26$ ml/min/1,73 m².

As a first line therapy, 11 patients (23,4%) received non-immunologic supportive therapy including angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker without immunosuppressants. 34 patients (72,3%) received steroid: 31 patients received methylprednisolone 1,6 mg/kg bw on alternate days or 0,8 mg/kg bw each day, 2 patients received reduced dose steroid regimen (0,5 mg/kg bw) and one patient received prednisolone 1mg/kg bw. One patient received cyclosporin and one patient received tacrolimus with reduced dose of steroid as a first line therapy.

During follow up altogether 39 patients received steroids, among them 17 (43,6%) were steroid resistant, 7 (17,9%) were steroid dependent (6 patients were multirelapsing, i.e. experiencing ≥ 3 relapses). Among 24 steroid resistant and steroid dependant patients, 3 were repeatedly treated with steroid (as a monotherapy) and reached remission. 20 patients were treated with calcineurin inhibitors (CNIs): in 5 cases cyclosporin was switched to tacrolimus or vice versa due to inefficiency or side effects. Switch in type of CNIs therapy (ie tacrolimus or cyclosporin) coincided with the occurrence of remission in 3 cases. The therapy with CNIs was completely unsuccessful in 9 cases (50,0%), while both complete and partial remission were each achieved in 25,0%. Three patients were treated with MMF in combination with low dose steroid or cyclosporin. One of them reached long lasting partial remission (time of observation 8 years) with persistence of proteinuria 1,8 to 5,3 g/day without other elements of nephrotic syndrome. However, his kidney function deteriorated from eGFR 89 ml/min to 15 ml/min in the observed time period. This patient underwent rebiopsy due to persistent proteinuria which showed progress due to chronic lesions of all parts of nephron, without elements of active disease. In the remaining two patients, MMF was introduced as a rescue therapy (after failure of corticosteroids and CNIs), and it should be noted that rituximab was not yet available in our country during this period. Both progressed to end stage kidney failure 5,5- and 6-years post diagnosis, respectively.

Fifteen patients, who were CNIs resistant or achieved only partial response, were further treated with rituximab. Clinical features and outcomes of patients treated with rituximab are presented in Table 1. Eight patients achieved complete remission, three had partial remission or improvement of proteinuria and in four there was no effect.

During follow up two patients died and two were lost for follow-up. Two patients experienced $\geq 50\%$ decline in eGFR and 10 patients (21,3%) progressed to end stage renal disease necessitating dialysis treatment. The average eGFR of patients not necessitating dialysis at the last follow up was comparable to eGFR at the time of diagnosis ($73,64 \pm 25,26$ ml/min).

Conclusion

The UMCL study cohort (from 2005 to 2020) consists of 47 FSGS patients who had a median follow-up of 50 months. In this period 10 patients progressed to end stage renal failure and two patients died 5 and 11 months after diagnosis of FSGS (one due to cardiovascular reason/CMV infection and one due to gastrointestinal bleeding). Although there were more than 50% of steroid-resistant and steroid-dependent patients, renal function was preserved in 70% of patients and survival was excellent due to individual immunosuppressive therapy tailoring and timely use of alternate immunosuppression, especially rituximab.

Table 1. Clinical features and outcomes of patients with focal segmental glomerulosclerosis treated with rituximab. Legend: Tac-tacrolimus, CsA-cyclosporin, TR-trough level.

VABLJENA PREDAVANJA / FOKALNA SEGMENTNA GLOMERULOSKLEROZA

ID	AGE	NEPHROTIC SYNDROME	ALBUMIN (g/l)	DAILY PROTEINURIA (g)	eGF (ml/min)	CHOLESTEROL (mmol/l)	NUMBER OF	THERAPY PRIOR TO RITUXIMAB	RITUXIMAB REGIMEN	THERAPY FOLLOWING RITUXIMAB	OUTCOME: duration of outcome	THERAPY AT LAST VISIT
1	68	yes	29	8,86	82	6,3	0	Tac+low dose steroid	rituximab 2x1000 mg	none	nephrotic proteinuria persists, no NS; 15 months post Rx	none
2	28	yes	23	11,34	90	10,3	2	Tac+low dose steroid	rituximab 2x375 mg/m2	continues with Tac (TR 3.0), steroid ex	partial remission; 12 months post Rx	none
3	22	yes		6,21	90	8,5	1	CsA	rituximab 4x375 mg/m2	continues with CsA for 6 months (TR 132)	complete remission; 36 months post Rx	none (pregnant)
4	57	yes	25	15	55	5,6	1	CsA	rituksimab 1x375 mg/m2	continues CsA (TR 81.8)	complete remission; 14 months post Rx	CsA
5	34	yes	33	5,73	90	9,6	>3	Tac+low dose steroid	rituximab 2x375 mg/m2; rituximab 4x375 mg/m2	Tac (TR 6-10)+low dose steroid or CsA+low dose steroid	no effect-long periods of full NS; 12 months post Rx	CsA+low dose steroid
6	81	yes	17	11,53	13	7,8	2	steroid in full dose; CsA	rituximab 1x375 mg/m2	Tac+low dose steroid	dialysis; 32 months post diagnosis	none
7	46	no	34	2,62	90		3	steroid in full dose	rituximab 4x375 mg/m2; rituximab 1x375 mg/m2	Tac+low dose steroid;steroid ex	complete remission ; 12 months post Rx	Tac
8	39	no	30	2,54	71		>3	prednisolone in full dose	rituximab 1x375 mg/m2; rituximab 2x375 mg/m2; rituximab 375 mg/m2	prednisolone ex	complete remission; 8 months post Rx	none
9	45	yes	21	11,33	90	9,3	3	CsA+steroid in full dose	rituximab 1000 mg	low dose steroid	complete remission; 10 months post Rx	low dose steroid
10	26	yes	24	14,02	73		0	CsA+full dose steroid	rituximab 4x375 mg/m2; rituximab 4x375 mg/m2	CsA (TR 103)	partial remission; 7 months post Rx	CsA
11	66	yes	17	7,07	46	8,9	1	CsA+low dose steroid	rituximab 1x375 mg/m2	continues with CsA, steroid ex	dialysis; 36 months post diagnosis	none
12	69	yes	20	9,8	82	8,1	2	CsA/Tac+low dose steroid	rituximab 1x375 mg/m2	Tac+low dose steroid for 14 months	complete remission; 72 months post Rx	lost to follow-up*
13	33	yes	20	25,86	83	10,5	0	CsA+low dose steroid	rituximab 2x 375 mg/2; rituximab 3x375 mg/m2	steroid tapered down, IVlg due to low IgG	dialysis; 79 months post diagnosis	none
14	43	yes	25	3,86	90	6,4	6	full dose steroid	rituximab 1x375 mg/m2	steroid tapered down	complete remission; 15 months post Rx	none
15	37	yes	26	9,06	80	9,3	12	CsA+low dose steroid	rituximab 2x375 mg/m2	continues with CsA (TR 104) for 17 months	complete remission; 17 months post Rx	none

FOKALNA SEGMENTNA SKLEROZA PRI OTROCIH

FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS IN CHILDREN

Aleksandra Mitrović¹, Tanja Kersnik Levart¹

1 Department of Nephrology, Division of Paediatrics, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Introduction

In this short review, the authors describe the UpToDate definition, epidemiology, etiology and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in children. They illuminate the clinical presentation, ways to diagnose and treat FSGS, as well as its outcome. They also present the demographical data, clinical course and outcome of children with FSGS at the University Medical Center Ljubljana, Pediatric Nephrology Department in the last 10 years.

Definition and epidemiology

FSGS is a histologic lesion of glomerular damage resulting from several causes but ending in sclerosis in parts (segmental) of some (focal) glomeruli. It can be classified into primary, secondary, and genetic. FSGS lesion in a renal biopsy by itself does not establish a diagnosis but should initiate an evaluation to identify a specific etiology, which has important implications for treatment and prognosis.

It is hard to estimate the exact incidence and prevalence of FSGS in children, since most children with nephrotic syndrome (NS), unlike the majority of adults, are not routinely subjected to renal biopsy. The presumptive diagnosis of minimal change disease (MCD) is based on steroid responsiveness (1,2), which usually leads to under diagnosis of FSGS because up to 15-20% of patients with FSGS initially respond to steroids (3). The incidence of NS is between two and four new cases per 100,000 children per year, with biopsy-confirmed FSGS comprising 15–20% of the total (2,4-7). An incidence of FSGS of 0.37 to 0.94 new cases per 100,000 children per year was reported (2,6). FSGS was diagnosed in 75 of 1053 (7.1%) patients with NS who underwent a renal biopsy (8). No clear gender difference have been described in most reports (1,8,9). Ethnicity and age appear to play important roles in the prevalence of FSGS, being the highest in adolescent African-American patients with NS (1,7,10).

Etiology/pathogenesis

The exact etiology of primary FSGS is still unknown. The clinical evidence presses for the existence of circulating permeability factors (11-22).

Secondary FSGS generally occurs as an adaptive phenomenon either from a reduction in the number of functioning nephrons, like in oligomeganefronia, renal agenesis or nephrectomia (23-28) or from a normal nephron population subjected to abnormal stress, like in systemic hypertension, obesity, sickle cell anemia (29-32), or after exposure to drugs like mTOR inhibitors, calcineurin inhibitors, anthracyclines (33-35) or infection like HIV, CMV, EBV (33,36).

Genetic FSGS is caused by a number of genetic mutations in genes that code for proteins expressed in podocytes and at the slit diaphragm. Genetic FSGS may be either limited to the kidney or part of a broader syndrome with extrarenal involvement. The most common genes involved in genetic FSGS limited to the kidney are (in brackets protein that is coded by the gene): NPHS2 (podocin), NPHS1 (nephrin), PLCE1 (phospholipase Ce1), INF2 (formin), TRPC6 (transient receptor potential cation channel 6), MYO1E (nonmuscle myosine 1e), CD2AP (CD2-associated protein), and others (33). The most common genes involved in genetic FSGS as part of a broader syndrome with extrarenal involvement are (in brackets protein that is coded by the gene): WT1 (Wilms tumor 1) causing Frasier syndrome, Danys-Drash sindrome; LAMB2 (laminin beta2) causing Pierson syndrome; SMARCAL1 (SMARCA-like protein) causing Schimke immuno-osseous dysplasia; INF2 (inverted formin 2) causing Charcot-Marie-Tooth disease; COQ6 (coenzyme Q6 monooxygenase) causing early childhood-onset FSGS and sensorineural deafness; COQ2 (Coenzyme Q2 4-hydroxybenzoate polyprenyl transferase) causing childhood-onset FSGS and encephalopathy; MYH9 (myosine heavy chain 9) causing Ebstein-Fechtner syndrome, and many others (33).

Clinical presentation

Proteinuria is the main presenting clinical feature of FSGS. The degree of proteinuria can help us distinguish between different types of FSGS. Primary FSGS typically presents with abrupt-onset marked proteinuria and severe NS (37), while patients with secondary FSGS often presents with non-nephrotic proteinuria and less clinical severity and rarely, if ever, develop NS, despite proteinuria progressing well above nephrotic range (29,38,39).

Most patients with childhood-onset genetic FSGS have autosomal recessive mutations that almost always convey full penetrance and present with or progress to severe NS and end stage renal disease early in life (40). However, adult-onset genetic FSGS is generally inherited as autosomal dominant disease with variable penetrance, and it exhibits proteinuria of usually 5 g/24 h and more slowly progressive chronic kidney disease (41).

Diagnosis

The diagnosis of FSGS is a histological one, but to identify specific etiology, history and detailed clinical evaluation are of paramount importance. Medication and family history, body mass index, birth weight, and viral serology should be documented. Clinical evidence of a syndromic presentation should also be sought (e.g., hearing loss, skin or eye abnormalities, cardiac dysfunction or anatomic disturbances, hepatosplenomegaly, etc.). Measurement of serum albumin concentration and quantitation, as well as qualification of urinary proteins are the required first steps in patient stratification. There are currently no reliable and clinically useful biomarkers that aid the diagnostic process of classifying FSGS lesions (33)

Even though kidney biopsy is the key step in diagnosing FSGS, not all patients with FSGS are biopsied. Only children with steroid resistant nephrotic syndrome (SRNS), and those with unexplained proteinuria undergo kidney biopsy. It is also not entirely necessary in genetic forms of FSGS presenting with congenital nephrotic syndrome with or without extrarenal manifestations, where a diagnosis is usually confirmed by genetic testing.

Genetic testing is a very important diagnostic tool in some selected, but not all patients with FSGS. It is advised in: 1. children presenting with congenital NS with or without extrarenal manifestations; 2. patients with NS and diffuse foot process effacement (FPE) who do not respond to first-line therapy; 3. patients with no NS and diffuse FPE; 4. patients with NS or no NS with segmental FPE and no evidence of secondary cause for FSGS. Genetic testing is not necessary in patients with conditions well known to be associated with secondary FSGS (33, 42-45).

Treatment

It is not unique and depends on FSGS etiology.

Genetic forms, with some exceptions are in general, besides symptomatic treatment, not treated (33).

In secondary forms of FSGS, all our therapeutic measures are focused on treating the cause and preventing further glomerular damage.

Primary FSGS is in general treated with immunosuppressive drugs. The first-line treatment with steroids is started in patients with NS and based on response, two types of NS are identified: steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) and SRNS.

Second-line treatment in children with SRNS and FSGS are calcineurin inhibitors (CNI) (46). SRNS patients who do not show at least partial remission to CNI by 6 months are deemed CNI resistant and CNI should be stopped. If complete remission is achieved, CNI dosages should be reduced to the lowest dosage required to maintain remission and discontinuation of CNIs after 12–24 months should be considered. Switching to mycophenolate mofetil (MMF) can be done to minimize nephrotoxicity of CNIs and try to maintain remission. MMF rather than CNIs should be also considered in children with SRNS and eGFR < 30 ml/min/1.73 m² (47).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines (48) suggests that cyclophosphamide should not be given to children with SRNS (48, 49-51). However, cyclophosphamide may be tried to induce remission in resource-limited settings, but should be stopped in case of achieving no-response (47,52,53).

Patients with SRNS who fail to achieve at least partial remission with CNIs (and who do not have genetic or syndromic disease) should be approached for participation in a clinical trial evaluating novel potential therapies for SRNS. If a clinical trial is not available, the use of rituximab may be considered. In rituximab-resistant or rituximab-intolerant patients, the use of ofatumumab and extracorporeal blood purification therapies such as plasma exchange, immunoadsorption, or lipid apheresis may be considered (47).

Besides specific, etiology-based treatment, symptomatic treatment and some precaution measures are also very important to be considered in FSGS patients, especially those with persistent NS: angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs), avoidance of excessive salt intake, a balanced fluid intake, loop diuretics (e.g., furosemide) (severe edema), metolazone, thiazides, or potassium sparing diuretics (refractory edema), human albumin infusions, immunoglobulin substitution, prophylaxis with cotrimoxazole (after rituximab), completing all vaccinations without delay, especially for encapsulated bacteria and varicella-zoster virus, prevention of thrombosis (mobilization, avoidance of central venous lines), age-dependent lipid-lowering treatment, oral calcium and magnesium, cholecalciferol or ergocalciferol, levothyroxine, treatment of hypertension and CKD-associated complications (47).

Outcome

It is not unique and depends on FSGS etiology. Genetic forms of FSGS, with some exceptions (those who respond to treatment), end up in ESRD. On the other hand, a secondary FSGS, when a cause is treatable (drug-related, infection-related FSGS...) can have a much better prognosis. While this is however not the case for primary FSGS. Up to around 80% of cases of primary FSGS are resistant to steroids (54) and a large proportion of patients with steroid-resistant FSGS progress to end-stage renal disease (ESRD) (55).

A retrospective chart review of patients with a diagnosis of FSGS at a tertiary care hospital University Medical Centre Ljubljana, Pediatric Nephrology Department from the period 2010 to 2020 was conducted. A total of 22 patients were analyzed: 11/22 (50%) were classified as primary FSGS, 9/22 as genetic (41%) and 2/22 (9%) as probably secondary. The mean age at presentation was 6.62 years (range 0 to 16.6 years), 11 patients were male and 11 female. At presentation, 14/22 (63.6%) of patients were steroid-resistant, 3/22 (13.6%) were steroid-sensitive, 1/22 (4.5%) had a steroid dependent course and in 4/22 (18.2%) steroids were not given due to a previous genetic diagnosis. Tacrolimus was used in 14/22 (63.6%) and cyclosporin in another 2/22 (9%) of children with a summarized response rate of 10/16 (62.5%). Long-term follow-up showed complete remission in 8/22 (36.3%), partial remission in 1/22

(4.5%), no remission but without ESRD in 2/22 (9%) patients, ESRD in 11/22 (50%), and death in 1/22 (4.5%) patient. There is a high prevalence of genetic FSGS in our Slovene cohort with a high rate 7/9 (77.7%) of progression to ESRD.

Literature

1. Bonilla-Felix M, Parra C, Dajani T, Ferris M, Swinford RD, Portman RJ, et al. Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Kidney Int.* 1999;55:1885-90.
2. Filler G, Young E, Greier P, Carpenter B, Drukker A, Feber J. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1107-13.
3. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) (2005). Annual report 2005. NAPRTCS Administrative Office, Boston, Mass.
4. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child.* 1968;116:623-7.
5. Feehally J, Kendell NP, Swift PG, Walls J. High incidence of minimal change nephrotic syndrome in Asians. *Arch Dis Child.* 1985;60:1014-7.
6. Srivastava T, Simon SD, Alon US. High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:13-8.
7. Kim JS, Bellow CA, Silverstein DM, Aviles DH, Boineau FG, Vehaskari VM. High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2005;68:1275-81.
8. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1985;27:442-9.
9. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome. Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int.* 1978;13:159-65.
10. Baqi N, Singh A, Balachandra S, Ahmad H, Nicastrì A, Kytinski S, et al. The paucity of minimal change disease in adolescents with primary nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:105-7.
11. Wei C, Hindi SE, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Medicine.* 2011;17(8):952-60.
12. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Translational Research.* 2008;151(6):288-92.
13. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;5(11):2115-21.
14. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh SC, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Science Translational Medicine.* 2014;6(256):256ra136.
15. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(12):2207-16.

16. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *American Journal of Transplantation*;5(6):1179-85.
17. Davenport RD. Apheresis treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: re-analysis of published case-reports and case-series. *Journal of Clinical Apheresis* 2001;16(4):175-8.
18. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE, Cohen DJ, Saal SD, Kaplan B, et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clinical Nephrology*. 2001;56(4):271-8.
19. Zimmerman SW, Mann S. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clinical Nephrology*. 1984;22(1):32-8.
20. Avila-Casado MDC, Perez-Torres I, Auron A, Soto V, Fortoul TI, Herrera-Acosta J. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney International*. 2004;66(1):133-43.
21. Kemper MJ, Wolf G, Müller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(5):386-7.
22. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(17):1648-9.
23. McGraw M, Poucell S, Sweet J, Baumal R. The significance of focal segmental glomerulosclerosis in oligomeganephronia. *International Journal of Pediatric Nephrology*. 1984;5(2):67-72.
24. Bhatena DB, Weiss JH, Holland NH, Greg R, McMorrow MD, Curtis JJ, et al. Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. *The American Journal of Medicine*. 1980;68(6):886-92.
25. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *The American Journal of Physiology*. 1981;241(1):F85-F93.
26. Abdi R, Dong VM, Rubel JR, Kittur D, Marshall F, Racusen LC. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. *Journal of Urology*. 2003;170(1):42-4.
27. Wiggins JE, Goyal M, Sanden SK, Wharram BL, Shedden KA, Misek DE, et al. Podocyte hypertrophy, 'adaptation' and 'decompensation' associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: prevention by calorie restriction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(10):2953-66.
28. Fukuda A, Wickman LT, Venkatarreddy MP, Sato Y, Chowdhury MA, Wang SQ, et al. Angiotensin II-dependent persistent podocyte loss from destabilized glomeruli causes progression of end stage kidney disease. *Kidney International*. 2012;81(1):40-55.
29. Praga M, Hernández E, Morales E, Campos AP, Valero MA, Martínez MA, et al. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(9):1790-8.
30. Chen HM, Li SJ, Chen HP, Wang QW, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy in china: a case series of 90 patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;52(1):58-65.
31. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte lesions in patients with obesity-related glomerulopathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;48(5):772-9.

32. Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha SK. Secondary Focal segmental Glomerulosclerosis from Podocyte Injury to Glomerulosclerosis. *BioMed Research International*. 2016;2016:Article ID 1630365.
33. Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29: 759-74.
34. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(4):655-67.
35. Lan X, Rai P, Chandel N, Cheng K, Lederman R, Saleem MA, et al. Morphine induces albuminuria by compromising podocyte integrity. *PLoS ONE*. 2013;8(3):Article ID e55748: BioMed Research International review article sec FSGS.
36. Dettmar AK, Oh J. Infection-Related Focal Segmental Glomerulosclerosis in Children. *Biomed Res Int*. 2016:Article ID 7351964.
37. Hommos MS, De Vriese AS, Alexander MP, Sethi S, Vaughan L, Zand L, et al. The incidence of primary vs secondary focal segmental glomerulosclerosis: A Clinico-pathologic Study. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1772-81.
38. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:52-8.
39. Praga M, Borstein B, Andres A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, et al. Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: Clinical characteristics and response to angiotensin- converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis*. 1991;17:330-8.
40. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, et al. Podo-Net Consortium: Spectrum of steroid- resistant and congenital nephrotic syndrome in children: The PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:592-600.
41. Fervenza FC. A patient with nephrotic-range proteinuria and focal global glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1979-87.
42. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García- Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1139-48.
43. McCarthy HJ, Bierzynska A, Wherlock M, Ognjanovic M, Kerecuk L, Hegde S, et al. RADAR the UK SRNS Study Group: Simultaneous sequencing of 24 genes associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*;2013;8:637-48.
44. Lipska BS, Iatropoulos P, Maranta R, Caridi G, Ozaltin F, Anarat A, et al. PodoNet Consortium: Genetic screening in adolescents with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2013;84:206-13.
45. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. SRNS Study Group: A single- gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1279-89.
46. Samuel S, Bitzan M, Zappitelli M, Reich H, Humar A, Muirhead N. Canadian society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis: management of nephrotic syndrome in children. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(3):354-62.
47. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, Gipson D, Sinha A, Schaefer F, et al on behalf of the International Pediatric Nephrology Association. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology* 2020;35:1529-61.
48. <http://kdigo.org/home/glomerulonephritis-gn/>

49. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatric Nephrology*. 1996;10(5):590-3.
50. White RH, Glasgow EF. Focal glomerulosclerosis - a progressive lesion associated with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Archives of Disease in Childhood*. 1971;46(250):877-8.
51. Chapter 4: steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney International Supplements*. 2012;2(2):172-6.
52. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. *Clinical Nephrology*. 1984;22(3):109-13.
53. Bergstrand A, Bollgren I, Samuelsson A, Törnroth T, Wasserman J, Winberg J. Idiopathic nephrotic syndrome of childhood: cyclophosphamide induced conversion from steroid refractory to highly steroid sensitive disease. *Clinical Nephrology*. 1973;1(5):302-6.
54. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;23(6):773-83.
55. Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent therapy of prednisone-resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clinical Nephrology*. 1995;43(2):84-8.

VLOGA CIKLOSPORINA PRI ZDRAVLJENJU FOKALNE SEGMENTNE GLOMERULOSKLEROZE

THE ROLE OF CYCLOSPORINE IN THE TREATMENT OF FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS

Nina Vodošek Hojs¹, Eva Jakopin¹, Robert Ekart^{2,3}, Sebastjan Bevc^{1,3}

1 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

2 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

3 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

UVOD

Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi (FSGS) je v ospredju prizadetost podocitov z zlitjem njihovih nožic ter skleroza delov posameznih glomerulov. O primarni FSGS govorimo, kadar vzrok za okvaro podocitov ni znan, o sekundarni FSGS pa govorimo, kadar je bolezen posledica genetskih mutacij, okužbe, uporabe določenih zdravil, pridobljene strukturne okvare glomerula in adaptivnih sprememb glomerula pri različnih bolezenskih stanjih. Primarna FSGS se večinoma kaže z nefrotskim sindromom, medtem ko je pri sekundarni FSGS v ospredju asimptomatska proteinurija ter zmanjšano ledvično delovanje (1). Pomembno je razlikovanje med primarno in sekundarno FSGS, saj je zdravljenje različno. Pri sekundarni FSGS zdravimo vzrok bolezni, medtem ko pri primarni FSGS zdravimo z imunosupresivnimi zdravili. Kot prvo zdravilo izbora veljajo kortikosteroidi, čeprav to zdravljenje temelji le na podlagi retrospektivnih in nekontroliranih prospektivnih raziskav. S kortikosteroidi naj bi v 40-60% dosegli remisijo bolezni (2). V kolikor so kortikosteroidi nezaželeni zaradi stranskih učinkov ali pa smo z njimi neuspešni pri zdravljenju, je zdravilo drugega izbora ciklosporin. Ta prispevek bo služil pregledu trenutno dostopne literature o vlogi ciklosporina pri zdravljenju FSGS.

UPORABA CIKLOSPORINA PRI FSGS

Ciklosporin je selektivni inhibitor kalcinevrina, s čimer preprečuje transkripcijo interlevkina-2 in drugih citokinov v limfocitih T ter vpliva na imunski odgovor (3). V zadnjih letih pa so odkrili, da je antiproteinurični vpliv ciklosporina tudi posledica stabilizacije aktinskega citoskeleta v podocitih (4, 5).

Podatki o uspešnosti zdravljenja primarne FSGS s ciklosporinom so skopi in večinoma obstajajo le manjše raziskave o uspešnosti zdravljenja pri od kortikosteroidov odvisni

ali na kortikosteroide odporni FSGS. Med prvimi večjimi raziskavami je bila raziskava Ponticellija s sodelavci, v katero so vključili 45 bolnikov z na kortikosteroide odpornim nefrotskim sindromom (6). Od tega jih je le 10 odraslih imelo primarno FSGS, po zdravljenju s ciklosporinom (5 mg/kg/dan vsaj 6 mesecev) so pri 2 bolnikih dosegli delno do popolno remisijo, pri 4 bolnikih delno remisijo, 4 bolniki pa se niso odzvali na zdravljenje. Izreden pomen je v preteklosti imela raziskava Cattrana s sodelavci, v katero so vključili 49 bolnikov z na kortikosteroide odporno FSGS (7). 26 tednov so jih zdravili s kombinacijo ciklosporina (3,5 mg/kg/dan) in nizkega odmerka prednizolona (0,15 mg/kg/dan; največ 15 mg/dan) ali s placebom in nizkim odmerkom prednizolona, bolnike so sledili 200 tednov. Že v prvih 26 tednih je 70% zdravljenih in le 4% iz placebo skupine doseglo delno ali popolno remisijo proteinurije. Do 78. tedna je prišlo do relapsa bolezni pri 60%, ostali so ostali v remisiji do konca opazovanega obdobja. V opazovanem obdobju je prišlo do 50% znižanja kreatininskega očistka pri 25% zdravljenih skupine in pri 52% placebo skupine. Heering s sodelavci je v raziskavo vključil 57 bolnikov z na kortikosteroide odporno FSGS, 34 bolnikov je prejelo samo ciklosporin (5 mg/kg/dan, ciljni nivo 130-180 ng/ml), 23 bolnikov pa prednizolon (1,5 mg/kg/dan) in klorambucil (0,1-0,4 mg/kg/dan) (8). Pri vseh bolnikih iz zadnje skupine po 6-12 tednih ni bilo ustreznega odgovora, zato so jih prevedli na ciklosporin. Po 4 letih je od vseh bolnikov 21% doseglo polno remisijo, 42% delno remisijo, medtem ko je pri 16% prišlo do končne ledvične odpovedi.

Zelo malo podatkov obstaja o uporabi ciklosporina pri primarni FSGS kot terapiji prvega izbora. Goumenos s sodelavci je vključil 51 bolnikov s primarno FSGS, 25 bolnikov so zdravili z imunosupresivno terapijo (prednizolon (1 mg/kg/dan; 9 bolnikov), prednizolon (0,5 mg/kg/dan) v kombinaciji s azatioprinom (2 mg/kg/dan; 6 bolnikov) ali ciklosporinom (3 mg/kg/dan; 10 bolnikov)), 26 bolnikov pa niso zdravili z imunosupresivno terapijo (9). Nefrotski sindrom ob začetku zdravljenja je imelo 8 bolnikov na prednizolonu, 5 bolnikov na kombinaciji prednizolona in azatioprina in 7 bolnikov na kombinaciji prednizolona s ciklosporinom. Remisijo nefrotskega sindroma so dosegli pri 62,5% zdravljenih samo s prednizolonom, pri 80% zdravljenih s prednizolonom in azatioprinom ter pri 85,7% bolnikov zdravljenih s prednizolonom in ciklosporinom. Razlika v remisiji nefrotskega sindroma med posameznimi skupinami ni bila statistično značilna.

Prav tako primanjkuje raziskav, ki bi primerjale primarno zdravljenje s kortikosteroidi s primarnim zdravljenjem s ciklosporinom. Laurin s sodelavci je opravil retrospektivno raziskavo zdravljenja primarne FSGS, kjer so med drugim primerjali 173 bolnikov zdravljenih s kortikosteroidi, 90 bolnikov zdravljenih s ciklosporinom z ali brez kortikosteroida (28 zdravljenih samo s ciklosporinom), 12 bolnikov zdravljenih z drugimi imunosupresivi in 183 nezdravljenih bolnikov (10). Uporaba kortikosteroidov in/ali ciklosporina je bila povezana z boljšim ledvičnim preživetjem kot neimunosupresivno zdravljenje. Ciklosporin bi lahko imel vlogo že v začetnem zdravljenju primarne FSGS, čeprav njegove superiornosti nad glukokortikoidi niso uspeli dokazati, morda zaradi premajhnega števila bolnikov zdravljenih samo s ciklosporinom.

V kolikor se odločimo za zdravljenje s ciklosporinom, večinoma pričnemo z odmerkom 2-4 mg/kg/dan (v dveh deljenih odmerkih), ciljni nivo (minimalna koncentracija v krvi tik

pred naslednjim odmerkom) znaša 100-175 ng/ml (1). S ciklosporinom zdravimo še 6 mesecev po kompletni remisiji in eno leto po delni remisiji. V kolikor se bolnik po 6 mesecih zdravljenja ne odzove na zdravljenje, ciklosporin ukinemo. Ob ciklosporinu lahko uporabimo kortikosteroid v nizkem odmerku (prednizolon 0,15 mg/kg/dan; metilprednizolon 0,12 mg/kg/dan). V tem primeru znižamo odmerek kortikosteroida po 6 mesecih zdravljenja in ga obdržimo za 6-12 mesecev po doseženi remisiji (1). Za zdravljenje s ciklosporinom se ne odločimo pri obsežni prizadetosti intersticija in žilja v vzorcu tkiva pridobljenega z ledvično biopsijo ter pri pomembno okrnjeni ledvični funkciji (ocenjena glomerulna filtracija <30 ml/min/1,73m²) zaradi možne nefrotoksičnosti (1, 11).

ZAKLJUČEK

Potrebne so dodatne raziskave o uporabi ciklosporina pri zdravljenju primarne FSGS, dosednji podatki pa kažejo, da je varen in učinkovit. Trenutne KDIGO smernice svetujejo uporabo ciklosporina kot primarno zdravljenje pri bolnikih z visokim tveganjem za stranske učinke kortikosteroidov (npr. debeli, sladkorni bolniki, bolniki s hudo osteoporozo, psihiatrični bolniki) (12). Lahko ga uporabimo samostojno ali v kombinaciji z nizkimi odmerki kortikosteroidov (1). Prav tako svetujejo uporabo ciklosporina pri na kortikosteroide odporni in od kortikosteroidov odvisni FSGS z ali brez nizkega odmerka kortikosteroidov (1, 12).

LITERATURA

1. Cattran DC, Appel GB. Focal segmental glomerulosclerosis: Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Pridobljeno 18.9.2020.)
2. Beaudreuil S, Lorenzo HK, Elias M, Obada EN, Charpentier B, Durrbach A. Optimal management of primary focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:97-107.
3. Cattran DC. Cyclosporine in the Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2003;23(2):234-41.
4. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med.* 2008; 14(9): 931-8.
5. Li X, Ding F, Wang S, Li B, Ding J. Cyclosporine A protects podocytes by regulating WAVE1 Phosphorylation. *Sci Rep.* 2015;5:17694.
6. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, Altieri P, Rivolta E, Rinaldi S, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1993;43(6):1377-84.
7. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1999;56(6):2220-6.
8. Heering P, Braun N, Mülleijans R, Ivens K, Zäuner I, Fünfstück R, et al. Cyclosporine A and Chlorambucil in the Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(1):10-8.

9. Goumenos DS, Tsagalis G, El Nahas AM, Shortland JR, Davlouros P, Vlachojannis JG, et al. Immunosuppressive Treatment of Idiopathic Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Five-Year Follow-Up Study. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(2):c75-82.
10. Laurin LP, Gasim AM, Poulton CJ, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ, et al. Treatment with Glucocorticoids or Calcineurin Inhibitors in Primary FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(3):386-94.
11. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P and the Collaborative Group of the Société de Néphrologie. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1994;45(5):1446-56.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter. Suppl.* 2012;2:139–274.

POVRNITEV FOKALNE SEGMENTNE GLOMERULOSKLEROZE PO PRESADITVI LEDVICE

RECURRENCE OF FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS AFTER
KIDNEY TRANSPLANTATION

Damjan Kovač¹

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) je bolezen glomerulov, ki prizadene primarno podocyte. Delimo jo na primarno, genetsko in sekundarno obliko. Primarna FSGS je posledica prisotnosti še neopredeljenega dejavnika v krvi, ki povzroči okvaro podocitov. Genetsko obliko povzročajo mutacije genov za nekatere ključne proteine podocitov, sekundarna pa je posledica različnih zdravil, infekcij in kot adaptacijski odgovor na izgubo ledvičnega tkiva. Po presaditvi ledvice se lahko povrneta primarna in v nizkem odstotku tudi nekatere oblike genetske FSGS [1]. Primarna FSGS se povrne na prvem presadku v 20-60% in na drugem presadku v 80-100%, če je prvi prenehal delovati zaradi povrnitve FSGS. FSGS, ki je posledica homozigotne mutacije NPHS2 gena za podocin se povrne v okoli 3%. Dejavniki tveganja za povrnitev primarne FSGS so nastop bolezni v otroštvu, hitro napredovanje do končne odpovedi ledvic, ledvica starejšega darovalca, izguba predhodne presajene ledvice zaradi povrnitve FSGS, obojestranska nefrektomija in mezangijska proliferacija na ledvični biopsiji [2]. Bolniki s povrnitvijo FSGS imajo pomembno slabše 5-letno preživetje presajene ledvice, ki znaša okoli 60% [3,4]. Slabše preživetje ledvic je posledica rezistence povrnitve FSGS na zdravljenje, pri katerem ne dosežemo remisije bolezni. Povrnitev bolezni se najpogosteje pojavi v prvih mesecih po presaditvi [3,5,6]. Pri kasnem pojavu nefrotske proteinurije moramo pomisliti tudi na novo nastalo FSGS. Pri bolnikih s povrnitvijo FSGS pogosteje ugotovimo zavrnitev presajene ledvice [5,7].

Pri primarni FSGS je vzročni dejavnik t.i. permeabilnostni dejavnik, ki še ni dokončno opredeljen. Kot potencialna dejavnika sta opredeljena topni urokinazni plazminogen aktivirajoči receptor (suPAR) in kardiotropinski citokinski faktor 1 (CLCF-1) [8,9]. Pri bolnikih s povrnitvijo bolezni so ugotovili korelacijo s prisotnostjo anti-CD40 protiteles v serumu bolnikov [10] in prisotnostjo apolipoproteina A-Ib (ApoA-Ib) [11]. Apolipoprotein A-Ib se je pokazal tudi kot dober napovedni dejavnik s senzitivnostjo 93,3% in specifičnostjo 90,9% za povrnitev FSGS [11]. Od drugih napovednih dejavnikov za povrnitev so ugotovili, da panel protiteles proti sedmim antigenom (CD40, PTPRO, CGB5, FAS, P2RY11, SNRPB2, and APOL2) z 92% verjetnostjo napoveduje povrnitev FSGS.

V klinični praksi ja zaenkrat za ugotovitev povrnitve FSGS najbolj uporabno spremljanje proteinurije. Pri bolnikih z znano primarno in genetsko obliko FSGS je po presaditvi pomembno vsakodnevno določanje proteinurije že od prvega dne dalje in

nato ob vseh ambulantnih pregledih. Ob pojavu proteinurije je potrebno čim prej (znotraj 48 ur) pričeti zdravljenje povrnitve FSGS. Ledvična biopsija nam v začetnem obdobju pokaže spremembe le na elektronski mikroskopiji, kjer vidimo difuzno zlitje nožic podocitov.

Glede preventivnega zdravljenja povrnitve FSGS najdemo v literaturi več poročil o ugodnem preventivnem zdravljenju povrnitve FSGS z membransko plazmaferozo (MPF) [12] ali rituksimabom [13,14]. Glede preventivnega zdravljenja FSGS priporočila KDIGO iz leta 2020 navajajo, da sicer več poročil sugerira učinkovitost MPF in rituksimaba v obtransplantacijskem obdobju, vendar zaradi pomanjkanja randomiziranih kontrolnih raziskav in negativnih poročil o tovrstnem zdravljenju zaenkrat ne morejo priporočiti preventivnega zdravljenja morebitne povrnitve FSGS [15].

Zaradi pomanjkanja randomiziranih raziskav tudi za zdravljenje potrjene povrnitve FSGS nimamo izdelanih priporočil. Opiramo se lahko zgolj na večinoma retrospektivne raziskave z majhnimi skupinami bolnikov in prikaze primerov. Interpretacija rezultatov zdravljenja je težavna zaradi heterogenosti diagnostike in definicije remisije. Zaenkrat je kot najboljša metoda zdravljenja opredeljena MPF ali imunska adsorpcija (IA) ter dodatno zdravljenje z anti-CD20 protitelesi.

V večji metaanalizi, v katero so vključili 77 raziskav s 423 bolniki zdravljenih z MPF so prikazali, da lahko dosežemo popolno remisijo (proteinurija < 0,5 g dnevno) v 46,8% in delno remisijo (proteinurija 0,5-3,5 g dnevno) v 28,1%. Če so z zdravljenjem pričeli v prvih 2 tednih po povrnitvi FSGS, je bila 2-krat večja verjetnost za remisijo, kakor če so začeli kasneje. Remisija je bila manj pogosta pri bolnikih s proteinurijo več kot 7 g dnevno [16].

O uspešnosti IA z IgA ali z IgG kolumno je v literaturi več poročil. V raziskavi Allarda in sodelavcev so zdravili z IA 12 bolnikov od katerih jih je 10 odgovorilo na zdravljenje in sicer 8 s popolno in 2 z delno remisijo. IA je bila uspešna tudi pri posameznih bolnikih, ki niso odgovorili na predhodno zdravljenje z MPF. Osem bolnikov od desetih je ostalo odvisnih od IA, samo pri dveh so lahko s proceduro prenehali [17]. V drugi raziskavi poročajo o uspešnem zdravljenju 7 bolnikov, pri katerih so po 12 mesecih pri šestih bolnikih dosegli popolno in pri enem delno remisijo bolezni. Šest bolnikov je prejelo tudi rituximab [18].

Rituksimab, monoklonsko protitelo proti CD20 antigenom, povzroči deplecijo B limfocitov. Poleg imunološkega načina delovanja tudi neposredno modulira funkcijo podocitov in deluje zaščitno na aktinski citoskelt podocitov [13]. Številne retrospektivne raziskave so potrdile učinek rituksimaba na povrnitev FSGS. Nedavna raziskava o kombinaciji MPF in rituksimaba je prikazala popolno ali delno remisijo v 46% oz. 16%. Petletno preživetje presajene ledvice je bilo pri skupini, ki je odgovorila na zdravljenje 100% v skupini, ki ni odgovorila na zdravljenje pa 34,3% [19].

Ofatumumab je humano monoklonsko protitelo novejšje generacije proti receptorju CD20. Njegovo delovanje je podobno kot delovanje rituksimaba, le da ima večjo afiniteto do CD20 in večjo s komplementom povzročeno citotoksičnost na tarčnih celicah. Zasledimo lahko več poročil o njegovi uspešnosti pri indukciji remisije

povrnitve FSGS po presaditvi, tudi ko predhodno zdravljenje z rituksimabom ni bilo učinkovito [20-22].

Cananaud s sodelavci je objavil odlične rezultate zdravljenja s kombinacijo visokih odmerkov glukokortikoidov, ciklosporina in MPF. Bolniki so prejeli pronizon 1 mg/kg telesne teže, za 4 tedne in nato postopno nižanje za 0,25 mg/kg na teden, ciklosporin i.v. 2 mg/kg telesne teže za 14 dni nato pa peroralno in izvajali podaljšano, 9- mesečno zdravljenje z MPF s postopnim zmanjševanjem intenzitete zdravljenja. Popolno in trajno remisijo bolezni so dosegli pri 9 od 10 bolnikov. Pri enem bolniku je bila remisija delna in ta bolnik je postal odvisen od zdravljenja z MPF [23].

V zadnjih letih je več poročil o učinkovitosti abatacepta in belatacepta, pri zdravljenju povrnitve FSGS po presaditvi. Abatacept in belatacept sta inhibitorja T-celične kostimulacije molekule B7-1 (CD80) in stabilizirata β -1 integrin v podocitih. V nedavno objavljeni metaanalizi 11 raziskav z vključenimi 32 bolniki je abatacept povzročil popolno remisijo bolezni pri 43,8% bolnikov in bil združen z več neželenimi učinki. Uspešen je zgolj pri bolnikih, ki imajo pozitivno histologijo na B7-1 [24].

Zaključek

Zaenkrat še nimamo na razpolago jasnih priporočil kako zdraviti povrnitev FSGS na presajeni ledvici. Kot najbolj učinkovita se izkazuje MPF v kombinaciji z anti-CD20 protitelesi. Z rednim spremljanjem proteinurije, še posebej v začetnem obdobju po presaditvi je potrebno povrnitev FSGS ugotoviti čim prej in jo pričeti zdraviti v najkrajšem možnem času.

Literatura

1. Battelino N, Arnol M, Kandus A, Ponikvar R, Novljan G: Post-Transplant Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis in a Child With Heterozygous Mutations in NPHS1 and NPHS2. *Ther Apher Dial* 2016, 20:312-17.
2. Rudnicki M: FSGS Recurrence in Adults after Renal Transplantation. *Biomed Res Int* 2016, 2016:3295618.
3. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ: Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016, 11:2041-6.
4. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaior Drumond F, O'Shaughnessy MM, Cheng XS, Chin KK, Ventura CG, et al.: Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020, 15:247-56.
5. Maas RJ, Deegens JK, van den Brand JA, Cornelissen EA, Wetzels JF: A retrospective study of focal segmental glomerulosclerosis: clinical criteria can identify patients at high risk for recurrent disease after first renal transplantation. *BMC Nephrol* 2013, 14:47.
6. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, Cosio FG, Larson TS, Stegall MD, Ishitani MB, et al.: Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation* 2009, 87:1232-9.

7. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR: Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2001, 59:328-33.
8. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ: Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:2115-21.
9. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, et al.: Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011, 17:952-60.
10. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh SC, Fornoni A, Burke GW, Bruneval P, Naesens M, Jackson A, et al.: A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014, 6:256ra136.
11. Puig-Gay N, Jacobs-Cacha C, Sellarès J, Guirado L, González Roncero F, Jiménez C, Zárraga S, Paul J, Lauzurica R, Alonso Á, et al.: Apolipoprotein A-Ib as a biomarker of focal segmental glomerulosclerosis recurrence after kidney transplantation: diagnostic performance and assessment of its prognostic value - a multi-centre cohort study. *Transpl Int* 2019, 32:313-22.
12. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, McCarthy ET, Savin VJ: Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005, 5:2907-12.
13. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzi A, Ciancio G, Chen L, et al.: Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med* 2011, 3:85ra46.
14. El Khashab S, El Khashab O, El Ghoneimy M, AbdelRassoul MA: Rituximab as a Preemptive Treatment to Prevent Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Novel Approach. *Exp Clin Transplant* 2019, 17:326-9.
15. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, et al.: KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020, 104:S11-s103.
16. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF: The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol* 2016, 17:104.
17. Allard L, Kwon T, Krid S, Bacchetta J, Garnier A, Novo R, Deschenes G, Salomon R, Roussey G, Allain-Launay E: Treatment by immunoadsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2018, 33:954-63.
18. Naciri Bennani H, Bonzi JY, Noble J, Terrec F, Motte L, Imerzoukene F, Bugnazet M, Giovannini D, Janbon B, Malvezzi P, et al.: Immunoadsorption for Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis on Kidney Allografts: A Single-Center Experience and Literature Review. *Blood Purif* 2020, 49:322-33.
19. Garrouste C, Canaud G, Buchler M, Rivalan J, Colosio C, Martinez F, Aniort J, Dudreuilh C, Pereira B, Caillard S, et al.: Rituximab for Recurrence of Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis After Kidney Transplantation: Clinical Outcomes. *Transplantation* 2017, 101:649-56.
20. Wang CS, Liverman RS, Garro R, George RP, Glumova A, Karp A, Jernigan S, Warshaw B: Ofatumumab for the treatment of childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017, 32:835-41.

21. Bernard J, Bruel A, Allain-Launay E, Dantal J, Roussey G: Ofatumumab in post-transplantation recurrence of a pediatric steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant* 2018, 22:e13175.
22. Colucci M, Labbadia R, Vivarelli M, Camassei FD, Emma F, Dello Strologo L: Ofatumumab rescue treatment in post-transplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2020, 35:341-5.
23. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, Gaha K, Thervet E, Lefrere F, Cavazzana-Calvo M, et al.: Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2009, 9:1081-6.
24. Hansrivijit P, Puthenpura MM, Ghahramani N: Efficacy of abatacept treatment for focal segmental glomerulosclerosis and minimal change disease: A systematic review of case reports, case series, and observational studies. *Clin Nephrol* 2020, 94:117-26.

DEBELOST IN SRČNOŽILNE BOLEZNI PRI BOLNIKI S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

OBESITY AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Radovan Hojs^{1,3}, Robert Ekart^{2,3}, Sebastjan Bevc^{1,3}, Nina Vodošek Hojs¹

1 Dept. of Nephrology, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

2 Dept. of Dialysis, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

3 Faculty of Medicine, University of Maribor, Maribor, Slovenia

Introduction

Obesity represents one of the major public health problems (1,2). Obesity and overweight increase the risk of many diseases (hypertension, type 2 diabetes, etc.) including chronic kidney disease (CKD) (3-5). Many large population studies have shown a J-shaped association between body mass index (BMI), the 'gold-standard' measure of weight, and mortality/morbidity risk (6-8). With increasing age, the lowest mortality rate shifts towards heavier BMI (from normal weight into the overweight category) (9).

Obesity and mortality in CKD patients

There are only a few published studies, which included CKD patients before renal replacement therapy. The results are controversial, the studies were diverse in terms of their BMI classification and referent BMI category, and they included patients with different CKD stages (10).

Patients with CKD stage 3-5 were included in four studies. The largest study showed a U-shaped relationship between BMI and risk of death (11). In two studies no significant associations between BMI and mortality were reported (12,13). In the fourth, a relationship between being underweight and mortality was found (14).

Patients with CKD stage 3-4 were included in three studies. In the first, obesity was associated with increased risk of death; in the second, increased BMI was associated with lower risk of death; in the third, low-normal BMI was associated with higher mortality (15-17).

In a study including CKD stage 1-4 patients only obesity grade 3 (BMI ≥ 40.0 kg/m²) was associated with higher mortality (18). Underweight patients were excluded in this study (18).

Another study included patients with CKD stage 1-3 (19). In patients with higher glomerular filtration rates or no proteinuria a U-shaped association of BMI with cardiovascular mortality was found. In patients with lower glomerular filtration rates and proteinuria an inverse association between BMI and mortality was observed (19).

Few studies have investigated the role of changes in weight during the progression of CKD. In the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study, CKD patients were followed-up for a median of 5.7 years. Weight was stable in these patients until eGFR decreased to <35 mL/min/1.73m² and thereafter their weight declined (20). During follow-up of participants who began haemodialysis or peritoneal dialysis, a $>5\%$ annualized weight loss after eGFR decreased to <35 mL/min/1.73 m² was associated with a 54% higher risk of death after dialysis initiation compared with those with more stable weight (annualized weight changes within 5% of baseline) (20).

In another study 169 obese patients with CKD were included (21). Patients had BMI >30 kg/m² or BMI >28 kg/m² with at least one comorbidity (dyslipidaemia, diabetes or hypertension). All were referred to an established 12-month structured weight loss program (21). Patients who did not commence the weight loss program became the observational control group. In the unadjusted and adjusted analysis participation in the weight loss program predicted a longer event-free period for the combined event of all-cause mortality and cardiovascular morbidity compared with the control group (21). Authors concluded that participation in a weight loss program, rather than weight loss alone, was associated with a longer event-free survival period (21).

Bansal et al. (22) examined the association of self-reported intentional versus unintentional weight loss with all-cause mortality. They included 872 CKD patients with BMI ≥ 25 kg/m². The reference group were patients with no intent to lose weight and no change in weight. Unintentional weight loss of $\geq 10\%$ was significantly associated with higher risk of mortality in this study. Interestingly, intentional weight loss was not associated with lower mortality risk.

Obesity and mortality in end-stage renal disease (ESRD) patients

In ESRD “obesity paradox” or “reverse epidemiology” has been consistently reported (23). Higher body mass index was paradoxically associated with better survival of these patients. In most studies “reverse epidemiology” was independent of demographics, co-morbidities and nutritional markers (23).

There are a few studies where change of BMI and/or weight were used in analyses. In the COSMOS study (The Current Management of Secondary Hyperparathyroidism: A Multicenter Observational Study) among 6.296 European haemodialysis patients, 1.643 died (24). Data of these patients was prospectively collected every 6 months for 3 years. Patients were stratified according to their starting BMI, 42% of patients had a normal weight (BMI 20–25 kg/m²), 11% were underweight, 31% were overweight, and

16% were obese (BMI ≥ 30 kg/m²) (24). In this study weight change was defined as weight loss (decreases $>1\%$), weight gain (increases $>1\%$), and stable dry weight (dry weight changes of $< \pm 1\%$ from initial body weight). Stable dry weight was considered the reference category. Weight loss or gain was strongly associated with higher rates of mortality or survival (24). After stratification by BMI categories, this was true in non-obese categories and especially in underweight patients (24). In obese patients, however, the association between weight loss and mortality was attenuated and no survival benefit of gaining weight was seen (24). Important limitations were that the study was observational and that weight changes were unintentional (24).

In a large US study incident haemodialysis patients were included and trends in weight changes during the first year of treatment were observed (25). The association of post-dialysis weight changes with all-cause mortality was analyzed (25). Patients' post-dialysis weights rapidly decreased and reached a nadir at the 5th month of dialysis (25). Weight loss over the first year of dialysis therapy was associated with higher death risk and weight gain during the 5th to 12th month was associated with better survival (25). It is not clear if weight changes in these patients were intentional or unintentional.

Molnar et al. (26) conducted a study in haemodialysis patients on a waiting list for kidney transplantation. Compared to minimal weight change (less than ± 1 kg) over 6 months, those with 3-5 kg and >5 kg weight loss, had a higher death risk (26).

Conclusion

In ESRD patients »reverse epidemiology« is consistently reported. There are only a few published studies including non-dialysis-dependent CKD patients, results are controversial.

Literature

1. About obesity. Available on line: <http://www.worldobesity.org/aboutobesity> (accessed on 10 March 2020).
2. von Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tjønneland A, et al. Trend in obesity prevalence in European adult cohort populations during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. *PLoS One* 2011; 6:e27455.
3. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med* 2019; 17:169.
4. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:871-80.
5. Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe TE, Hallan S. Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease: 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:638-46.
6. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004; 363:157-63.

7. Global BMI Mortality Collaboration, Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzales AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388:776-86.
8. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. *JAMA* 2013; 309:71–82.
9. Hughes V. The big fat truth. *Nature* 2013; 497:428-30.
10. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, Streja E, Rhee CM, Gillen DL, et al. Association of body mass index with clinical outcomes in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2015; 6:37-49.
11. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:2088–96.
12. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med* 2011; 26:379–85.
13. Muntner P, Judd SE, Gao L, Gutierrez OM, Rizk DV, McClellan W, et al. Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:1159–65.
14. De Nicola L, Minutolo R, Chiodini P, Borrelli S, Zoccali C, Postorino M, et al. The effect of increasing age on the prognosis of non-dialysis patients with chronic kidney disease receiving stable nephrology care. *Kidney Int* 2012; 82:482–8.
15. Babayev R, Whaley-Connell A, Kshirsagar A, Klemmer P, Navaneethan S, Chen SC, et al. Association of race and body mass index with ESRD and mortality in CKD stages 3–4: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2013; 61:404–12.
16. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:212–23.
17. Ricardo AC, Madero M, Yang W, Anderson C, Menezes M, Fischer MJ, et al. Adherence to a healthy lifestyle and all-cause mortality in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:602–9.
18. Kramer H, Shoham D, McClure LA, Durazo-Arvizu R, Howard G, Judd S, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:177–85.
19. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Kainz A, Klauser-Braun R, Függer R, et al. Body mass index modifies the risk of cardiovascular death in proteinuric chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:2421–8.
20. Ku E, Kopple JD, Johansen KL, McCulloch CE, Go AS, Xie D, et al. Longitudinal weight change during CKD progression and its association with subsequent mortality. *Am J Kidney Dis* 2017; 71:657-65.
21. MacLaughlin HE, Hall WL, Condry J, Sanders TAB, Macdougall IC. Participation in a structured weight loss program and all-cause mortality and cardiovascular morbidity in obese patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2015; 25:472-9.
22. Bansal S, Wei G, Boucher RE, Beddhu S. Self-reported intentional weight loss and risk of death in moderate chronic kidney disease in the united states. *J Ren Nutr* 2018; 28:422-7.
23. Park J, Ahmadi SF, Streja A, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D, et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56:415-25.

24. Cabezas-Rodriguez I, Carrero JJ, Zoccali C, Quereshi AR, Ketteler M, Floege J, et al. Influence of Body Mass Index on the Association of weight changes with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:1725-33.
25. Chang TI, Ngo V, Streja V, Chou JA, Tortorici AR, Kim TH, et al. Association of body weight changes with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32:1549-58.
26. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Sampaio MS, Jing J, et al. Associations of body mass index and weight loss with mortality in transplant-waitlisted maintenance hemodialysis patients. *Am J Transplant* 2011; 11:725-36.

KAKO OCENITI TVEGANJE ZA SRČNOŽILNE BOLEZNI PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO?

HOW TO ASSESS THE CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS?

Robert Ekart^{1,2}, Sebastjan Bevc^{2,3}, Nina Vodošek Hojs³, Nejc Piko¹, Radovan Hojs^{2,3}

1 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

3 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Nedvomno so bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) pomembneje ogroženi zaradi srčno-žilnih bolezni in njihovih zapletov kot splošna populacija. Glede na prevalenco KLB in število bolnikov s končno ledvično odpovedjo na dializnem zdravljenju ali po transplantaciji ledvice je jasno, da velika večina bolnikov s KLB ne dočaka 5. oz. končne stopnje te bolezni. Tako je zelo pomembno, da za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri vsakem bolniku s KLB naredimo optimalno oceno bolnikovega tveganja za srčno-žilne zaplete.

V sodobni medicini imamo veliko možnosti, da z določitvijo različnih laboratorijskih označevalcev in izvedbo raznovrstnih preiskav naredimo dokaj natančno oceno subkliničnega in kliničnega srčno-žilnega stanja bolnika.

Pri vsakdanjem kliničnem delu z bolniki s KLB se tako poraja veliko vprašanj. Ali naj vsakega bolnika s KLB napotimo na vse preiskave za oceno srčno-žilnega stanja? Vemo, da teh preiskav ni malo. Kako pogosto naj ga napotimo na vse te preiskave? Ali lahko spremenimo potek KLB, v kolikor poznamo rezultate vseh preiskav?

Priporoča se, da nefrolog pri bolniku s KLB oceni stopnjo albuminurije/proteinurije in določi označevalce ledvične funkcije (sečnina, kreatinin, cistatin C) za oceno glomerulne filtracije (oGF). Prav gotovo sta oba podatka pomembna, med drugim je to pokazala tudi meta-analiza 27 kohort z 637.315 posamezniki brez anamneze srčno-žilnih bolezni (1). V tej analizi so ugotavljali, da pri bolnikih s KLB hkratna določitev oGF in albuminurije (lahko tudi določitev razmerja albumin/kreatinin v urinu) pomembno in bolje od tradicionalnih dejavnikov tveganja izboljša oceno koronarne bolezni, srčnega popuščanja, možganske kapi in srčno-žilne umrljivosti (1).

Tudi v meta-analizi 21 kohort z > 800.000 bolniki sta se albuminurija in oGF izkazala kot zelo dobra in neodvisna napovedna dejavnika periferne arterijske bolezni (2). Tako imajo bolniki z oGF < 30 ml/min/1,73m² in razmerjem albumin/kreatinin > 300 mg/g

(ali semikvantitativno proteinurija $\geq 2+$) 6-krat večje tveganje za nastanek periferne arterijske bolezni in 10-krat večje tveganje za amputacijo (2,3).

V primerjavi z oGF, izračunano na podlagi kreatininske formule, ima določitev cistatina C boljšo napovedno vrednost za oceno tveganja srčno-žilne umrljivosti (4).

Kot pomemben napovednik aterosklerotičnih srčno-žilnih zapletov so se pokazale tudi kalcinacije koronarnih arterij (5). Le-te so bile v raziskavi Yeboah s sod. v času opazovanja 5,9 let pri bolnikih s KLB neodvisno in statistično značilno povezane s srčnim infarktom, srčnim popuščanjem in srčno-žilno obolevnostjo (6). Slabost tega napovednika je potreba po CT preiskavi, pa tudi njena dvomljiva uporabnost pri dializnih bolnikih, ki imajo spremenjen metabolizem kalcija in fosforja (7).

Zmanjšano izločanje z urinom zaradi znižane oGF pri bolnikih s KLB postavlja pred dilemo tudi vlogo in pomen pogosto povišanih vrednosti N-terminalnega fragmenta pro B natriuretičnega peptida (NT-proBNP) in visoko občutljivega troponina T (hs-troponin T). Oba srčna označevalca sta se v številnih raziskavah izkazala kot dobra prognostična dejavnika srčno-žilnih bolezni, zlasti srčnega popuščanja pri bolnikih s KLB, ki so imeli oGF med 20 in 70 ml/min/1,73m² (3,8). Povišane vrednosti NT-proBNP in hs-troponina T odražajo subklinične spremembe volumskega stanja in stresa miokarda ter posledično prispevajo h kliničnemu razvoju srčnega popuščanja (8).

Na našem oddelku že dlje časa izvajamo tudi preiskave, na podlagi katerih smo prav tako dokazali pomen za oceno srčno-žilnega tveganja in prognozo bolnikov s KLB. Meritve debeline intime-medije (IMT) karotidnih arterij so se izkazale kot napovednik srčno-žilne smrti pri naših hemodializnih bolnikih brez sladkorne bolezni, saj so imeli umrli statistično značilno debelejšo IMT (9). Arterijska hipertenzija je tradicionalni dejavnik tveganja srčno-žilnih bolezni in jo je zlasti pri dializnih bolnikih zaradi variabilnosti meritev, sprememb intravaskularnega volumna, časa meritev glede na dializni postopek in številnih drugih posebnosti dokaj težko urediti. Neinvazivno ambulantno merjenje krvnega tlaka je odlična metoda za ugotavljanje hipertenzije bele halje, nočne hipertenzije, odkrivanje bolnikov brez ustreznega nočnega padca krvnega tlaka, prikrite (maskirane) hipertenzije. Prikrita hipertenzija je pri bolnikih s KLB povezana tudi z zvečanim tveganjem okvare tarčnih organov, vključno s hipertrofijo levega prekata, povišano hitrostjo aortnega pulznega vala, proteinurijo in zmanjšano oGF (10). Prognostično vrednost sistoličnih in diastoličnih vrednosti krvnega tlaka za srčno-žilno smrt smo z 48-urnimi meritvami krvnega tlaka dokazali tudi pri naših hemodializnih bolnikih (11).

Meritve hitrosti aortnega karotidno-femoralnega pulznega vala predstavljajo togost aorte, poleg tega pa tudi okvaro tarčnih organov kot so možgani, srce in ledvici (12). Meritve togosti aorte neodvisno napovedujejo srčno-žilno in celokupno umrljivost pri zdravih starejših ljudeh, diabetikih, hipertoničnih in bolnikih s KLB (12). V raziskavi CRIC so pri diabetikih s proteinurijo in KLB ugotavljali neodvisno povezavo med hitrostjo aortnega karotidno-femoralnega pulznega vala in 24-urno proteinurijo ter napredovanjem KLB (13). Tako so bolniki s hitrostmi pulznega vala v zgornji tretjini imeli 37% večje tveganje za razvoj končne ledvične odpovedi in 72% višje tveganje za smrt v primerjavi z bolniki s hitrostmi pulznega vala v spodnji tretjini (12). Mehanizem

ledvične okvare pojasnjujejo z neposrednim prenosom energije iz aortnega pulznega vala v tkivo z nizkim žilnim uporom, ki je značilno za ledvice, v katerih se potem presežna energija prenese v tlačno občutljive glomerule (14).

Tudi periferni pulzni val nam daje različne podatke o stanju srčno-žilnega sistema posameznika. Med pomembnejšimi parametri se je izkazalo razmerje subendokardne viabilnosti miokarda (SEVR), ki predstavlja neinvazivno meritev koronarne perfuzije in je povezano s srčnim delom ter porabo kisika. V eni od naših raziskav smo dokazali, da je SEVR < 130 napovednik usodnih in neusodnih srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s KLB (12).

Na podlagi ugotovitev dosedanjih raziskav lahko zaključimo, da je za optimalno oceno srčno-žilnega tveganja pri bolniku s KLB potrebno ob začetku vodenja bolnika s strani nefrologa določiti stopnjo albuminurije/proteinurije skupaj z oGF ter cistatinom C, biokemijske označevalce hs-troponin T, NT-proBNP, opraviti UZ srca, meritev IMT ter hitrosti aortnega karotidno-femoralnega pulznega vala, analizo perifernega pulznega vala, meritev gleženjskih indeksov ter vsaj 24-urno (in tudi 48-urno pri dializnih bolnikih) ambulantno merjenje krvnega tlaka.

Literatura

1. Matsuhita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(7): 514-25.
2. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Arima H, Ärnlöv J, Cirillo M, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 718-28.
3. Ballew SH, Matsushita K. Cardiovascular Risk Prediction in CKD. *Semin Nephrol*. 2018; 38(3): 208-16.
4. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013; 369: 932-43.
5. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiol*. 2017; 2:635-43.
6. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788-95.
7. Sharples EJ, Pereira D, Summers S, Cunningham J, Rubens M, Goldsmith D, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2): 313-9
8. Bansal N, Anderson AH, Yang W, Christenson RH, deFilippi CR, Deo R, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):946-56.

9. Ekart R, Hojs R, Hojs-Fabjan T, Pečovnik-Balon B. Predictive value of carotid intima media thickness in hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2005;29(8):615-9.
10. Babu M, Drawz P. Masked Hypertension in CKD: Increased Prevalence and Risk for Cardiovascular and Renal Events. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(7):58.
11. Ekart R, Kanič V, Pečovnik-Balon B, Bevc S, Hojs R. Prognostic value of 48-hour ambulatory blood pressure measurement and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35(5):326-31.
12. Townsend RR. Arterial Stiffness in CKD: A Review of Findings From the CRIC Study. *Am J Kidney Dis*. 2019; 73(2): 240–7.
13. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Anderson C, Appel L, et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2403–10.
14. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. *Hypertension*. 2010;56(4):563–70.
15. Ekart R, Bevc S, Hojs N, Hojs R. Derived Subendocardial Viability Ratio and Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Med*. 2019;9(1):41-50.

VLOGA NEFROLOGA PRI ZDRAVLJENJU NAPREDOVALEGA SRČNEGA POPUŠČANJA IN POMEN SRČNEGA POPUŠČANJA PRI BOLNIKI S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

NEPROLOGYST'S ROLE IN THE TREATMENT OF ADVANCED HEART FAILURE
AND THE IMPACT OF HEART FAILURE IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS

Boštjan Leskovar¹, Tjaša Furlan¹, Anton Adamlje¹

1 Splošna bolnišnica Trbovlje, Trbovlje, Slovenija

Uvod

Prevalenca srčnega popuščanja se močno povečuje s staranjem prebivalstva (1% pri mlajših od 65 let, 30% pri starejših od 80 let) (1). Razmerje med srčnim popuščanjem z ohranjenim in znižanim iztisnim deležem levega prekata je v razvitem svetu 1:2. Prevalenca kronične ledvične bolezni v razvitem svetu dosega 12%. Breme obeh bolezni narašča s starostjo, povprečna starost prebivalstva in delež starejših od 65 let pa se v razvitem svetu vztrajno povečujeta.

V zadnjih 20 letih, predvsem po objavi Ronocovega članka (2), prepoznamo vse več bolnikov s sočasno prizadetostjo obeh organskih sistemov. Ta prispevek je bil prelomnica, da so mnoga nefrološka, mnogo kasneje pa tudi kardiološka združenja, sprejela ta sindrom kot realno entiteto. Vse ostreje meje med posameznimi podspecialnostmi interne medicine so sprva oddaljile prepoznavo tega sindroma, klinične in znanstvene raziskave ter posledično multidisciplinarno obravnavo bolnikov.

Fiziološke osnove kardiorenalnega sindroma

Ledvice so organ, ki skrbi za fiziološko ravnotežje mnogih procesov. Poleg izločevalne funkcije urina, so osrednji organ za vzdrževanja normalne telesne prostornine vode, elektrolitskega in acidobaznega stanja, eden izmed najpomembnejših organov za uravnavanje krvnega tlaka, vzdrževanje normalne ravni vitamina D, serumskega kalcija in hemoglobina. Krvni pretok ledvic je dvojen. Perfuzijski pretok, ki dosega 10-100 ml/minuto, je zadolžen za preskrbo ledvic s kisikom, funkcionalni, ki dosega 20 % minutnega volumna srca pri zdravih posameznikih, ali v povprečju 700-1200 ml/minuto, pa neposredno določa glomerulno filtracijo zdravih ledvic (3). Ta vpliv krvnega pretoka ledvic je eden od osnovnih patofizioloških mehanizmov nastanka kardiorenalnega sindroma, opisujemo ga z razmerjem pretoka plazme preko ledvic (RPF) in glomerulne filtracije.

Trenutno veljavna teoretična razdelitev loči pet oblik kardiorrenalnega sindroma (4). Klinično bolj uporabna se zdi razdelitev na:

- klasični kardiorrenalni sindrom: akutno poslabšanje srčne funkcije brez predhodne prizadetosti ledvic. Osnovni mehanizem upada ledvične funkcije ob sicer zdravih ledvicah je prerrenalno znižanje funkcionalnega pretoka preko ledvic (znižanje RPF). Običajno se pojavi akutno ter izzveni (primer: virusni miokarditis, ki popolnoma izzveni) ali preide v kronično obliko (primer: obseženi sprednjestenski infarkt, ki trajno pomembno oslabi minutni volumen pretoka preko ledvic brez sočasne generalizirane aterosklerotične bolezni)
- klasični renokardialni sindrom: praktično vedno poteka kronično in je posledica kronične ledvične bolezni imunske ali neimunske etiologije, vpliva oslabljen ledvične funkcije na sistemski krvni obtok, krvni tlak, razvoj arterio- in ateroskleroze, s posledično pridruženo volumsko obremenitvijo srca in kronično anemijo, kar vodi v tahikardno in uremično kardiomiopatijo.
- mešana oblika: običajno poteka kronično s sočasno prizadetostjo srca in ledvic zaradi istega etiološkega vzroka (primer: sladkorna bolezen ali nezdravljena maligna arterijska hipertenzija) ali ločenih procesov na obeh organih (primer: kronični glomerulonefritis ali na ledvico omejeni vaskulitis in prirojena srčna hiba). Procesi v teh primerih so običajno kronični, le izjemoma akutni.

Zdravljenje kardiorrenalnega sindroma

Etiologija kardiorrenalnega sindroma je tudi osnova za zdravljenje le-tega. Usmerjeno je v zdravljenje osnovne bolezni in simptomatsko zdravljenje. Cilj zdravljenja je odpraviti etiološki vzrok za poslabšanje funkcijskega stanja srca in/ali ledvic. V kolikor to ni mogoče ali je nepopolno, so smernice zdravljenja srčnega popuščanja (5) osnova terapevtske obravnave bolnika s kardiorrenalnim sindromom. Enako velja tudi za bolnike z renokardialnim sindromom, kjer osnovo zdravljenja, poleg vzročnega (ne)imunološkega zdravljenja, predstavljajo smernice za zdravljenje kronične ledvične bolezni (6). Ker so tako srce kot ledvice del kardiovaskularnega sistema, se smernice za zdravljenje obeh sindromov ne razlikujejo izrazito. V obeh primerih je osnova ureditev krvnega tlaka, zaviranje razvoja sistemske ateroskleroze, RAAS sistema, remodelacije miokarda in proteinurije. Pomemben del zdravljenja je tudi vzdrževanje normalne funkcije kostnega mozga, obrata kostnine in vzdrževanje mišične mase. Pomembna je korekcija statusa železa, vitamina D in kalcija, elektrolitov in acidobaznega stanja ter anemije. Na strokovni veljavi pridobiva tudi pomen vzdrževanja mišične mase in fizične kondicije z redno telesno vadbo in prehransko podporo.

Klinično je zdravljenje usmerjeno v vzdrževanje funkcije obeh tarčnih organov oz. upočasnitev upada le-te. Poleg medikamentoznega (skladno s kardiološkimi in nefrološkimi smernicami), funkcionalnega (mobilizacija bolnika) ter prehranskega (zmanjšanje upada mišične mase), je izjemno pomembno tudi simptomatsko zdravljenje, ki izboljša splošno počutje bolnika ter njegovo mentalno zdravje kar vodi v večjo zavzetost za zdravljenje. Predvsem ob motnjah ritma (fibrilacija atrijev) ali

posegih na srcu (operacije zaklopk) je indicirano tudi antikoagulantno zdravljenje za preprečevanje sekundarnih zapletov osnovnih sindromov. Sinteza vzročnega in simptomatskega zdravljenja vodi v višjo kvaliteto življenja, zmanjšanje mortalitete in predvsem stopnje hospitalizacije (vključno s številom obiskov izbranega zdravnika ali urgence) (4).

Kardiološke smernice so medikamentozno zdravljenje že zelo zgodaj dopolnile z zdravljenjem z napravami, med katere sodijo srčni vzpodbujevalniki z/brez resinchronizacije in z/brez možnostjo defibrilacije. Pri nas so redkeje uporabljene naprave za povečanje iztisne moči levega ali obeh prekatov, kar je predvsem posledica zavarovalniškega (ne)povračila stroškov. Bolniki so pogosto deležni operativnih ali znotrajžilnih postopkov za izboljšanje funkcijskega stanja srca (revaskularizacija in posegi na zaklopkah).

V literaturi je opisano tudi zdravljenje akutnega poslabšanja srčnega popuščanja s hipervolemijo s hemofiltracijo, ki pa se na kratki rok ni izkazalo za superiorno diuretičnemu zdravljenju (7–9). V našem centru smo že pred 15 leti pričeli zdravljenje bolnikov s srčnim popuščanjem NYHA IV s kronično nizko-účinkovito hemodializo in jo pridružili vsem ostalim načinom zdravljenja. Rezultati so obetavni saj smo s tem lažje vzdrževali euvolemijo in elektrolitsko ter acidobazno ravnotežje, kot tudi shemo zdravlil skladno s smernicami ter hkrati preprečili negativni vpliv kronične uremije na funkcijo srca in ledvic (10). Z omenjenim načinom zdravljenja smo občutno znižali stopnjo hospitalizacije zaradi kardiorrenalnega sindroma kot tudi vseh vzrokov in povišali zavzetost bolnikov za zdravljenje. S presenečenjem smo ugotavljali tudi pozitiven vpliv na preživetje, ki je pomembno višje kot preživetje bolnikov NYHA IV v literaturi, ne glede na stopnjo kronične ledvične bolezni.

Zaključek

Kardiorrenalni sindrom zaradi prepleta kardioloških in nefroloških patofizioloških procesov zahteva multidisciplinarno obravnavo. Razumevanje procesov je še posebej pomembno, saj ob neustreznih ali nezadostnih ukrepih ti sami po sebi poslabšujejo delovanje obeh organov in stanje celotnega organizma po principu pozitivnih povratnih zank. V zdravljenju so se izkazali vsi ukrepi v skladu s smernicami zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem in bolnikov s kronično ledvično boleznijo. Odprta ostajajo vprašanja vloge in časa vključevanja nadomestnega zdravljenja ledvične funkcije (nizko-účinkovita hemodializa, peritonealna dializa (11–13)) v celostno obravnavo bolnikov, ki pa ima na tej stopnji strokovnega vedenja potencialno pozitivno vlogo na prognozo bolezni in kvaliteto življenja.

Literatura

- 1) Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;(1):7–11.
- 2) Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1527–39.
- 3) Navar LG, Arendhorst WJ, Pallone TL, Inscho EW, Imig JD, Bell PD. The renal microcirculation. Supplement 9: Handbook of Physiology, The Cardiovascular System, Microcirculation. 2008.
- 4) Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(5):382–90.
- 5) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–5.
- 6) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(1):S1–266.
- 7) Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, Givertz MM, O'Connor CM, Bull DA, et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367:2296–304.
- 8) Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:675–83.
- 9) Patarroyo M, Wehbe E, Hanna M, Taylor DO, Starling RC, Demirjian S, et al. Cardiorenal
- 10) outcomes after slow continuous ultrafiltration therapy in refractory patients with advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1906–12.
- 11) Leskovar B, Furlan T, Poznič S, Potisek M, Adamlje A. Hemodialysis treatment of cardiorenal syndrome. *Clin Nephrol.* 2017;88(13):57–60.
- 12) Puttagunta H, Holt SG. Peritoneal dialysis for heart failure. *Perit Dial Int.* 2015;35(6):645–9.
- 13) Khalifeh N, Vychytil A, Horl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: A European perspective. *Kidney Int Suppl.* 2006;103:S72–5.
- 14) Grossekketter L, Schmack B, Meyer K, Brockmann C, Wanniger R, Kreuser MM, et al. peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail.* 2019;6(2):271–9.

MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE – WHAT IS BEYOND IMMUNOGLOBULIN RELATED AMYLOIDOSIS IN THE REAL PRACTICE?

Elena Zakharova^{1,2}, *Ekaterina Stolyarevich*²

1 Nephrology, City Clinical Hospital n.a S.P. Botkin, Moscow, Russian Federation;

2 Nephrology, State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Background

In 2012, the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group (IKMG) introduced the term monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) to highlight causal relationship between gammopathy and monoclonal immunoglobulin (MIg)-mediated renal damage in cases, which do not meet criteria for B-cell malignancies. MGRS spectrum, proposed by IKMG, included various patterns with organized and non-organized paraprotein deposition: light chain proximal tubulopathy (LCPT), crystal-storing histiocytosis, MIg related amyloidosis, monoclonal fibrillary glomerulonephritis (GN), immunotactoid GN, type I cryoglobulinemic glomerulonephritis (cryo-GN), MIg deposition disease (MIDD), proliferative GN with MIg deposits (PGNMID), and C3-glomerulonephritis (C3-GN).

According to the IKMG 2019 Consensus report, MGRS term is applicable to any B- or plasma-cell clonal proliferation, matching two characteristics: “one or more kidney lesions that are related to the produced MIg; and the underlying B cell or plasma cell clone does not cause tumor complications or meet any current hematological criteria for specific therapy”. Beyond above-mentioned variants MGRS now merges type II cryo-GN, (cryo)-crystalglobulin GN, thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy, monotypic membranous nephropathy (MN) and monotypic anti-glomerular basement (anti-GBM) GN, smoldering myeloma (SM), smoldering Waldenström’s macroglobulinemia (SWM), and low-grade B-cell non-Hodgkin lymphoma/chronic lymphocytic leukemia (B-cell NHL/CLL) associated with renal lesions.

Cast-nephropathy (CN) regarded as myeloma-defining event, does not belong to the MGRS, even though it is not exclusive to multiple myeloma. Same, intracapillary MIgM deposits, traditionally attributed to overt Waldenström’s macroglobulinemia, not included into MGRS list.

MGRS demand chemotherapy to prevent progression of kidney damage, and, specifically for amyloidosis and MIDD - the damage of heart and other target organs.

Materials and methods

Although MIg-related (in the vast majority of cases AL) amyloidosis is most common and well-known condition, we focused on the rarer patterns and aimed to evaluate the non-amyloid spectrum of MGRS. For this retrospective study, we selected 26 cases, followed-up in our unit in 2002-2019 and matching the updated MGRS criteria, in which kidney biopsy did not show features of amyloidosis or demonstrated amyloidosis in combination with other patterns. Pathology evaluation of kidney tissue per protocol included light microscopy and immune staining; with the electron microscopy additionally performed in two cases. MGRS diagnosis based on evaluation of kidney pathology findings, serum and urine immunochemistry, and bone marrow biopsy.

Study group included 9 males and 17 females of mean age 64 [53; 82] years. The main data collected were clinical diagnosis, pathology pattern, proteinuria, eGFR (CKD-EPI equation), need for dialysis at the time of kidney biopsy, treatment regimens and outcomes.

Chemotherapy (CT) options included combination of melpahalan and dexamethasone (MDex), bortezomib-based regimens with or without cyclophosphamide (CyBorD/BD), rituximab (Rtx), and combination of lenalidomide and dexamethasone (RD). Totally 18 patients (69%) received CT: 4 of them - MDex, 11 – CyBorD/BD, 4 - Rtx, 3 - RD (4 patients got two lines of CT); and 8 patients did not receive any CT either because they refused treatment or were too frail to tolerate any regimen. Outcomes defined as complete response (CR), partial response (PR), and no response (NR).

Results

In our study group 7 patients were ultimately diagnosed with SM, 6 - with SWM, 1- with low-grade NHL, the rest 12 had no underlying hematological disease. At the time of kidney biopsy nephrotic syndrome presented in 16 (61%) of cases; 5 patients had CKD stage G2, 4 - stage G3a, 5 - stage G3b, 8 - stage G4, and 4 - stage 5, two of the latter required hemodialysis at the time of biopsy. Pathology patterns shown in the Table 1.

Among those 18 who received chemotherapy, 6 patients achieved CR, both immunological and organ; another 6 achieved PR; and 6 patients did not respond. Type of response according to the treatment regimen shown in the Table 2.

Table 1. Clinical diagnosis and pathology findings

Clinical setting/pathology pattern	SM n=7	SWM n=6	low-grade B-cell NHL n=1	Other MGRS n=12
Organized Mlg deposits				
<i>CN</i>	2	-	-	-
<i>LCPT</i>	1	-	-	-
<i>CN + AL</i>	1	-	-	-
<i>LCPT + AL</i>	-	-	-	1
<i>Cryo GN</i>	-	1	-	-
Non-organized Mlg deposits				
<i>MIDD</i>	1	1	1	9
<i>MN</i>	-	1	-	-
<i>Intracapillary deposits of MlgM</i>	-	2	-	
Combination of organized and non-organized Mlg deposits				
<i>LCPT + MIDD</i>	1	-	-	-
<i>MIDD + AL</i>	-	-	-	2
Mlg-induced lesions without Mlg deposition				
<i>C3-GN</i>	-	1	-	-
Combination of organized Mlg deposits and Mlg-induced lesions without Mlg deposition				
<i>LCPT + C3-GN</i>	1	-	-	-

SM, smoldering myeloma; SWM, smoldering Waldenström's macroglobulinemia; B-cell NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; Mlg, monoclonal immunoglobulin; CN, cast nephropathy; LCPT, light chain proximal tubulopathy; AL, AL amyloidosis; Cryo-GN, cryoglobulinemic glomerulonephritis; MIDD, monoclonal immunoglobulin deposition disease; MN, membranous nephropathy; MlgM deposits, monoclonal immunoglobulin M deposits; C3-GN, C3 glomerulonephritis

Table 2. Response to the chemotherapy

Treatment regimen	CR	PR	NR
MDex n= 4	1	-	3
CyBorD/BD n=7	1	3	3
Rtx N=3	-	3	-
CyBorD + Rtx n=1	1	-	-
CyBorD + RD n=3	3	-	-

CR, complete response; PR, partial response, NR, no response; MDex, melpahalan-dexamethasone; CyBorD/BD, cyclophosphamide-bortezomib-dexametasone/bortezomib-dexametasone; Rtx, rituximab; RD, lenalidomide-dexamethasone

Conclusions

In our cohort of patient patterns with the organized Mlg deposits presented mostly in SM cases, whereas non-organized deposits, like MIDD, dominated in patients without underlying hematological condition and in cases of SWM. The combination of organized and non-organized Mlg deposits found rarely and both in SM and without underlying hematological condition. Finally, single cases of C3-GN alone and C3-GN in combination with LCPT revealed only in SM and SWM. Importantly, in our cohort we

found CN and intracapillary deposits MIgM, which therefore can complement the MGRS spectrum.

Treatment of MGRS is challenging, however for the eligible for chemotherapy persons the bortezomib-based regimens followed by lenalidomide and dexamethasone seem to be most effective.

LEDVIČNE BOLEZNI V POVEZAVI Z MONOKLONSKIM IMUNOGLOBULINOM

KIDNEY DISEASES ASSOCIATED WITH MONOCLONAL IMMUNOGLOBULINS

Nika Kojc¹

1 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Koncept monoklonskega imunoglobulina neznanega pomena (MINP, angl. monoclonal gamopathy of undetermined significance, MGUS) je uvedel Robert Kyle leta 1978. Kriterije za MINP izpolnjujejo bolniki, ki imajo v serumu prisoten monoklonski imunoglobulin pod 30 g/l in manj kot 10% monoklonskih plazmatk v biopsiji kostnega mozga in ob tem nimajo prizadetosti drugih organov. Diagnostika in spremljanje bolnikov z monoklonskim imunoglobulinom zaradi hematoloških malignih bolezni, kot so multipli mielom, Waldenströmova makroglobulinemija ali kronična limfatična levkemija (KLL), je pogosto pokazalo hkratno prizadetost ledvic in pri nekaterih bolnikih izrazite urinske spremembe. Poslabšanje ledvičnega delovanja je bilo prisotno ne le pri bolnikih z multiplim mielomom, kjer je dobro poznana akutna ledvična odpoved zaradi čepne nefropatije; tudi pri bolnikih z Waldenströmovo makroglobulinemijo so bile pogosto prisotne ledvične bolezni, kot so krioglobulinemični glomerulonefritis, amiloidoza, bolezen odlaganja monoklonskih imunoglobulinov, proksimalna tubulopatija s Fanconijevim sindromom in redko čepna nefropatija. Čedalje bolj je postalo opazno, da se enake ledvične bolezni kot pri bolnikih hematološkimi malignimi boleznimi pojavljajo tudi pri bolnikih, ki imajo nizko klonalno breme, torej monoklonski imunoglobulin pod 30 g/l in biopsijsko potrjeno manj kot 10% monoklonskih plazmatk v kostnem mozgu in torej ne izpolnjujejo diagnostičnih kriterijev za multipli mielom ali druge hematološke maligne bolezni. V preteklosti so bile ledvične bolezni pri teh bolnikih klasificirane kot idiopatske bolezni odlaganja monoklonskih verig ali primarna amiloidoza brez znanega vzroka. Pomembno spoznanje o etiologiji ledvične prizadetosti pri teh bolnikih so omogočili mišji eksperimentalni modeli. Pokazali so, da vbrizgavanje zgolj Bence Jonesovega proteina brez spremljajoče hematološke maligne bolezni pri miših povzroči identično ledvično bolezen kot pri ljudeh z nizko koncentracijo monoklonskega imunoglobulina (1, 2).

Raziskave so pokazale, da predvsem pogostost ledvične prizadetosti pri bolnikih brez simptomatskega mutiplega mieloma, Waldenströmove makroglobulinemije ali KLL v zadnjem času narašča. Večina bolnikov ima relativno nizko koncentracijo monoklonskega imunoglobulina, podobno kot pri MINP, vendar pa le-ta pri njih v primerjavi z MINP povzroča okvaro vitalnih organov, med katerimi izstopajo prizadetost živčevja, srca, jeter in predvsem prizadetost ledvic. Koncentracija monoklonskega imunoglobulina v serumu velikokrat ne korelira z intenzivnostjo ledvične bolezni, pri nekaterih bolnikih pa kljub biopsijsko potrjeni ledvični bolezni zaradi monoklonskega imunoglobulina le-tega v serumu sploh ni bilo mogoče dokazati.

Klonalna etiologija bolezenskih sprememb na ledvicah je glede na klinične značilnosti specifična in ima običajno progresiven potek. Prav tako se bolezni v povezavi z monoklonskim imunoglobulinom pogosteje ponovijo na presajeni ledvici in se pogosto slabo odzovejo na konvencionalno imunosupresivno zdravljenje.

Z namenom opredeliti prizadetost ledvic z monoklonskim imunoglobulinom je Mednarodna raziskovalna skupina za ledvice in monoklonske gamopatije (International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group IKMG) 2012 vpeljala termin monoklonski imunoglobulin ledvičnega pomena (MILP, angl. monoclonal gammopathy of renal significance, MGRS), predstavila shemo ledvičnih bolezni v povezavi z monoklonskim imunoglobulinom in priporočila za zdravljenje ledvične prizadetosti.

Prenovljena klasifikacija MILP iz 2017 med MILP vključuje še dodatne entitete, kot sta glomerulopatija C3 in trombotična mikroangiopatija (TMA) pri bolnikih z monoklonskim imunoglobulinom (Tabela 1) (1-3).

Histomorfološki vzorec ledvične okvare določajo strukturne značilnosti in biokemijske značilnosti monoklonskega imunoglobulina, ne pa značilnosti limfocitnega klona, ki ga proizvaja. Lezije v ledvicah lahko razdelimo glede na lokacijo primarno prizadetega ledvičnega predela, kar vključuje glomerulno, tubulointersticijsko in žilno prizadetost, lahko v kombinaciji. Bolj uveljavljena je delitev glede na prisotnost ali odsotnost monoklonskega imunoglobulina in organizacijo depozitov, kjer ločimo med entitetami z organiziranimi in neorganiziranimi depoziti monoklonskega imunoglobulina. Zato aktualna klasifikacijska shema iz 2017 temelji na imunofluorescenčnih preiskavah in ultrastrukturnih značilnostih depozitov, vidnih z elektronsko mikroskopijo (1,3).

Med MILP z organiziranimi depoziti spadajo amiloidoza, monoklonski fibrilarni glomerulonefritis, imunotaktoidni glomerulonefritis, krioglobulinemični glomerulonefritis tipa I in II ter zelo redke bolezni, kot so proksimalna tubulopatija lahkih verig (kristalinična in nekristalinična oblika), (kryo)kristaloglobulinemični glomerulonefritis in histiocitoza s kopičenjem kristalov.

Med MILP z neorganiziranimi depoziti spadajo bolezen odlaganja lahkih, lahkih in težkih ter težkih verig in proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti. Nedavno so k tej skupini dodali tudi mešano kategorijo, ki vključuje ledvične bolezni, ki običajno niso povezane z MILP. Primer je glomerulonefritis proti glomerulni bazalni membrani, nastal sekundarno v povezavi z monoklonskim imunoglobulinom. Drugi primer iz te kategorije je membranski glomerulonefritis z monoklonskimi depoziti IgG.

Poleg direktnega toksičnega učinka odlag monoklonskega imunoglobulina v ledvicah monoklonski imunoglobulin lahko deluje tudi kot protitelo, ki vpliva na delovanje komplementnega sistema, kar se kaže z aktivacijo predvsem alternativne poti komplementa in posledično z možnimi odlagami komponente komplementa C3 v ledvicah. V teh primerih v ledvičnem tkivu ni prisotnih odlag monoklonskega imunoglobulina.

Med MILP je vključena glomerulopatija C3 z značilnimi dominantnimi odlagami komponente komplementa C3 pri bolnikih z monoklonskim imunoglobulinom, saj le-ta

aktivira konvertazo C3. Nedavno je bila med MILP kot podkategorija brez odlag monoklonskega imunoglobulina začasno vključena tudi TMA, saj naj bi bil monoklonski imunoglobulin odgovoren za nastanek endotelne okvare na drobnem žilju. Patofiziologija TMA v povezavi z monoklonskega imunoglobulinom še ni povsem pojasnjena; monoklonski imunoglobulin bi lahko deloval kot avtoprotitelo proti dejavnikom, ki uravnavajo delovanje komplementa. Dodatno je v tej kategoriji tudi glomerulna mikroangiopatija v povezavi z polinevropatijo, organomegalijo, endokrinopatijo, monoklonskim imunoglobulinom in kožnimi spremembami (POEMS) (1,3).

Natančna multidisciplinarna obravnava bolnika z monoklonskim imunoglobulinom je izjemnega pomena za postavitve pravilne diagnoze in posledično zdravljenje. Za postavitve pravilne diagnoze je ključnega pomena ledvična biopsija, ki s pomočjo svetlobnomikroskopskih, imunofluorescenčnih, elektronskomikroskopskih in imunohistokemičnih preiskav natančno opredeli vrsto ledvične bolezni v povezavi z monoklonskim imunoglobulinom in aktivnost ter kroničnost sprememb ledvičnega parenhima, kar vpliva na nadaljnje zdravljenje in napoved ledvične bolezni.

Monoklonski imunoglobulin ledvičnega pomena		
Ledvične bolezni z monoklonskimi imunskimi depoziti		Ledvične bolezni brez monoklonskih depozitov
organizirani depoziti	neorganizirani depoziti	
amiloidoza imunotaktoidni glomerulonefritis monoklonski fibrilarni glomerulonefritis krioglobulinemični glomerulonefritis tip I in II proksimalna tubulopatija kriokristaloglobulinemični glomerulonefritis	bolezen odlaganja lahkih, lahkih in težkih ali težkih verig proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti mešana kategorija	glomerulopatija C3 TMA POEMS

Tabela 1. Aktualna klasifikacija ledvičnih bolezni, povzročenih z monoklonskim imunoglobulinom.

Literatura

1. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jan;15(1):45-59. doi: 10.1038/s41581-018-0077-4. Erratum in: *Nat Rev Nephrol.* 2019 Feb;15(2):121.
2. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):698-711. doi: 10.1038/ki.2014.408. Epub 2015 Jan 21.
3. Amaador K, Peeters H, Minnema MC, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options. *Neth J Med.* 2019 Sep;77(7):243-254.

MINP KLINIČNEGA POMENA

MGUS WITH CLINICAL SIGNIFICANCE

Matevž Škerget^{1,2}, Samo Zver^{1,2}

1 Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Prisotnost monoklonskega imunoglobulina (sinonimi paraprotein, zobec) v serumu in / ali urinu dokazuje prisotnost B-celičnega klon katere celice izločajo zgolj eno obliko imunoglobulina ali le del njega. Ob vsaki najdbi moramo pomisliti na prisotnost limfoproliferativne bolezni. Najpogostejši sta diseminirani plazmocitom (DP) in Waldenstromova bolezen (WB), manj pogoste pa so solitarni plazmocitom, AL amiloidoza in druge limfoproliferativne bolezni kot kronična limfocitna levkemija. Redko se lahko pojavi ob akutnem vnetju ali bolezni. Kadar ne najdemo druge bolezni govorimo o monoklonskem imunoglobulinu neopredeljenega pomena (MINP). To pogosto benigno spremembo odkrijemo pri 3 % zdrave populacije nad 50 letom starosti, pri strejših od 80 let pa pri okvirno 8 % populacije (1). MINP od DP in WB loči raven monoklonskega zobca, ki je manjša od 30 g/L in manj kot 10 % infiltracija klonalnih plazmatk ali limfoplazmocitov v kostnem mozgu (2). Odsotni morajo biti klinični in laboratorijski znaki za DP in WB. MINP predstavlja predrakavo stanje, zato je te bolnike potrebno spremljati. MINP s prisotnim monoklonskim zobcem IgG, IgA in lahкими verigami (LV) z verjetnostno 1 % letno napredujejo v DP, medtem ko MINP z monoklonskim proteinom IgM najpogosteje napreduje v WB (3). Dolgo smo MINP smatrali kot benigno spremembo brez kliničnega pomena. Izkušnje zadnjih let pa kažejo, da lahko tudi majhen B-celični klon z izločanjem monoklonskega imunoglobulina povzroči številne okvare različnih organskih sistemov. V literaturi se je uveljavilo poimenovanje monoklonskega imunoglobulina kliničnega pomena (MIKP)

Monoklonski imunoglobulin kliničnega pomena

Pri bolnikih z MIKP še ne povsem pojasnjene značilnosti samega monoklonskega imunoglobulina, vodijo do odlaganja slednjega v tkivih s posledično okvaro organov. Odlaganje monoklonskega imunoglobulina lahko pod svetlobnim ali elektronskim mikroskopom daje vtis organizirane strukture, npr. v obliki mikrotubulov, fibril in kristalnih oblik. Te spremembe so lahko prisotne pri bolnikih z AL amiloidozo, krioglobulinemijo tipa I in imunotaktoidnim glomerulonefritisom (4). Odlaganje monoklonskega imunoglobulina lahko poteka brez prepoznavnih struktur in daje zgolj

vtis granulacije. Te spremembe najdemo pri bolnikih s proliferativnim glomerulonefritisom z odlaganjem monoklonskega imunoglobulina (4). Poleg z odlaganjem povzročene tkivne okvare lahko monoklonski imunoglobulin deluje kot avtoprotitelo in tako povzroči številne okvare. Kadar je avtoprotitelo uperjeno zoper antigenom na površini eritrocitov, to lahko vodi do bolezni hladnih aglutininov (5). Protitelo zoper MAG (angl. myelin-associated glycoprotein) antigen povezujejo s simetrično periferno polinevropatijo (6). Poznana je tudi aktivnost zoper Von Willenbrandov faktor, kar lahko vodi do istoimenske bolezni s povečanim nagnjenjem do krvavitev in zoper kolagen, kar lahko vodi do buloznih kožnih sprememb (7,8). V literaturi so opisana še številna druga obolenja, kjer je sam mehanizem z monoklonskim protitelesom povzročene okvare malo poznan, vendar lahko glede na klinični potek in odziv na zdravljenje sklepamo na vzročno povezavo.

Diagnoza

Diagnoza MIKP je zaradi velike prevalence MINP pri starejših težavna. Pogosto je težko dokazati vzročno povezavo in izključiti zgolj naključno prisotnost dveh nepovezanih bolezni. Tako je MINP pogosto prisoten pri starejših bolnikih, ki imajo hkrati tudi ledvično okvaro zaradi drugih razlogov, kot sta sladkorna bolezen in arterijska hipertenzija. Pri vzpostavitvi vzročne povezanosti nam pomaga prikaz odlaganja monoklonskega proteina v prizadetem tkivu ali organu. Potrebna je imunohistokemija in določitev podrazreda imunoglobulina. Kadar podvrsta sovpada s prisotnim monoklonskim zobcem je verjetnost, da gre za MIKP večja. Uporaba elektronske mikroskopije lahko pokaže strukturno organizacijo depozitov, ki je značilna za določeno bolezen.

Dokaz avtoprotiteles nam je v pomoč pri diagnozi antiMAG polinevropatije in pri bolezni hladnih aglutininov (5,6). Pri številnih drugih boleznih pa je določitev protiteles v redni klinični praksi pogosto nemogoča. V teh primerih in kadar jasnega mehanizma za nastanek okvare ne poznamo, se opiramo na zbrane podatke v literaturi in dosledno izključimo druge znane razloge za bolezen, preden se odločimo da gre pri bolniku za MIKP.

Zdravljenje

Zaradi redkosti MIKP in pomanjkanja prospektivnih raziskav je odločitev o zdravljenju individualna in mora upoštevati resnost bolnikovih težav. Pri MIKP z monoklonskim zobcem IgG, IgA in LV je posredi praviloma bolezenski klon plazmatk. Izbira najustrežnejšega zdravljenja temelji na izkušnjah pridobljenih na zdravljenju bolnikov z DP. Predvsem kombinacije zdravil z bortezomibom so se izkazale za učinkovite ter z ugodnim varnostnim profilom. Najpogosteje uporabljena shema je VCD, ki sestoji iz bortezomiboma (1,3 mg/m² subkutano 1x tedensko), ciklofosfamida (300 mg/m² 1 x tedensko ali 50 – 100 mg dnevno po.) in deksametazona 40 mg po. tedensko (9,10). Shema se ponavlja v 5 tedenskih intervalih. Odmerek bortezomiba ni potrebno prilagajati pri ledvični okvari. Izkušenj z uporabo novejših zdravil pri bolnikih z MIKP praktično ni, vendar je glede na dobro učinkovitost monoklonskega protitelesa proti

CD38 antigenu na površini plazmatk, daratumumaba pri bolnikih z AL amiloidozo, pričakovati uporabo tega zdravila tudi pri bolnikih z MIKP (11), predvsem pri tistih, z resnimi kliničnimi težavami, v smislu hitro napredujoče ledvične okvare in drugimi življenje ogrožajočimi zapleti.

Pri bolnikih z MIKP z zobcem podvrste IgM je B celični klon pogosto podoben tistemu pri WB. Zato zdravljenje temelji na uporabi protiteles zoper CD20 antigen na celični površini celičnega klona (9,12). Bolniki prejmejo rituksimab (375 mg /m² 1 x mesečno intravenska infuzija), ciklofosamid (100 mg/m² 2 x dnevno po, 5 dni zapored- skupni odmerek 1000 mg/m²) in deksametazon 20 mg po prvi dan (12). Zaradi dobre učinkovitosti ibrutiniba pri bolnikih z WB, bomo v prihodnje verjetno zdravili z njim tudi bolnike z MIKP (13).

Pri bolnikih z polinevropatijo povzročeno z anti MAG protitelesi je možno zdravljenje s humanimi imunoglobulini. Čeprav je takšno zdravljenje varno in prehodno uspešno pri večini bolnikov, je dolgotrajna učinkovitost vprašljiva (14). Trenutno so pri bolnikih z AL amiloidozo v razvoju nova proti-amiloidna protitelesa. Ta naj bi se vezala na amiloid, povzročila njegovo sproščanje iz tkiv in vodila do izboljšanja bolezni. Na žalost so zaradi neučinkovitosti nadaljnji razvoj enega od protiteles že zaustavili.

Zaključki

Monoklonski imunoglobulin neopredeljenega pomena smo dolga leta smatrali kot nepomembno, »lepotno« klinično najdbo. Danes vemo, da lahko v določenih primerih odlaganje monoklonskega imunoglobulina ali njegovo delovanje kot avtoprotitelo, povzroči številne klinične težave, na različnih organskih sistemih. Trenutno imamo največ kliničnih izkušenj z ledvičnimi zapleti, nevrološkimi v sklopu polinevropatije in kožnimi spremembami. Zdravljenje bolnikov mora biti individualno in usklajeno s strani več specialistov, predvsem hematologov, patologov, nefrologov in nevrologov. V ta namen imamo na redne mesečne konzilije, kjer bolnike interdisciplinarno obravnavamo. Ukrepanje temelji na izkušnjah zdravljenja diseminiranega plazmocitoma in Waldenstromove bolezni, saj nedvoumnih kliničnih raziskav ni. Zdravljenje zaenkrat tudi ni odobreno in plačano s strani ZZZS. Slednje zahteva za vsakega zdravljenega bolnika ločen dogovor z ZZZS.

Literatura

1. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2006; 354(13): 1362-9.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014: e538-48
3. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak MF, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med.* 2002; 346(8): 564-9.

4. Femand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, Jaccard A, Kyle RA, Leung N, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood*. 2018; 132(14): 1478-85
5. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013; 122(7): 1114-21.
6. Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2017; 19(12): 43.
7. Dicke C, Schneppenheim S, Holstein K, Spath B, Bokemeyer C, Dittmer R, et al. Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. *Ann Hematol*. 2016; 95(6): 945-57.
8. Aractingi S, Bachmeyer C, Prost C, Caux F, Flageul B, Femand JP. Subepidermal autoimmune bullous skin diseases associated with B-cell lymphoproliferative disorders. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(4): 228-35.
9. Femand JP, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BM, Cook MA, et al. International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013; 122(22): 3583-90.
10. Thirunavukarasu C, Weber N, Morris K, Subramonia Pillai E, Curley C, Butler J, et al. Weekly Cyclophosphamide-Bortezomib-Dexamethasone Induction Performs Comparably to Twice-Weekly Dosing with Respect to Both Response Rates and Survival after Autologous Transplant. *Acta Haematol*. 2020; 143(3): 295-6.
11. Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020; 136(1): 71-80.
12. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007; 25(22): 3344-9.
13. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. iINNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018; 378(25): 2399-410.
14. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, immunopathogenesis and therapies of IgM-anti-MAG antibody-mediated neuropathies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11: 1756285617746640.

NAŠE DOSEDANJE IZKUŠNJE Z DIAGNOSTIKO IN ZDRAVLJENJEM BOLNIKOV Z MONOKLONSKO IMUNOGLOBULINEMIJO Z LEDVIČNIM POMENOM

OUR EXPERIENCE WITH DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH MONOCLONAL GAMMOPATHY OF RENAL SIGNIFICANCE

Andrej Škoberne¹, Matevž Škerget², Nika Kojc³, Maja Frelj³, Andreja Aleš Rigler¹, Željka Večerić Haler¹, Špela Borštnar¹, Nuša Avguštin Rotar¹, Damjan Kovač¹, Jelka Lindič¹, Samo Zver²

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

2 Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

3 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Bolniki, ki imajo monoklonsko imunoglobulinemijo z ledvičnim pomenom (MILP), so redki in kompleksni, tako v smislu diagnostike, kot tudi v smislu zdravljenja in spremljanja. Zaradi narave diagnostike in zdravljenja teh bolezní je multidisciplinarni pristop praktično nujen.

Po definiciji MILP ni povezan z malignim hematološkim obolenjem (1). Skladno s tem so koncentracije monoklonskega imunoglobulina (MI) običajno nizke, pri nekaterih variantah MILP pa celo praviloma odsotne. To velja predvsem za proliferativni glomerulonefritis z monoklonskimi depoziti, ki predstavlja eno od najpogostejših oblik MILP (2). Iz hematološke perspektive torej običajno ni potrebe niti po dodatnih diagnostiki, kaj šele po zdravljenju. Diagnozo bolezní tako praktično brez izjeme postavijo patologi ob ledvični biopsiji, ki je običajno indicirana zaradi proteinurije in slabšega ledvičnega delovanja. MILP se torej začne na nefroloških oddelkih. Zdravljenje je v večini primerov usmerjeno v zmanjšanje klona plazmatk oziroma B limfocitov. Gre torej za terapijo, ki je tipično v domeni hematološke stroke, kjer se obravnava bolnikov z MILP praviloma nadaljuje. V nadaljevanju izziv predstavlja spremljanje uspešnosti zdravljenja. Klasični hematološki kriteriji uspešnosti temeljijo na ustreznem padcu MI, ki pa je, kot omenjeno, pogosto odsoten ali zelo nizek že pred uvedbo terapije. Bolezen zato v večini primerov spremljajmo z »nefrološkimi kriteriji«. Uspešno zdravljenje privede do padca proteinurije in do izboljšanja ledvičnega delovanja oziroma vsaj do stabilizacije le tega.

Glede na vse povedano je obravnava bolnikov z MILP na hematološko-patološko-nefroloških konzilijih bistvenega pomena in najbolj ustrezen pristop k vodenju teh

bolnikov. Več nefrologov in hematologov je v preteklosti izrazilo željo po ustanovitvi posebnega konzilija za MILP, ki je začel z delovanjem ob koncu leta 2017. V nadaljevanju bomo predstavili podatke o kliničnih značilnostih, diagnostičnih posebnosti in odgovorih na zdravljenje bolnikov, ki smo jih obravnavali na konziliju za MILP v triletnem obdobju od decembra 2017 do decembra 2020.

Metode

V raziskavi smo retrospektivno analizirali podatke bolnikov z MILP, ki smo jih obravnavali v omenjenem obdobju. Bolnikov z MILP nismo obravnavali po vnaprej določenem protokolu. Odločitve o smiselnosti uvedbe zdravljenja, načinu zdravljenja in morebitni opustitvi zdravljenja so bile individualno pogojene in osnovane na izkušnjah in priporočilih iz literature. V analizo rezultatov smo zajeli vse bolnike z MILP, ki smo jih v omenjenem obdobju obravnavali na konziliju. Z analizo podatkov smo želeli analizirati klinične značilnosti bolnikov z MILP. Zanimal nas je tudi odziv na zdravljenje ter primerjava med različnimi načini zdravljenja. Iskali smo dejavnike, ki bi lahko napovedovali ugoden ali neugoden odziv na zdravljenje. Del analize smo posvetili tudi analizi aktivacije komplementa, ki je pri bolnikih z MILP pogosto prisotna. Ocenjena glomerulna filtracija je bila izračunana po CKD-EPI enačbi, ki vsebuje zgolj serumski kreatinin. Korelacije med kategoričnimi spremenljivkami smo analizirali s hi-kvadrat testom. Povezave med zveznimi spremenljivkami smo zaradi nenormalne razporeditve spremenljivk primerjali z Mann-Whitneyevim testom. Kot statistično značilne smo smatrali p vrednosti, ki so bile manjše kot 0,05.

Rezultati

V zgoraj omenjenem triletnem obdobju smo na konziliju za MILP obravnavali 25 bolnikov. Od tega 8 bolnikov ni imelo dokazanega MILP (2 bolnika nista imela ledvične biopsije, 2 bolnika sta imela diseminiran plazmocitom, 4 bolniki pa niso imeli histološke diagnoze skladne z MILP). Analizirali smo 17 bolnikov z dokazanim MILP. Pri 12 je bila postavljena diagnoza proliferacijskega glomerulonefritisa z monoklonskimi imunskimi depoziti (PGNMID). Pri ostalih 5 bolnikih smo potrdili pet različnih diagnoz in sicer pri enem imunotaktoidni glomerulonefritis z MID (ITGNMID), pri eni bolnici C3 glomerulopatijo s sovpadajočim MI v krvi (C3GNMI), pri enem proksimalno tubulopatijo s kristaliničnimi MID (PTMID), pri enem krioglobulinemični glomerulonefritis z MID (KRGNMID) in pri enem bolniku diabetično glomerulosklerozo z dodatno najdbo MID (DGSKLMID). V Tabeli 1 povzemamo klinične in laboratorijske značilnosti naše kohorte bolnikov z MILP, v tabeli 2 pa histološke najdbe.

Tabela 1. Klinične in laboratorijske značilnosti bolnikov z MILP

Spol – moški/ženske	11/6
Starost (leta)*	70 (26 – 81)
Serumski kreatinin (μmol/l)*	140 (61 – 523)
oGF (ml/min/1,73 m ²)*	36 (9 – 131)
Proteinurija (g/dan)*	2,6 (0,66 – 16,8)
Albumin/kreatinin v urinu (mg/mmol)*	232,6 (33,6 – 1643,8)
IgG/kreatinin v urinu (mg/mmol)*	12,7 (1,0 – 242,5)
IgG/albumin v urinu*	0,10 (0,02 – 0,33)

* mediana vrednost (minimalna vrednost – maksimalna vrednost), oGF – ocenjena glomerulna filtracija, MI – monoklonski imunoglobulin.

Tabela 2. Histološke najdbe pri bolnikih z MILP

Vzorec prizadetosti glomerula (odstotek bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Membranoproliferativni – 69 % • Mezangijska proliferacija – 44 % • Endokapilarna proliferacija – 38 %
Monoklonski depoziti – težka veriga (število bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • IgG3 – 7 • IgG1 – 3 • IgG2 – 2 • IgM – 3 • Brez depozitov težke verige – 2
Monoklonski depoziti – lahka veriga (število bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Kapa – 10 • Lambda – 6 • Brez depozitov lahke verige – 1
Lokacija monoklonskih depozitov (odstotek bolnikov)	<ul style="list-style-type: none"> • Mezangijski – 94 % • Paramezangijski – 56 % • Subendotelni – 62 % • Intramembranski – 31 % • Subepitelni – 56 %
C3 depoziti (odstotek bolnikov)	92 % <ul style="list-style-type: none"> • (++) ali (+++) – 62 % • (± ali + ali + do ++) – 30 %
C1q depoziti (odstotek bolnikov)	69 % <ul style="list-style-type: none"> • (+ ali ++) – 54 % • (±) – 15 %
Glomeruloskleroza (odstotek)*	20 % (0 – 60 %)
Tubulointersticijska fibroza (odstotek)*	20 % (0 – 70 %)
Zlitje nožic podocitov (odstotek)*	60 % (0 – 90 %)

* mediana vrednost (minimalna vrednost – maksimalna vrednost)

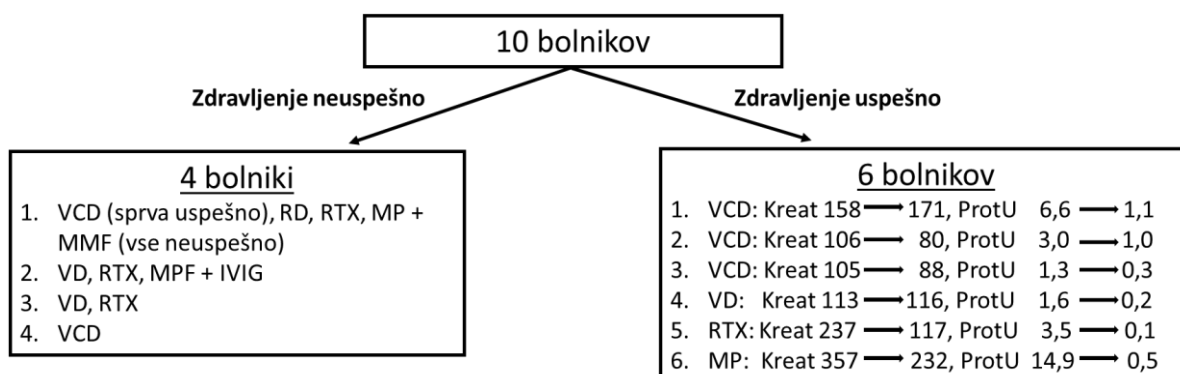
Pri bolnikih s PGNMID jih je le 42 % imelo zaznavno monoklonalno težko verigo v serumu (razpon 1,8 – 17,4 g/l). Noben od bolnikov s PGNMID ni imel zaznavne monoklonalne lahke verige. Bolnica s C3GNMI ter bolnika s DGSKLMID in KRGNMID so imeli zaznavno monoklonalno težko verigo v serumu (prva IgM, druga dva IgG, razpon 1,1 – 11,5 g/l). Največjo koncentracijo lahkih verig v serumu smo zabeležili pri bolniku s PTMID (kapa 1190 mg/l, kapa/lambda 95,1). Zaznavno monoklonalno lahko verigo sta imela tudi bolnica s C3GNMI (kapa 428 mg/l, kapa/lambda 4,64) in bolnik s KRGNMID (kapa 245 mg/k, kapa/lambda 29,2). Bolnik z ITGNMID ni imel zaznavne niti monoklonalne težke niti lahke verige, bolnik z DSKLMID pa ni imel zaznavne monoklonalne lahke verige.

Parametre aktivacije komplementa smo preverjali pri 8/17 bolnikov. Pri 88 % smo zaznali bodisi znake aktivacije komplementa bodisi protitelesa, ki vplivajo na aktivacijo komplementa. Pri 5 bolnikih (63 %) smo potrdili aktivacijo alternativne poti komplementa, pri 4 bolnikih (50 %) aktivacijo lektinske poti komplementa, pri 4 bolnikih (50 %) povišane vrednosti C5b9 v serumu, pri 4 bolnikih (50 %) prisotnost Anti-faktor H protiteles in pri 1 bolnici (13 %) – bolnica s C3GNMI – prisotnost C3 nefritičnega faktorja.

Prisotnost krioglobulinov nismo preverjali pri vseh bolnikih. Pri tistih kjer smo preverjali, smo prisotnost krioglobulinov zaznali pri 5 bolnikih (29 % od vseh bolnikov z MILP). Dva bolnika sta imela monoklonske krioglobuline, trije bolniki pa so imeli mešane krioglobuline. Štirje bolniki so imeli nizke vrednosti krioglobulinov (razpon 103 – 299), en bolnik pa je imel visoke vrednosti (3013). Klinični potek slednjega bolnika je posebej zanimiv. Več let pred začetkom delovanja konzilija za MILP smo pri bolniku diagnosticirali KRGNMID. V tistem času je imel monoklonske krioglobuline v relativno nizkih vrednostih. Zdravljenje z bortezomibom in deksametazonom (VD) je bilo v tisti fazi uspešno. Z leti je prišlo do konverzije v mešano krioglobulinemijo z visokimi vrednostmi krioglobulinov. Zdravljenje z VD v tej fazi ni bilo več uspešno, pač pa je bilo uspešno zdravljenje z rituksimabom (RTX), kakor bi pričakovali pri bolnikih z mešano krioglobulinemijo. Primer dokazuje, da je možen prehod iz monoklonske v mešano krioglobulinemijo, skladno s tem pa se spremeni tudi odziv na zdravljenje.

Specifično zdravljenje MILP smo uvedli pri 13/17 bolnikov. Pri 4 bolnikov zdravljenja nismo uvedli – pri enem bolniku, ker je bila bolezen v zelo začetni fazi; pri enem bolniku, ker smo smatrali, da je prognoza dobra (PTMID); pri 1 enem bolniku, ker smo smatrali, da MILP ni glavni patološki proces pri tem bolniku (DSKLMID), en bolnik pa je odklonil zdravljenje. Kriterij za uspešnost zdravljenja smo povzeli po predhodno objavljenih kohortah bolnikov z MILP. Smatrali smo, da je terapija uspešna, če je v opazovanem obdobju najmanj 6 mesecev prišlo do upada proteinurije za najmanj 50 % (ob tem je morala proteinurija pasti tudi < 3,5 g/dan), dodaten pogoj pa je, da se je ledvično delovanje popravilo, oziroma je ostalo stabilno, kar smo definirali kot padec ali stabilno vrednost serumskega kreatinina oziroma porast serumskega kreatinina za manj kot 20 %. Prej omenjeni bolnikih s KRGNMID je bil uspešno zdravljen s RTX. Bolnica z C3GNMI in pozitivnim C3 nefritičnim faktorjem je bila uspešno zdravljena z RTX. Bolnik z ITGNMID je bil neuspešno zdravljen z VCD (bortezomib/ciklofosamid/deksametazon) in RTX. Izhode zdravljenj pri bolnikih s PGNMID prikazujemo v Sliki 1.

Slika 1. Izidi zdravljenja bolnikov s proliferacijskim glomerulonefritisom z monoklonskimi imunskimi depoziti.



VCD – bortezomib/ciklofosfamid/deksametazon, RD – lenalidomid/deksametazon, RTX – rituksimab, MP – metilprednizolon, MMF – mikofenolat mofetil, VD – bortezomib/deksametazon, MPF – membranska plazmafereza, IVIG – intravenski imunoglobulini, Kreat – serumski kreatinin ($\mu\text{mol/l}$), ProtU – proteinurija (g/dan)

S statističnimi analizami nismo zaznali nobene korelacije med uspešnim ali neuspešnim izidom zdravljenja ter starostjo, spolom, ledvičnim delovanjem, celokupno proteinurijo, albuminurijo in količino IgG v urinu, prisotnostjo ali odsotnostjo težke verige MI v serumu, vrste monoklonskega IgG v biopsiji ali z drugimi histološkimi parametri. Odkrili smo pomembno razliko v odzivu na terapijo pri bolnikih z monoklonsko lahko verigo lambda v biopsiji (terapija uspešna v 100 % primerov) v primerjavi z bolniki, ki niso imeli monoklonske lahke verige lambda v biopsiji (terapija uspešna v 20 % primerov, $p < 0,01$).

Pri bolnikih z znaki aktivacije komplementa nismo mogli narediti ustrezne statistične analize zaradi majhnega števila bolnikov. Kaže pa, da je vsaj pri nekaterih bolnikih odziv na običajno terapijo slab. Od 4 bolnikov, ki so imeli pozitivna Anti-faktor H protitelesa smo zdravili tri – vse neuspešno. Vsi trije so dobili VCD ali VD ter RTX, eden pa še RD in MP – MMF. Od 4 bolnikov, ki so imeli povišane vrednosti C5b9 v serumu smo le enega zdravili uspešno (bolnik z KRGNMID in mešano krioglobulinemijo). Ostali trije so bili zdravljeni neuspešno. Dva sta dobila VCD in RTX, eden pa le VCD.

Zaključki

Zaključujemo, da bolniki z MILP v Sloveniji vsekakor obstajajo. V zadnjih 3 letih smo obravnavali približno 5 do 6 bolnikov letno. Najbolj pogosta oblika MILP v naši kohorti je bila proliferacijski glomerulonefritis z monoklonskimi imunskimi depoziti (PGNMID), ki so največkrat imeli monoklonski IgG3/kapa, večina pa ni imela MI v serumu. Vse omenjeno je skladno s poročili v literaturi (3,4). MILP prizadene večinoma starejše ljudi, pogosteje moške kot ženske. Večina bolnikov je imela okrnjeno ledvično delovanje. Vsi bolniki so imeli proteinurijo, ki je bila pogosto v nefrotskem območju. Histološka

prezentacija je bila raznovrstna, tako po vzorcu proliferacije kot tudi po lokaciji depozitov. Mnogi bolniki v naši kohorti so imeli bodisi znake za aktivacijo komplementa ali prisotna protitelesa, ki vplivajo na aktivacijo komplementa, zato predlagamo, da se te parametri v bodoče kontrolirajo pri vseh bolnikih z MILP. Pri bolnikih z znaki aktivacije komplementa standardno zdravljenje z VCD/VD ali RTX ni bilo pretirano uspešno. Mnogi bolniki v naši kohorti so imeli krioglobulinemijo. Večina med njimi je imela mešano krioglobulinemijo, kar je lahko precejšnjega pomena pri izbiri terapije, zato predlagamo, da se v bodoče pri vseh bolnikih z MILP preveri prisotnost krioglobulinov. Večina bolnikov s PGNMID se je uspešno odzvala na zdravljenje (bodisi VCD/VD bodisi RTX in ali metilprednizolon). Prisotnost monoklonske lambda lahke verige je bila v naši kohorti bolnikov povezana z ugodnim odzivom na zdravljenje. Pri spremljanju bolnikov z MILP moramo spremljati ledvično delovanje in proteinurijo. Pri bolnikih, ki imajo prisoten MI v serumu spremljamo tudi tega. Pri treh bolnikih, ki so imeli MI v serumu in so bili uspešno zdravljeni, smo zaznali pomemben padec MI (> 50 % od bazalne vrednosti). Pri eni bolnici, ki je imela MI v serumu in ni bila uspešno zdravljena, MI ni ustrezno padel (< 50 % od bazalne vrednosti).

Literatura

1. Leung N, Bridoux F, Batuman V, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jan;15(1):45-59.
2. Jain A, Haynes R, Kothari J, et al. Pathophysiology and management of monoclonal gammopathy of renal significance. *Blood Adv* 2019 Aug 13;3(15):2409-2423.
3. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. *J Am Soc Nephrol* 2009 Sep;20(9):2055-64.
4. Guiard E, Karras A, Plaisier E, et al. Patterns of noncryoglobulinemic glomerulonephritis with monoclonal Ig deposits: correlation with IgG subclass and response to rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jul;6(7):1609-16.

Zahvaljujemo se dr. Maši Knehtl za podatke o bolnici, ki so jo diagnosticirali in zdravili v UKC Maribor.

MOŽNOSTI PALIATIVNE OSKRBE V SLOVENIJI

OPPORTUNITIES FOR PALLIATIVE CARE IN SLOVENIA

Mateja Lopuh^{1,2}

1 Center za interdisciplinarno zdravljenje bolečine in paliativno oskrbo, Splošna bolnišnica Jesenice, Jesenice, Slovenija

2 Ministrstvo za zdravje, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Državni program razvoja paliativne oskrbe v Republiki Sloveniji je bil sprejet leta 2010. Vsebina državnega programa ima več nivojev: organizacijski, strokovni, finančni, raziskovalni ter vidik podpore in osveščanja laične javnosti o prednostih paliativne oskrbe v poteku bolezni (1). Pripravila ga je skupina strokovnjakov na pobudo Ministrstva za zdravje (MZ) ob pomoči sodelavcev Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Program predvideva razvoj paliativne oskrbe za bolnike z napredovalo, neozdravljivo boleznijo na vseh ravneh zdravstvenega varstva, tj. na horizontalni ravni, in tudi v smislu vertikalnega povezovanja med posameznimi ravni. V strokovnem delu razvoja paliativne oskrbe v Sloveniji sledimo priporočilom Evropskega združenja za paliativno oskrbo (EAPC), po katerih naj bi opisani način dela vključili v vse temeljne klinične specializacije in doktrine. Paliativna oskrba torej ni nova doktrina, ampak moramo njena načela vgraditi v vse obstoječe doktrine obvladovanja paliativnih bolezni. V organizacijskem delu se program naslanja na izkušnje najbolj uspešnega modela razvoja paliativne oskrbe SZO, katalonskega modela, in na model sosednje Avstrije.

Vzdržnost vseh elementov državnega programa je bila v Sloveniji preverjena na Gorenjskem. Izkazalo se je, da je program mogoče vpeljati in izvajati po predvidenem načrtu (2).

Vsebina državnega programa ima več nivojev: organizacijski, strokovni, finančni, raziskovalni ter vidik podpore in osveščanja laične javnosti o prednostih paliativne oskrbe v poteku bolezni.

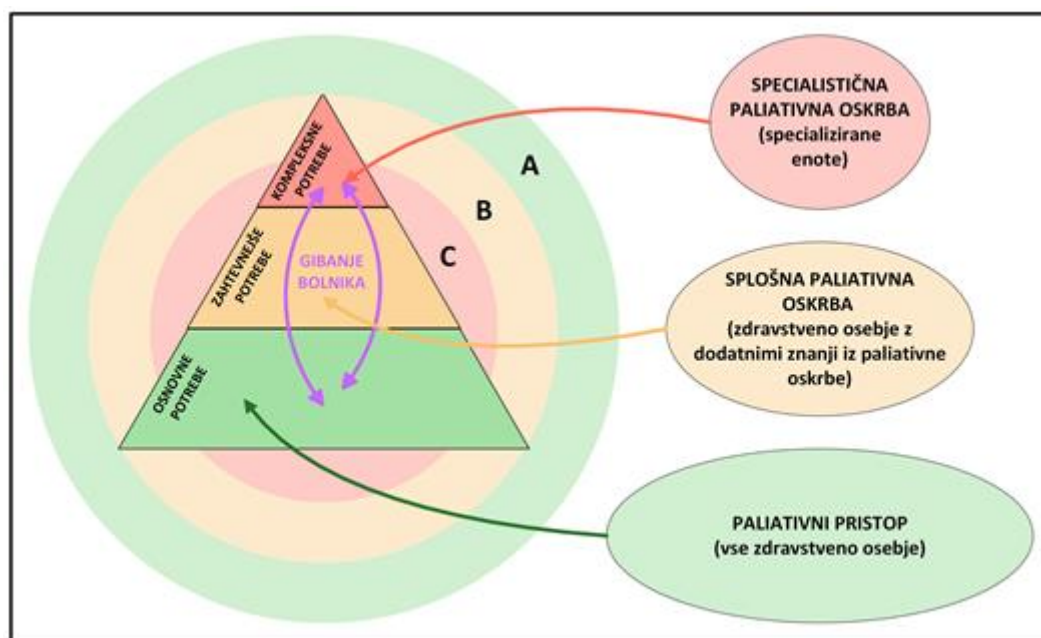
Organizacijski vidik

Ker v Sloveniji spodbujamo regijsko usmerjen razvoj paliativne oskrbe za odrasle in otroke, smo v preteklih letih organizirali regijske posvete, ki jih vodilo Slovensko združenje za paliativno in hospic oskrbo (SZPHO) v sodelovanju z Državno koordinacijo razvoja paliativne oskrbe. Osnovna struktura je enaka za vse, vendar

prilagojena posebnostim regije (mestno okolje, težko dostopni kraji, pomanjkanje zdravstvenega osebja, oddaljenost do bolnišnice).

Vsak bolnik s paliativno boleznijo ima pravico do paliativne obravnave v katerem koli obdobju paliativne bolezni in kjer koli se nahaja. V obravnavo se vključujejo strokovnjaki glede na bolnikove potrebe, sodelujejo naj bolnikovi bližnji, ki so deležni pomoči še v času žalovanja. Temeljna raven je paliativni pristop, s katerim morajo biti seznanjeni zdravstveno osebje in tudi laična javnost. Izvajanje osnovne ali primarne paliativne oskrbe, ki omogoča oskrbo kar 80 % bolnikov, zahteva dodatno izobraževanje. Izvajajo naj jo vsi zdravstveni delavci na primarni ravni in lečeči specialisti, ki skrbijo za bolnike s paliativnimi boleznimi na bolnišnični ravni (3). Zagotavljanje specializirane paliativne oskrbe zahteva strokovnjake s poglobljenimi znanji. Takšne enote se ukvarjajo samo z bolniki s paliativnimi boleznimi.

Slika 1. Ravni paliativne obravnave glede na bolnikove potrebe.



Izkušnje kažejo, da si večina bolnikov sicer želi oskrbe v domačem okolju, a je pripravljenost svojcev glede tega različna. Ker se z naraščanjem zahtevnosti obravnave pomembno zmanjšuje, bolniki potrebujejo dodatno, stalno dostopno pomoč (4). Čeprav državni program ponuja tudi možnost oblikovanja paliativnega tima na primarni ravni, je zaradi kroničnega pomanjkanja osebja na primarni ravni bolj sprejemljiva druga rešitev, tj. vključitev specializirane mobilne paliativne enote, ki organizacijsko sodi na sekundarno raven.

Mobilna paliativna enota se v obravnavo vključi na predlog osebnega zdravnika ali lečečega specialista, ki izdala napotnico. Zaradi 24-urne razpoložljivosti je bolniku in njegovi družini na voljo tudi tedaj, ko osebni zdravnik ne dela. Bolnik ima torej ob sebi vsaj dva zdravnika, ki poznata njegovo zgodbo, in tako ni odvisen od dežurne službe

s stalno izmenjujočimi se zdravniki. Če bolnika v obravnavo v paliativno enoto napoti drug specialist ali za obravnavo prosijo bolnik, svojci ali patronažna služba, mora zdravnik iz paliativne enote za daljše vodenje pridobiti soglasje izbranega osebnega zdravnika.

Na bolnišnični ravni sta zagotovljeni tako osnovna kot specializirana paliativna oskrba. Slednja lahko poteka v okviru konziliarne in ambulantne dejavnosti ali v okviru specializiranih oddelkov oziroma odsekov.

Na vseh ravneh zdravstvene obravnave se v spremljanje bolnika vključujejo prostovoljci.

Bolnikom na primarni ravni moramo zagotoviti tudi negovalno pomoč – pomoč na domu ali 24-urno sobivanje.

V Sloveniji je razvita tudi hospic dejavnost – kot dejavnost laičnih spremljevalcev bolnikov na domu (Slovensko društvo Hospic) in stacionarna dejavnost v obliki hiše hospica (Ljubhospic).

Tabela 1. Organizacijski model paliativne oskrbe

Raven zdravstvenega sistema	Vrsta oskrbe		Dodatne strukture
	osnovna	specializirana	
primarna (domače okolje, domovi za starejše občane)	osnovna paliativna oskrba	mobilna paliativna enota (na obeh ravneh)	prostovoljci negovalna pomoč
sekundarna/terciarna (bolnišnice)	osnovna paliativna oskrba	konziliarna, ambulantna dejavnost, oddelki, odseki	prostovoljci

Strokovni vidik

V Sloveniji donedavnega znanj paliativne oskrbe ni bilo mogoče pridobiti v okviru formalnega izobraževanja, z reformo visokega šolstva pa danes v 5. letniku študija medicine poteka redni predmet paliativna oskrba. Možnost izbirnega predmeta paliativna oskrba nudi tudi večina visokih šol in fakultet za zdravstveno nego. MZ je dejavno spodbujalo uvedbo tečaja iz paliativne oskrbe v temeljne klinične specializacije in v ta namen zagotovilo tudi proračunska sredstva. Nosilec izobraževanja je Inštitut za paliativno medicino in oskrbo, izvajalec pa SZPHO. Spodbuditi je potrebno še nacionalne koordinatorje specializacij, da paliativno medicino v okviru prenove programa vključijo med obvezne vsebine.

Raziskovalna dejavnost je vključena na vseh ravneh zdravstvenega sistema.

Finančni vidik

Stroške izvajanja storitev paliativne oskrbe pokriva zdravstveno zavarovanje, ki zagotavlja finančna sredstva za osnovno paliativno oskrbo na vseh ravneh. Vpeljani sta šifra paliativnega hišnega obiska in šifra paliativne storitve na bolnišnični ravni. Od leta 2018 je v splošni dogovor uvrščena tudi storitev mobilni paliativni tim.

Podpora laične javnosti

Pravilno razumevanje pomena paliativne oskrbe je ključno tudi v laični javnosti. Velike prepoznavnosti je deležen projekt SZPHO, METULJ, z zgibankami o različnih vsebinah s področja paliativne oskrbe.

Zaključek

V Sloveniji so zagotovljene sistemske in finančne možnosti za vpeljavo paliativne obravnave na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Zatika se na področju vpeljave dejavnosti v bolnišnicah in pri pridobivanja znanja, kjer se srečujemo z majhnim deležem ustrezno izobraženega osebja za zagotavljanje osnovne oskrbe na primarni in sekundarni ravni, še manjši pa je ta delež pri zagotavljanju specializirane paliativne oskrbe. Bolniki in njihovi bližnji izražajo potrebe po tovrstni obliki pomoči in naloga vseh nas je, da jim to omogočimo.

Literatura

1. Državni program razvoja paliativne oskrbe. Skupina strokovnjakov. Pridobljeno 10.2.2021. Dosegljivo na: <https://www.gov.si/assets/Ministrstva/MZ/DOKUMENTI/pomembni-dokumenti/47cbef2cb3/Drzavni-program-paliativne-oskrbe.pdf>
2. Lopuh M. Organizacija paliativne oskrbe v Sloveniji – vidik državne koordinacije. V: *Kakovostna starost*, 2018;21(2):56–9.
3. Gomes B, Higginson IJ. Factors influencing death at home in terminally ill patients with cancer: a systematic review. *BMJ*, 2006; 332: 515–521.
4. Agar M, Currow DC, Shelby-James TM s sod. Preferences for the place of death and place of care in palliative care: are these different questions? *Palliat Medicine*, 2008;22(7):787–9.

CELOSTNA OSKRBA IN PODPORNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

COMPREHENSIVE CARE AND SUPPORTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH
ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE

Bojan Vujkovic¹, Jelka Lindič²

1 Interni oddelek, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Slovenj Gradec, Slovenija

2 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Obravnava bolnika z napreduvalo kronično ledvično boleznijo (KLB) večinoma pomeni pripravo bolnika na nadomestno dializno zdravljenje (pre-dializni bolniki) in oskrbo tistih bolnikov, ki so v ta program že vključeni (dializni bolniki). Dializno zdravljenje pri mlajših bolnikih, ki so brez pomembnih spremljajočih neozdravljivih kroničnih bolezni pomembno izboljša preživetje in kvaliteto življenja (1). Pri starostnikih s KLB, ki imajo pridružena številna druga kronična obolenja, dializno zdravljenje lahko pomeni veliko fizično in psihično breme za posameznika brez bistvenega podaljšanja dolžine življenja (2,3). V zadnjih letih se njihovo število povečuje, zato se vedno pogosteje soočamo s vprašanjem o najprimernejši obravnavi teh bolnikov (3,4).

Kaj je konzervativni (ali paliativni) pristop?

Konzervativno zdravljenje je sinonim za simptomatsko ali paliativno zdravljenje v širšem smislu in predstavlja nepogrešljiv del zdravljenja vsake kronične neozdravljive bolezni, tudi ledvične bolezni. S konzervativnim zdravljenjem odpravljamo ali zmanjšujemo simptome in znake bolezni in njenih zapletov. Ko z zdravili ne moremo več zagotoviti ustreznega vodnega, elektrolitnega in presnovnega stanja, praviloma lahko ustrezno homeostazo vzdržujemo le še z dializo. Pri zdravljenju z dializo so nižja starost in odsotnost pridruženih drugih kroničnih bolezni znani pomembni dejavniki daljšega preživetja, zdravljenje z dializo pa lahko veliko breme, ki poslabša kvaliteto življenja (3). Nasprotno pa so raziskave o preživetju konzervativno zdravljenih bolnikov, starejših od 75 let, s KLB in pridruženimi boleznimi so pokazale, da je njihovo preživetje primerljivo s podobno starimi bolniki, zdravljenimi z dializo, kvaliteta življenja pa večja (3,5). Odkrit, a sočuten pogovor o poteku bolezni z oceno tveganj za zaplete in umrljivost in opora lečečega nefrologa so zato ključni za izbiro invazivne ali neinvazivne zdravstvene obravnave. Zagotavljanje avtonomije odločanja bolnika z ustrezno predializno edukacijo in zdravstveno pismenostjo bolnika je temelj za

spoznavanje bolnikovih vrednost. Bolnikovo avtonomijo moramo zdravstveni delavci spoštovati ne samo zaradi zakonske podlage, ki nas zavezuje k temu, ampak predvsem zaradi spoštovanja bolnika kot enakopravnega partnerja v procesu zdravljenja. (3). V vsakem primeru pa je naloga vsakega zdravnika, da bolniku ne škodi in bolnika ne obremenjuje z nepotrebniimi invazivnimi postopki, če so za bolnika preveč obremenjujoči in nimajo pomembnega vpliva na izhod zdravljenja.

Ko nastopi čas umiranja, izvajamo paliativno obravnavo v ožjem smislu za zmanjševanje simptomov (težko dihanje, slabost, krči, bolečine v prsih ali drugje ipd.). Za uvajanje dialize na novo se pri bolniku, ki se je odločil za konzervativno zdravljenje, v času umiranja ne odločamo, razen izjemoma, če kljub ustreznemu zdravljenju z zdravili ne moremo v zadostni meri zmanjšati bolnikovega trpljenja, kar pa je zelo redko (6). Pri dializnih bolnikih v fazi umiranja zmanjšujemo breme invazivnega zdravljenja tako, da prilagajamo in zmanjšujemo frekvenco dializnih procedur. Možno je tudi, da bolnik preide z ene oblike dializnega zdravljenja na drugo (npr. s hemodialize na peritonealno dializo), ali pa z dializo sčasoma prenehamo, če samo podaljšuje čas umiranja in trpljenje bolnika. Bolniki z napredovalo KLB ali KLO so žal v zadnjih mesecih življenja praviloma še vedno izpostavljeni zelo intenzivnemu zdravljenju in pogosto tudi umrejo v enotah intenzivne terapije, čeprav si tega niso želeli (8). Zato je pomembno, da so postopki, način vodenja bolnika jasno določeni in evidentirani v dokumentaciji in jih lečeči nefrolog kot bolnikov varuh tudi zagotavlja (3,6,7). Ker je zagotavljanje paliativne oskrbe neodtujljiva pravica vseh bolnikov ne glede na starost ali stopnjo kronične bolezni, zanjo ni potreben pisni pristanek bolnika.

Načrt zdravljenja

Zdravljenje mora potekati po načrtu zdravljenja, ki ga predhodno dogovorimo z bolnikom in tudi skupno določimo cilje za čim boljše kvaliteto njegovega življenja (7,9). Konzervativno zdravljenih bolnike aktivno obravnavamo, našo pozornost usmerimo na kontrolo in obvladovanje zapletov bolezni kot so: nadzor anemije, krvnega tlaka, volumna zunajcelične tekočine, elektrolitov, presnovne acidoze, stanja prehranjenosti in druge (7,9). Pri tem pa poskušamo te cilje prilagoditi bolnikovemu stanju in ga čim bolj razbremeniti. Pogosto lahko zmanjšamo število kontrolnih pregledov ali podaljšamo njihov interval, svetujemo po telefonu, zmanjšamo vnos nekaterih zdravil in zmanjšamo dietne omejitve (7,9). V okviru celovite paliativne oskrbe pa naj bi poskrbeli tudi za ostale bolnikove potrebe, kot so psihosocialne potrebe, pomoč in oskrba na domu, zdravljenje bolečine in drugih simptomov bolezni, ter poskrbeli tudi za njegove duhovne potrebe (7,9). Zadovoljstvo bolnika z načinom zdravljenja redno preverjamo ne glede na to, ali je zdravljen konzervativno ali z dializo. Bolnik si namreč lahko v poteku bolezni vedno premisli in se odloči za dializno zdravljenje ali nasprotno, za ukinitve dialize.

Proces odločanja bolnika

Bolnika z vsemi oblikami zdravljenja napredovale KLB pravočasno seznanimo v okviru predializne edukacije (10). Bolniku se morajo objektivno predstaviti prednosti in slabosti dializnega zdravljenja in presaditve ledvice, kot tudi način in potek konzervativne obravnave. Razgovor mora potekati na način, ki je bolniku razumljiv in mu omogoča, da o svoji odločitvi temeljito razmisli. Na bolnikovo odločitev lahko vplivajo različni socialno-ekonomski dejavniki, izobrazba in zdravstveno stanje bolnika. Pomembno je, da zdravstveni strokovnjaki prepoznajo te dejavnike in jih skupaj z bolnikom vključijo in opredelijo pri iskanju najbolj optimalne odločitve. Pogosto v proces sprejemanja odločitve vključimo tudi svojce, a končna odločitev je bolnikova (7). Bolnik ima pri nas tudi zakonsko pravico (Zakon o pacientovih pravicah – ZPacP), da odkloni dializno zdravljenje, ne glede na to ali je s tem zdravljenjem že pričel ali ne. Svojo odločitev glede obravnave lahko izrazi z izjavo o v naprej izraženi volji, ki je za izvajalce zavezujoča, a jo je potrebno ob poslabšanju stanja vedno znova preveriti.

Ovire pri izvajanju celovite podpore bolnikom z napredovalo KLB

V praksi so še vedno velike razlike v razumevanju, izvajanju in sprejemanju konzervativne (paliativne) obravnave bolnika z napredovalo KLB (9). Tudi pri izvajalcih se pogosto srečujemo z nepoznavanjem temeljnih postopkov podpornega zdravljenja, še posebej v času umiranja (6), ter celo zakonskih določil o bolnikovih pravicah. Posledica nepoznavanja je tudi, da se v določenih okoljih konzervativno zdravljenje bolnika še vedno dojema kot negativna vrednota in to pri izvajalcih, bolnikih, kot tudi v bolnikovi okolici (6). V nekaterih okoljih je težava neurejen dostop do ustrezne paliativne oskrbe, hkrati pa tudi nepoznavanje posebnosti nege bolnikov z napredovalo KLB s strani izvajalcev oskrbe na domu (11).

Obstajajo tudi velike razlike v praksi med evropskimi državami pri prenehanju dializnega zdravljenja in razširjenosti paliativne obravnave. Vzrokov za razlike je veliko, med drugim od pravne urejenosti področja v državi, izobraževanja izvajalcev, pa do ustreznega vrednotenja paliativnih postopkov (12).

Zaključek

Celostna oskrba napredovale KLB s podpornim zdravljenjem ne vključuje le dializnih oblik zdravljenja, ampak vključuje tudi konzervativno oziroma paliativno obravnavo v širšem in ožjem smislu. Odločitev za način obravnave je sprejeta skupaj z bolnikom in je usmerjena v izbiro, ki bolniku nudi boljšo kvaliteto življenja in je tudi v skladu z bolnikovimi vrednotami. Kvalitetna celovita oskrba pa ne rešuje le problema ledvične bolezni, ampak bolnika obravnava celostno. Takšen način dela zahteva kompleksno organizacijo, ki vključuje različne profile strokovnjakov, združene v multidisciplinarne time. V praksi so potrebne še izboljšave na področju standardizacije postopkov, boljše organizacije dela, izobraževanja zdravstvenih strokovnjakov in finančnega ovrednotenja postopkov.

Literatura

1. Wetmore JB, Liu J, Li S, et al. The Healthy People 2020 Objectives for Kidney Disease: How Far Have We Come, and Where Do We Need to Go? *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(1): 200-209.
2. Song YH, Cai GY, Xiao YF, Chen XM. Risk factors for mortality in elderly haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2020; 21(1): 377.
3. Wongrakpanich S, Susantitaphong P, Isaranuwachai S, Chenbhanich J, Eiam-Ong S, Jaber BL. Dialysis Therapy and Conservative Management of Advanced Chronic Kidney Disease in the Elderly: A Systematic Review. *Nephron*. 2017; 137(3): 178-189.
4. United States Renal Data System: 2015 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, National Institutes of Health, 2015. Chapter 5: Mortality. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: S145–S152.
5. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris FE. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(7): 1955-62.
6. Grubbs V, Moss AH, Cohen LM, Fischer MJ, Germain MJ, Jassal SA et al. A Palliative Approach to Dialysis Care: A Patient-Centered Transition to the End of Life. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(12): 2203–09.
7. Davison SN, Levin A, Moss AH, et al. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care. *Kidney Int* 2015; 88: 447–59.
8. Murray AM, Arko C, Chen SC, et al. Use of hospice in the United States dialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1248–1255.
9. Davison SN, Tupala B, Wasyluk BA, Siu V, Sinnarajah A, Triscott J. Recommendations for the Care of Patients Receiving Conservative Kidney Management: Focus on Management of CKD and Symptoms. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14(4): 626-34.
10. Isnard Bagnis C, Crepaldi C, Dean J, et al. Quality standards for predialysis education: results from a consensus conference. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(7): 1058-66.
11. Kurella Tamura M, O'Hare AM, Lin E, LM Holdsworth, Malcolm E, Moss AH. Palliative Care Disincentives in CKD: Changing Policy to Improve CKD Care. *Am J Kidney Dis* 2018; 71(6): 866–73.
12. van Biesen W, van de Luitgaarden MWM, EA Brown, et al. Nephrologists' perceptions regarding dialysis withdrawal and palliative care in Europe: lessons from a European Renal Best Practice survey. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1951–58.

POSEBNOSTI PALIATIVNE OSKRBE OTROK Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

SPECIFICS OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN WITH ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE

Anamarija Meglič¹

1 Tim za paliativno oskrbo otrok in Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Paliativna oskrba otrok je specializirana paliativna oskrba otrok z napredovalo neozdravljivo boleznijo. Celotno zdravstveno obravnavo prilagodimo izključno otrokovim koristim: uvedemo različne ukrepe za izboljšanje kakovosti življenja otroka in otrokove družine in hkrati opustimo nesmiselne preiskave in neučinkovite, za otroka obremenjujoče obravnave, napotitve, zdravljenja. Zdravljenju osnovne bolezni lahko poteka sočasno dalje. Predvidimo možna poslabšanja in ukrepe, s katerimi lahko celo podaljšamo otrokovo življenje. Vedno v obravnavo vključujemo kliničnega psihologa, glede na otrokove potrebe pa tudi nutricionista, fizioterapevta, različne zdravnike subspecialiste in druge strokovnjake. Enačenje načel sodobne paliativne oskrbe otroka s protokoli omejitev in prekinitvev zdravljenja je odraz nepoučenosti in je zelo napačno. Otroka zdravimo dalje vendar v skladu z doktrino sodobne pediatrične paliativne oskrbe (1,2).

Prepoznavanje potrebe po paliativni oskrbi

Potreba po paliativni oskrbi je v pediatriji pogosto prepoznana prepozno. Zdravstveno osebje se za starše neugodnih informacij izogiba, če je le možno. Zaradi lastne čustvene vpletenosti želi staršem vlivati upanje na ozdravitev in odklanja podajanje odkritih informacij o dejanskem stanju otroka. Zaničanje neozdravljivosti bolezni otroka je lahko posledica občutka lastne neuspešnosti v zdravljenju. Pogosto osebje meni, da starši paliativne oskrbe ne želijo. Bolnik in svojci se zavedajo stanja, razvijajo se stiske ob številnih vprašanjih, katera ne izrazijo in nanje ne dobijo odgovora. Otroci si pripisujejo krivdo, ker so zboleli in užalostili starše. Zato je pravočasen strokoven pristop osveščene in izobražene osebe izredno pomemben (3-5).

Posebnosti pediatrične paliativne oskrbe

Pediatrična paliativna oskrba se razlikuje od oskrbe odraslih. Teh bolnikov je manj, bolezni sodijo pogosto med redke bolezni. Oskrba je izrazito družinsko usmerjena in vključuje tudi npr. sorojence; odvisna je od pričakovanj staršev in načina življenja otrokove družine; obdobje bolezni do smrti otroka je lahko dolgo, traja tudi več let; med potekom bolezni se otrok razvija, telesno, čustveno in kognitivno, zato se spreminjajo tudi njegove zdravstvene in družbene potrebe in hkrati otrokovo razumevanje bolezni in smrti; skrb za otroka z življenjskimi omejitvami je celostna in multidisciplinarna in poteka v različnih okoljih, tudi npr. v šoli. Ne glede na neozdravljivost bolezni je zagotavljanje izobraževanja, igre in druženja s sovrstniki za bolnega otroka bistveno. Bivanje v bolnišnici, čeprav ob prisotnosti staršev, je za otroka lahko bistveno bolj naporno kot za odraslega bolnika. Koristi dolgotrajnega bolnišničnega zdravljenja, pogostega zbadanja ob vsakodnevnih odvzemih krvi, merjenja krvnega tlaka in posledičnega zburjanja med spanjem, prejemanja številnih zdravil ob siceršnjem pomankanju apetita, menjavanja osebja, ki otroka oskrbuje in drugih zdravstvenemu osebju vsakodnevnih običajnih dogajanj, lahko ne odtehtajo bremena in ne omogočijo kvalitetnega zadnjega obdobja v življenju otroka (1,2).

Kronična ledvična bolezen in paliativna oskrba

Med pediatrična bolezenska stanja, ki zahtevajo paliativno oskrbo, v skupino kroničnih in napredujočih bolezenskih stanj, ki za ohranjanje življenja zahtevajo intenzivno in dolgotrajno zdravljenje, sodi tudi napredovala kronična ledvična bolezen (6). Paliativni pristop je posebej pomemben v primerih, ko presaditev ledvice ni mogoča in bi nadomestno zdravljenje z dializo izrazito poslabšalo kvaliteto otrokovega življenja (7). Ti bolniki imajo pogosto več pridruženih bolezenskih stanj, med njimi tudi zaostanek v razvoju, gibalno oviranost, motnje sluha, okvaro vida. Presoja kvalitete življenja takega bolnika, otroka, ki mu z dializo podaljšujemo življenje brez igre, šolanja, druženja s sovrstniki, s pogostim izpostavljanju bolečini in stresu ob prihodih v bolnišnico, ni enostavna (8). Vključuje razmislek o vseh vidikih otrokovega življenja in zahteva poznavanje družine in mnenje staršev. Če gre za majhnega otroka, pri katerem peritonealna dializa tehnično ni možna in v kolikor dializa ni le prehodno zdravljenje do presaditve ledvice, ker presaditve ne bo dočakal, ni možna ali ni verjetna, začetek zdravljenja s hemodializo lahko ni v otrokovo korist. Zdravstveni tim ne prepušča odločitve staršem, ampak prevzema strokovno odločitev o najboljšem zdravljenju otroka in jo staršem podaja na primeren način. Upoštevajoč specifičnosti individualnega bolnika in edinstvenosti otrokovega življenja, zdravstveni tim pretehta koristi in bremena zdravljenja in načrtuje nadaljnje zdravljenje, vendar vedno v soglasju z otrokovimi starši (9). Starše vključujemo spoštljivo in upoštevamo posebnosti njihove vloge v skrbi in zaščiti svojega otroka (10).

Načrtovanje zdravljenja

Ob odločanju za dializo, ki je invazivno zdravljenje z možnimi številnimi stranskimi učinki in zapleti, razmislimo ne samo o medicinskih vidikih, pričakovani dolžini življenja, večorganski prizadetosti zaradi komorbidnosti, tehničnih možnostih za peritonealno ali hemodializo in presaditvi ledvice, ampak tudi o otrokovem dojetanju zdravljenja, pričakovanjih in zmožnostih staršev, vplivu na življenje sorojencev in celotne družine in drugih socialnih dejavnikih. V nejasnih primerih se izjemoma odločamo za časovno omejeno dializno zdravljenje, med katerim se bo izkazalo, če je zdravljenje za otroka ugodno in koristno (8). V kolikor bremena tovrstnega zdravljenja jasno presegajo otrokovo korist, se za uvedbo nadomestnega zdravljenja ne odločamo, nadaljujemo pa z zdravljenjem najpogostejših simptomov: utrujenosti, slabosti, bolečine, srbečice, pomankanja apetita, nespečnosti, razdražljivosti, anksioznosti in žalosti in nudimo podporo družini (11). Nikdar ne govorimo o opustitvi zdravljenja, ker bo otrok itak umrl. Multidisciplinarna oskrba zahteva lahko celo več zavzetosti in dela osebja, kot bi bilo potrebno, če bi bil otrok zdravljen rutinsko, s prehodno dializo in nato presaditvijo ledvice. Med bivanjem doma staršem nudimo stalno možnost konzultacije z zdravstvenim timom. Kadar želijo zadnje obdobje življenja otroka doživeti doma, jih postopno seznanimo z znaki prihajajoče smrti in ukrepi za lajšanje simptomov in jih oskrbimo s potrebnimi zdravili in pripomočki. V kolikor si starši, zaradi strahu pred nesposobnostjo optimalne oskrbe umirajočega otroka v domačem okolju, želijo umiranje otroka v bolnišnici, jim to zagotovimo. Primerno prilagodimo bolniško sobo in zdravstveno oskrbo, seznanimo osebje, omogočimo sobivanje staršev in obiske svojcev, nudimo psihološko in duhovno podporo družini. Po smrti otroka na bolnišničnem oddelku, kjer je bil dlje časa zdravljen in je bilo osebje nanj čustveno navezano, organiziramo psihološko podporo, npr. razbremenilni pogovor, tudi žalujočemu osebju.

Zaključek

Večinoma paliativno obravnavo v pediatrični nefrologiji pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo uvedemo na terciarnem nivoju, pritegnemo zdravstvene sodelavce sekundarnega in primarnega nivoja in nato nadaljujemo z oskrbo glede na potrebe in stanje otroka vsi skupaj. Multidisciplinarni tim skupaj z otrokovimi starši izdelava načrt nadaljnjega zdravljenja, psihološke in socialne podpore, ter postopke oskrbe nenehno prilagaja potrebam otroka, napredovanju bolezni, slabšanju stanja in pojavu novih težav.

Literatura

1. End of life care for infants, children and young people with life-limiting conditions: planning and management. NICE guideline, published: 7 December 2016. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng61>.
2. Standards of Practice for Pediatric Palliative Care and Hospice (ChiPPS). National Hospice and Palliative Care Organization 2009. Dosegljivo na: https://www.nhpco.org/sites/default/files/public/quality/Ped_Pall_Care%20Standard.pdf.

3. Davies B, Sehring SA, Partridge JC, Cooper BA, Hughes A, Philp JC et al. Barriers to palliative care for children: perceptions of pediatric health care providers. *Pediatrics*. 2008; 121(2):282-8.
4. Meyer EC, Ritholz MD, Burns JP, Truog RD. Improving the quality of end-of-life care in the pediatric intensive care unit: parents' priorities and recommendations. *Pediatrics*. 2006; 117(3):649–57.
5. Rushton CH, Reder E, Hall B, Comello K, Sellers DE, Hutton N. Interdisciplinary interventions to improve pediatric palliative care and reduce health care professional suffering. *J Palliat Med*. 2006; 9(4):922–33.
6. Thumfart J, Reindl T, Rheinlader C, Müller D. Supportive palliative care should be integrated into routine care for paediatric patients with life-limiting kidney disease
7. et al. *Acta Paediatr*. 2018;107(3):403-7.
8. Keefer P, Lehmann K, Shanley M, Woloszyk T, Khang E, Luckritz K, et al. Single-Center Experience Providing Palliative Care to Pediatric Patients with End-Stage Renal Disease. *J Palliat Med*. 2017;20(8):845-9.
9. Goldberg AM, Amaral S, Moudgil A. Developing a framework for evaluating kidney transplantation candidacy in children with multiple comorbidities. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. 2015;30:5–13.
10. Dionne JM, d'Agincourt-Canning L. Sustaining life or prolonging dying? Appropriate choice of conservative care for children in end-stage renal disease: an ethical framework. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1761-9.
11. Clark J, Dudzinski D. The culture of dysthanasia: attempting CPR in terminally ill children. *Pediatrics*. 2013;131(3):572-80.
12. Rosenberg AR, Orellana L, Ullrich C, Kang T, Geyer JR, Feudtner C, et al. Quality of Life in Children with Advanced Cancer: A Report from the PediQUEST Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(2):243-53.

NUJNA ZNANJA OB TRANZICIJI MLADOSTNIKOV Z REDKIMI BOLEZNIMI SEČIL

NECESSARY KNOWLEDGE DURING TRANSITION OF ADOLESCENTS WITH RARE URINARY TRACT DISEASES

Rina Rus¹, Matjaž Kopač¹, Tanja Kersnik Levart¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična Klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Redka bolezen je tista, ki se pojavlja redkeje kot 1 primer na 2000 posameznikov. Poznamo več kot 150 redkih bolezni ledvic, večina je prirojenih (1).

Postavitev diagnoze, obravnava in zdravljenje otrok s prirojeno ledvično boleznijo je pogosto zahtevno, še posebej, kadar so poleg sečil prizadeti tudi drugi organski sistemi (2). Za nekatere je že na voljo specifično zdravljenje, pri čemer pa je napoved izida bolezni praviloma odvisna od pravočasne diagnoze. Druge bolezni še vedno ne moremo pozdraviti ali pa nimamo ustreznih biomarkerjev, s katerimi bi lahko zaznali njihovo slabšanje.

Zaradi napredka medicine in razvoja novih načinov zdravljenja danes mnogi otroci z redko boleznijo, ki so včasih umrli v otroštvu, preživijo v odraslo dobo. Ker gre pri teh boleznih pogosto za multiorgansko prizadetost, potrebujejo timski prestop in dobro koordinacijo ter udeležnost različnih specialnosti pri obravnavi, kar pediatrično okolje pogosto zagotavlja. Ob prehodu v odraslo okolje imajo zdravniki, ki zdravijo odrasle običajno manj izkušenj v zdravljenju redkih bolezni, zato pogosto obravnava postane bolj razdrobljena in manj koordinirana. Prehod iz pediatričnega v odraslo okolje zaradi tega lahko za takega bolnika predstavlja dodaten stres, ki poveča tveganje za poslabšanje bolezni. Iz tega razloga je zelo pomembna primerna tranzicija teh bolnikov v odraslo okolje in hkrati prenos znanja pediatrov o redkih boleznih na zdravnike, ki zdravijo odrasle.

Pri izmenjavi izkušenj in znanj o redkih boleznih igrajo veliko vlogo registri redkih bolezni ter t.i. mreže redkih bolezni. V Evropi je na področju nefrologije najbolj poznana Evropska mreža redkih bolezni ledvic (ERKNet), katere del sta od leta 2019 tudi dva vodilna nefrološko pediatrična centra v Sloveniji (Ljubljana in Maribor). ERKNet redke bolezni ledvic razvršča v nekaj večjih skupin, kot so: glomerulopatije, tubulopatije, trombotične mikroangiopatije, presnovne nefropatije, prirojene napake ledvic in urinarnega trakta ter cistične bolezni ledvic (3).

Glomerulopatije

Glomerulopatije (GP) v širšem smislu pomenijo okvaro ledvičnih telesc – glomerulov, bodisi zaradi genetskih dejavnikov, bodisi dejavnikov okolja, oziroma njihove kombinacije. Gre za zelo širok spekter bolezni, ki se lahko izrazi v kateremkoli obdobju življenja, vendar nekatere pogosteje pri otrocih kot odraslih in obratno. V pričujočem poglavju se avtorji, ki smo pediatri, osredotočimo na tiste GP oz. njihove značilnosti, za kar menimo, da so za odrasle zdravike morda manj poznane.

Fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) ni bolezen, pač pa patohistološka slika različnih bolezni z različno patogenezo, kliničnim izidom in odgovorom na terapijo. Primarna FSGS je lahko posledica genetsko pogojene podocitopatije, ali pa podocitopatije zaradi domnevnih cirkulirajočih faktorjev. Klinično se mnogokrat kaže s steroidno rezistentnim nefrotskim sindromom pri bolniku s patohistološko lezijo FSGS ter difuznim zlitjem nožic podocitov. Poznamo že mnogo genov, ki kodirajo beljakovine podocitne membrane in katerih mutacije so lahko razlog za FSGS pri otrocih in odraslih (4,5,6).

Do nedavnega smo membrano proliferativni glomerulonefritis (MPGN) delili v MPGN tip I, II in III glede na EM najdbe elektronsko gostih depozitov. Ta klasifikacija žal ne pove prav nič o etiologiji MPGN (7). Sethi in Fervenza (8,9) sta predlagala novo klasifikacijo, ki sloni na najdbi odlaganja imunoglobulinov oziroma komponent komplementnega sistema. MPGN je tako danes patohistološki pojem in ne specifična bolezen, podobno kot FSGS. Lahko je posledica imunske-kompleksnega GN ali pa je posledica disregulacije alternativne poti komplementnega sistema, oziroma največkrat njune kombinacije. V prvem primeru se v ledvici odlagajo imunoglobulini, v drugem C3 komponenta komplementa. Kadar so depoziti C3 za dve ali več stopenj intenzivnejši v primerjavi z depoziti imunoglobulinov, govorimo o C3 GP, ki jo delimo v DDD (dense deposit disease – označujejo dominantni gosti osmofilni depoziti) in C3 GN – označujejo dominantni C3 depoziti in histološka slika MPGN I ali III (9-11).

Genetske oblike nefrotskega sindroma uvrščamo med genetsko pogojene podocitopatije (6). Nekatere se sicer kažejo s patohistološko sliko FSGS, ne pa vse, možna je tudi bolezen z minimalnimi spremembami, mezangijska proliferacija in skleroza. Klinično gre večinoma za sliko steroidno rezistentnega nefrotskega sindroma. Značilno se ta pojavi že v prvem letu otrokovega življenja pri kongenitalnem nefrostkem sindromu, Finskega in drugih tipov. Možen začetek bolezni je tudi kasneje pri otrocih in tudi pri odraslih.

Med redke GP, s katerimi se doslej odrasli zdravniki niso pogosto srečevali, gotovo sodijo tudi GP, ki so del sindromske prizadetosti (Denys-Drash sindrom, Freiserjev sindrom, Galloway-Mowatov sindrom, Schimkejeva imuno-kostna displazija, Pearsonov sindrom, Nail-patella sindrom, in drugi) (3).

Kot poseben tip redkih GP velja omeniti tudi t.i. kalagenopatije, ki v širšem smislu pripadajo podocitopatijam. V slednje uvrščamo tudi HANAC sindrom in Alportov sindrom različnih tipov (3).

Tubulopatije

Tubulopatija ali okvara ledvičnih tubulov se kaže kot motnja v transportu specifičnih snovi (elektroliti, minerali, organski topljenci, voda) preko ledvičnih tubulov. Tubulopatije so lahko prirojene, kot posledica genetske okvare ali pa pridobljene, kot posledica nekega bolezenskega procesa, ki prizadane tudi ledvico. V pričujočem poglavju o tubulopatijah se avtorji osredotočimo zlasti na prirojene tubulopatije, saj verjamemo, da so slednje zdravnikom, ki zdravijo odrasle manj poznane.

Prirojene tubulopatije so redke bolezni, nekatere lahko pripeljejo do resne dehidracije ter elektrolitnih in acidobaznih motenj že zelo zgodaj v otrokovem življenju, nekatere pa lahko pomembno vplivajo tudi na otrokovo rast in razvoj. Zaradi naštetega sta njihova čimzgodnejša prepoznavna ter ustrezno zdravljenje zelo pomembna za čimbolj normalen otrokov razvoj, včasih pa lahko preprečita tudi nepovratne okvare na organih. Kljub izrednem napredku diagnostičnih možnosti, pa žal zaenkrat pri marsikateri prirojeni tubulopatiji še nimamo ustreznega vzročnega zdravljenja, vendar gre razvoj v smeri genetske terapije, ki bo gotovo pripomogla k temu, da bo nekoč moč ozdraviti tudi do sedaj še neozdravljive prirojene bolezni ledvičnih tubulov.

Mnogi otroci s prirojenimi tubulopatijami kažejo klinične znake svoje bolezni že tekom intrauterinega razvoja (polihidramnion) ali najkasneje v prvem letu življenja, medtem ko se lahko nekatere tubulopatije razkrijejo šele pri večjih otrocih in odraslih ali pa so celo asimptomatske (npr. Gitelmanov sindrom). Pri številnih tubulopatijah ugotavljamo nespecifične znake – otrok slabo je, bruha, slabše uspeva, ima poliurijo, polidipsijo. Zaradi kronične dehidracije je prisotna zapeka. Tubulopatije z izgubo fosfata povzročijo rahitis in zastanek v rasti. Marsikatera tubulopatija se lahko izrazi tudi z ledvičnimi kamni ali nefrokalcinozo (12).

Glede na anamnezo, klinični pregled in rezultate slikovnih ter osnovnih in specifičnih laboratorijskih preiskav postavimo klinično diagnozo, ki jo dokažemo z molekularno genetskimi preiskavami.

Tubulopatije lahko razdelimo glede na mesto okvare ledvičnih tubulov. Glavna značilnost bolezni proksimalnega tubula je Fankonijev sindrom, najpogostejši razlog zanj pa cistinoza. Značilna bolezen debelega ascendentnega kraka Henlejeve zanke je Bartterjev sindrom, distalnega zavitega tubula Gitelmanov sindrom in kortikalnega zbiralca distalna tubulna acidoza ter diabetes insipidus.

Trombotične mikroangiopatije

Trombotična mikroangiopatija (TMA) je histološki pojem, ki ga klinično zaznamuje triada: neimunska hemolitična mikroangiopatska anemija, trombocitopenija in akutna okvara vitalnega organa (najpogosteje ledvica).

TMA zajema dve klinični entiteti: hemolitično uremični sindrom (HUS) in trombotično trombocitopenično purpuro (TTP).

Hemolitično uremični sindrom

Delitev HUS ni povsem enotna, v novejšem času se vse bolj uporablja delitev in imenovanje na osnovi etiologije. Atipični HUS (aHUS) je pojem, ki je rezerviran za HUS, ki je posledica disregulacije alternativne poti komplementnega sistema, medtem ko ostale oblike HUS imenujemo glede na etiologijo, kot npr. najpogostejša oblika HUS pri otrocih, t.i. verocitotoksin + HUS (VTEC HUS), s pneumokokno okužbo povezan HUS, HUS zaradi drugih okužb (influenza, HIV,..), HUS zaradi zdravil, nosečnosti, malignoma, transplantacije solidnega organa ali kostnega mozga in podobno (13).

Pri razumevanju patofiziologije aHUS je bistveno poznavanje delovanja komplementnega sistema, ki ga tvorijo tri poglobitve poti: klasična, lektinska in alternativna pot. Za razliko od klasične in lektinske poti, ki v normalnih okoliščinah nista aktivni, je alternativna pot komplementnega sistema stalno blago aktivna in je torej njena povečana aktivnost posledica izgube njene regulacije. Posledica prekomerne aktivacije alternativne poti komplementnega sistema je tvorba MAC ali C5b-9 (angl.: membrane attack complex) ter celična liza, poškodba endotela. Nastanejo mikrotrombi, trombocitopenija, stenoze mikrovaskulature, fragmentacija rdečih krvničk, ishemija ter poškodba organov (14). Povečana aktivnost alternativne poti komplementa je posledica izgube njene regulacije zaradi večih dejavnikov (angl.: multiple hits theory), med katerimi so najpomembnejši genetski (mutacije na genih za regulatorne komponente komplementnega sistema (npr. na CFH, CFI, MCP, THB, CFB, C3)), in pridobljeni razlogov (npr. protitelesa proti regulatorjem komplementa (faktor H, I, B, C3NeF) ter vplivi okolja (npr. okužba).

Patofiziologija sekundarnega HUS je heterogena in odvisna od vzroka.

HUS je urgentno stanje zaradi česar je potrebno takojšnje ukrepanje. Diagnoza HUS je klinična in temelji na klinični triadi, njena potrditev pa na nekaterih laboratorijskih testih. Odločilna sta dva laboratorijska testa: določitev aktivnosti ADAMTS13 (<5% pri TTP) in prisotnost verocitotoksina v blatu (VTEC-HUS). aHUS je diagnoza izključitve, poleg TTP in VTEC HUS, je potrebno izključiti še druge razloge za HUS.

Začetno zdravljenje HUS je vedno podporno, medtem ko je specifično zdravljenje HUS odvisno od etiologije (15-17). Posebno poglavje pri specifičnem zdravljenju HUS je aHUS, terapija prve izbire pa eculizumab.

Trombotična trombocitopenična purpura

TTP je bolezen, ki je posledica pomanjkanja aktivnosti ADAMTS 13 (angl.: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13 – von Willebrand factor cleaving protein), ki v normalnih okoliščinah cepi ultra dolge multimerne vWf v krajše (18,19). Endotelne celice v normalnih okoliščinah sproščajo ultradolge multimerne vWF, ki pa se pri pomanjkanju aktivnosti ADAMTS13 kopičijo v plazmi. Na slednje se vežejo trombociti, še posebej v pogojih visokega trenja ob pretoku krvi v malih žilah možgan, srca in ledvic (18-21).

Pomanjkanje aktivnosti ADAMTS13 je lahko posledica prirojenih ali pridobljenih razlogov. Večina (70 – 80%) primerov TTP je pridobljenih in je posledica cirkulirajočih inhibitornih protiteles proti ADAMTS13 (20,21).

TTP in aHUS sta si klinično lahko zelo podobni, razlikujete pa se zlasti po patofiziologiji ter delno tudi po klinični sliki.

TTP predstavlja urgentno stanje, zato z njenim zdravljenjem začnemo že ob sumu na TTP oziroma čim prej. Zdravljenje TTP je podporno in specifično. Specifično zdravljenje je usmerjeno v povečevanje aktivnosti ADAMTS13, kar dosežemo s plazemsko terapijo.

Presnovne nefropatije

Presnovne nefropatije predstavljajo redko in zelo heterogeno skupino bolezni ledvic. Lahko se izrazijo kadarkoli v življenju, mnoge med njimi že v neonatalnem obdobju. Ledvična prizadetost pri presnovnih boleznih je pogosta, vendar lahko zelo različna, od pretežno ledvične prizadetosti kot je to npr. pri cistinozi, pa do zelo blage/zanemarljive ledvične prizadetosti z vodilnimi ekstrarenalnimi simptomi, kot je to npr. pri Zellwegerjevem sindrom in Lesch-Nyhanovem sindromu. Klinični simptomi, ki so sumljivi za presnovno nefropatijo, še zlasti če jih spremljajo tudi ekstrarenalni simptomi, so sledeči: Fankonijev sindrom, nefrokalcinoza, ledvični kamni, proteinurija z ali brez nefrotskega sindroma, atipične cistične bolezni ledvic. Zgodnje odkrivanje presnovnih bolezni je izrednega pomena zlasti pri tistih kjer je na voljo specifično zdravljenje, ki lahko dramatično izboljša napoved izida bolezni, če je pričeto pravočasno. Sicer zdravljenje presnovne nefropatije sloni na zdravljenju osnovne bolezni, od česar zavisi tudi prognoza, ki je v veliki meri odvisna tudi od sočasnih ekstrarenalnim simptomov (22).

Presnovne nefropatije razdelimo glede mesto motene presnove v 13 skupin: aminokislina in peptidi (cistinoza, tirozinemija tipa 1 in metilmalonska acidemija); maščobne kisline in ketonska telesca (pomanjkanje karnitin palmitoiltransferaze (CPT) 1 in 2 in oksidativne motnje maščobnih kislin); ogljikovi hidrati (galaktozemija, bolezen shranjevanja glikogena tipa 1 in 2 in primarna hiperoksalurija 1, 2 in 3); mitohondrijske citopatije (izolirana ledvična prizadetost pri pomanjkanju koencima Q10, pretežno nevrološka prizadetost s pridružno ledvično prizadetostjo v smislu Fankonijevega sindroma, pri MELAS, sindromu Gracile); purini, piramidini in nukleotidi (Lesch-Nyhanov sindrom, familiarna hiperurikemična nefropatija, xantinurija tipa 1 in 2); steroli (sindrom Smith-Lemli-Opitz, syndrome Conradi Hünnerman, CHILD, Antley-Bixler); lipidi in lipoproteini (pomanjkanje lecitin holesterol acililtransferaze (LCAT), lipoproteinska glomerulopatija); motnje glikozilacije (posledica genetskega defekta v glikozilacija, ki praviloma vodi v multiorgansko prizadetost, kjer je v ospredju običajno prizadetost centralnega živčnega sistema, pri nekaterih so lahko prizadete tudi ledvice); lizosomne bolezni (Gaucherjeva bolezen, Niemann-Pickova bolezen, Fabrijeva bolezen, Tay-Sachsova bolezen, mukopolisaharidoze in Pompejeva bolezen, Fabrijeva bolezen); peroksisomne bolezni (Zellwegerjev sindrom); vitamini in (ne-proteinskih) kofaktorji (s kobalaminom povezane

remetilacijske motnje cbIC, cbID, cbIE, cbIF, cbIG, cbIJ in pomanjkanje MTHFR (5, 10-metilenetetrahidrofolat reduktaza), sindrom Imerslud-Graesbesk, hipofosfatazija); elementi v sledovih in kovine (Wilsonova bolezen, Menkejeva bolezen, pomanjkanje molibden kofaktorja, pomanjkanje ogljikove anhidraze II); porfirin in hem (porfirije) (22).

Prirojene napake ledvic in urinarnega trakta

Prirojene napake ledvic in urinarnega trakta (ali prirojene napake sečil, angl. »congenital anomalies of the kidney and urinary tract« - CAKUT) so najpogostejši vzrok KLO pri otrocih (23,24).

Naravni potek CAKUT pri otrocih je zelo raznovrsten (23,25,26).

Pri večini teh otrok se ledvično delovanje po rojstvu popravi in doseže vrhunec do starosti približno treh let, nakar pri večini otrok ledvično delovanje ostane stabilno do obdobja pubertete, ko pogosto pride do pospešenega napredovanja KLB v KLO. Približno 25 % otrok, rojenih z obojestranskimi vrstami CAKUT in ledvično disfunkcijo, potrebuje nadomestno zdravljenje v prvih dveh desetletjih življenja (23,25,26). O dolgoročni prognozi bolnikov s CAKUT, ki odrastejo, ni veliko znanega.

CAKUT razdelimo v groben na anomalije parenhima (agenezija, hipoplazija, displazija, cistična displazija), anomalije votlega sistema (hidronefroza, vezikoureteralni refluks, posteriorna valvula uretre) in anomalije migracije (ektopična ledvica, zraščena ledvica,...).

Omeniti velja še sindromske vrste CAKUT kot so Sindromi Alagille, Bardet-Biedl, Di George (22q11.2 delecija), Fraser, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, Rubinstein-Taybi, Smith-Lemli-Opitz, VACTERL/WATER asociacija, acro-pectoro-renalna displazija in številni drugi sindromi.

Velik izziv pri bolnikih s CAKUT in KLO je lahko trasplantacija ledvice in s tem povezani številni urološki problemi, zlasti spodnjih sečil, pri čemer imamo v mislih zlasti otroke z nevrogenim, visokotlačnim sečnim mehurjem. Tako preživetje bolnikov kot presadkov (v primeru uspešne transplatacije) pa je v skupini bolnikov s CAKUT v primerjavi z drugimi boljše (23).

Cistične bolezni ledvice

Cistične bolezni ledvic nastanejo kot posledica genetskih ali negenetskih vzrokov. Lahko so samostojna bolezen ali pa se pojavijo kot del multisistemske prizadetost z ekstrarenalnimi simptomi. Pri mnogih bolnikih s cistično boleznijo ledvic se lahko pojavijo simptomi šele v odraslem obdobju in bolezen v otroštvu ni prepoznana. Prognoza teh bolezni je najpogosteje odvisna od ekstrarenalnih manifestacij in tveganja, da pride do končne ledvične odpovedi (27).

Med redke cistične bolezni ledvic ERKnet uvršča naslednje bolezni (3): Autosomno dominantna tubulointersticijska bolezen ledvic (ADTKD)(28); Autosomno dominantna policistična bolezen ledvic (ADPKD) (27); Autosomno recesivna policistična bolezen

ledvic (ARPKD) (27); Autosomno dominantna policistična bolezen tip 1 s tuberozno sklerozo (ADPKD – TSC) (29); Tuberozno sklerozni kompleks (30); Nefronoftiza (31); Sindromi, povezani z nefronoftizo (31); Bolezen Von Hippel-Lindau (30); Ciste na ledvicah in sladkorna bolezen (tip 5 MODY) (32); Kariomegalični intersticijski nefritis (33); Ostali sindromi: Cerebrorenodigitalni (Meckel-like) sindrom (34), Alstrom sindrom (35), Reno-hepato-pankreatična displazija (36), Sindrom letalne fetalne možganske malformacije-duodenalne atrezije in bilateralne renalne hipoplazije (3), Sindrom fetalne cerebrorenogenitourinarne agenezije in hipoplazije (3).

Zlasti ARPKD, nefronoftiza in sindromi povezani z nefronoftizo ter drugi simptomi se lahko klinično izrazijo že pri otrocih, že v tem obdobju se lahko razvije tudi KLO, medtem ko so druge bolezni zlasti bolezni odraslih kot npr. ADPKD.

Literatura

1. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F for the Board of the Working Group for the Inherited Kidney Diseases of the European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities and perspectives. *Lancet*. 2014;383:1844-59.
2. Ayme S, Bockenhauer D, Day S, Devuyst O, Guay-Woodford LM, Ingelfinger JR et al. Common Elements in Rare Kidney Diseases: Conclusions from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;92:796-808.
3. ERKNet. Available from: https://erknet.org/index.php?id=disease_list
4. Ranganathan S. Pathology of podocytopathies causing nephrotic syndrome in children. *Front Pediatr*. 2016;4:1-12.
5. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations in adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:961-70.
6. Novljan G. Podocitopatije. *Slov Pediatr*. 2015; 22: 204-23. Slovene
7. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: A new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet*. 2007;44:193-9.
8. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: Pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol*. 2011;31:341-8.
9. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366:1119-31.
10. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith R, Haas M, Appel GB et al. C3 glomerulopathy: Consensus report. *Kidney Int*. 2013;84:1079-89.
11. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathy. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:14-22.
12. Kersnik Levart T. Obravnava otroka s sumom na tubulopatijo. V: KRŽIŠNIK, Ciril (ur.), BATTELINO, Tadej (ur.). *Problematika cepljenj, (Izbrana poglavja iz pediatrije, 20)*. V Ljubljani: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo, 2008, str. 182-99. Slovene.
13. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Fremeaux-Bacchi V, Kavanagh D et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91:539-51.

14. Kersnik Levart T. Trombotična mikroangiopatija. *Slov Pediat.* 2015;22:224-39. Slovene.
15. Dhakal P, Giri S, PAtak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23:175-80.
16. Wilson CH, Brown AL, White SA, Goodship TH, Sheerin NS, Manas DM. Successful treatment of de novo posttransplant thrombotic microangiopathy with eculizumab. *Transplantation* 2011;92:e42-3.
17. Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomla- novich SJ, Webber A. Eculizumab for the treatment of de novo thrombotic microangiopathy post simultaneous pancreas-kidney transplantation - a case report. *Transplant Proc.* 2011;43:2097-101.
18. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. *Blood.* 2001;98:1662-6.
19. Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001;413:488-94.
20. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:1578-84.
21. Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Wille- brand factor-cleaving protease in acute throm- botic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339:585-94.
22. Emma F, van't Hoff WG, Dionisi Vici C. Renal Manifestations of Metabolic Disorders in Children. In: Avner E., Harmon W., Niaudet P., Yoshikawa N., Emma F., Goldstein S. (eds) *Pediatric Nephrology.* Springer, Berlin, Heidelberg; 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-662-43596-0_46.
23. Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, Verrina E, Bjerre A, Wanner C et al. Timing and outcome of renal replacement therapy in patients with congenital malformations of the kidney and urinary tract. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:67-74.
24. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:935-40.
25. González Celedón C, Bitsori M, Tullus K. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:1014-20.
26. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, Parodi S, Haupt R, Piaggio G et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76:528-33.
27. Ferro F, Vezzali N, Compoi E, Vallone G. Pediatric cystic diseases of the kidney. *J Ultrasond.* 2019;22:381-92.
28. Cormican S, Connaughton DM, Kennedy C, Murray S, Živna M, Kmoch S et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease (ADTKD) in Ireland. *Renal failure* 2019;41:832-41.
29. Daoust MC; Reynolds DM, Bichet DG, Somio S. Evidence for a third genetic locus for autosomal dominant polycystic kidney disease. *Genomics.* 1995;25:733-6.
30. Kuhn W, Walz G. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Dtsch Arztebl.* 2007;44:3022-8.
31. Arts HH, Knoers NVAM. Current insights into renal ciliopathies: what can genetics teach us? *Pediatr Nephrol.* 2013;28:863-74.
32. Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU et al. Autosomal-dominant polycystic kidney disease: executive summary from a Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2015;88:17-27

33. Isnard P, Rabant M, Labaye J et al. Karyomegalic interstitial nephritis. *Medicine* 2016;95:1-7
34. Genuardi M, Dionisi-Vici C, Sabetta G et al. Cerebro-reno-digital (Meckel-like) syndrome with Dandy Walker malformation, cystic kidney, hepatic fibrosis and polydactyly. *Am J Med Genet* 1993;47:50-53
35. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Ciliopathy:Alstrom syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2018;1085:179-180
36. Vankalakunti M, Gupta K, Kakkar N, Das A. Renal-hepatic-pankreatic dysplasia syndrome *Diagnostic Pethology* 2007;2:24-27

STRUKTURIRANA TRANZICIJA – POMEN ZA OPTIMALNO ZDRAVLJENJE

STRUCTURED TRANSITION – IMPORTANCE FOR OPTIMAL TREATMENT

Nataša Marčun Varda¹

1 Department of Paediatrics, Nephrology Unit, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

Objectives

The transition in medical care, i.e. the process of transfer of chronic patients from paediatric to adult health care, is a very important period in the treatment of adolescents and young adults (1). It is carefully planned and structured process, highlighted as one of the most important ways to further improve the treatment and outcome of chronic paediatric patients (2). A key aspect of a successful transition is the continuous development of the patient's autonomy and responsibility for his/her own health, which must follow a pre-prepared transition plan, considering the individual's specificities (3). The basis of a good transition should be well-designed transition programmes with a multidisciplinary team of professionals, active involvement of patients and their relatives, realization of educational programmes and the establishment of a joint transition clinic (4).

Methods

The transition recommendations for different chronic paediatric patients with kidney diseases were searched and reviewed. In addition, the questionnaire regarding the transition was prepared for our 18-years old patients and our own protocol for the transition developed, including the readiness for transition with the scoring.

Results

In the field of paediatric nephrology and urology, transition recommendations were published mainly for patients with chronic kidney disease (CKD), patients on dialysis, kidney transplant patients and patients with rheumatic diseases that also affect the kidneys (3–7). For most other nephrological patients, the recommendations are scant or non-existent. The most important guidelines are briefly presented. In addition, the current status of the transition of our patients based on transition questionnaire is shortly outlined, showing the process needs further improvements. Furthermore, our plan for optimal transition and our own protocol are shown.

One of the important transition documents in paediatric nephrology has been published in 2011 by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA) that can apply to all adolescents with kidney disease (4). It has highlighted 20 important transition areas, including the importance of presenting the concept of transition between the ages of 12–14, avoiding a sudden transition, individualized transition, completed schooling, involvement of a transition coordinator, and preparation of a transition plan. It has been generally accepted that patients with grade 3 to 5 CKD should be referred to adult nephrologist, as well as all patients with renal replacement therapy, and patients with grade 1 to 2 CKD may be referred to primary care physicians with clear instructions of referral to a nephrologist, i.e. in case of progression of renal disease, proteinuria and/or hypertension (4). Children with CKD and kidney replacement patients are cared for by a comprehensive, coordinated team of professionals that includes nephrologists, nurses, dieticians, social workers, psychologists, with the goal of minimizing disability and maximizing the potential of each child (8). For optimal transition, coordinated active action of all participants in the transition process is required. A central role in the process is played by the transition clinic, a pediatric or adult unit with an adult and pediatric nephrologist present and the rest of the team of experts performing the transition process (4). It represents the central space for the implementation of the transition process with the aim of a single location where the patient meets the entire medical team. The pediatric part of the team must integrate well with the adult one, which allows for continuous medical care. The transition to an adult unit should include written instructions and a summary of the treatment of all different aspects of the disease to date and information from a health, care, nutrition, educational and social point of view (4), which we have also prepared for our patients.

In nephrology, there are some rare diseases, like cystinosis, that begin specifically in childhood, and must be known to adult nephrologists to ensure continuity and homogeneity of treatment (9). In published recommendations, the authors emphasize that the intrinsic complexity of the disease and the longer life expectancy of these patients dictate a guided transition, allowing for continuous and optimal treatment (9). The health, social and educational aspects of patients play a central role in this process, enabling a comprehensive process at all levels of life (10).

In individual publications, urologists also recommend the transition of pediatric urological patients such as patients with urinary incontinence, and highlight the importance of collaboration between pediatric and adult urologists. As opportunities for collaboration and ongoing treatment, they suggest joint transition clinics, joint expert meetings and multidisciplinary councils, where complex clinical cases are discussed, the best treatment options presented and treatment algorithms developed (11). In addition, The International Children's Continence Society recommendations on transition have recently been published (12).

In the treatment of patients with arterial hypertension, recommendations on the importance of transition are scanty (13). However, recent US recommendations already mention the importance of transition and point out that the latter should be completed by the age of 22, and in individuals with special needs it may be postponed (13). The recommendation is labeled as strong recommendation and relates primarily

to the etiology of hypertension, previous disease manifestations, and complications, and cites the American Academy of Pediatrics general recommendations on the importance of transition as a basis for recommendation (14).

Recommendations on the transition of obese patients have also been published (15). Given the obesity epidemic in children and the associated chronic renal complications, it is essential to take an active approach to the transition process in this area as well. One of the main reasons for the insufficient transition is that adipose children do not remain in the treatment program long enough to reach the stage of the beginning of the transition (15).

Conclusions

The presentation focuses on the importance of the transition process of chronic paediatric patients with kidney diseases and on published recommendations. We emphasize the importance of planned and structured, patient-specific transitional treatment, which must be provided to all chronic patients, with the aim of good and continuous medical care and thus optimal treatment prognosis. In our department the basis for a good transition has been laid, however, much has to be done.

Literature

1. White PH, Ardoin S. Transitioning wisely: improving the connection from pediatric to adult health care. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 789–94.
2. Committee on Improving the Health, Safety, and Well-Being of Young Adults; Board on Children, Youth, and Families; Institute of Medicine; National Research Council; Bonnie RJ, Stroud C, Breiner H, eds. *Investing in the health and well-being of young adults.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2015.
3. LaRosa C, Glah C, Baluarte HJ, Meyers KE. Solid-organ transplantation in childhood: transitioning to adult health care. *Pediatrics.* 2011; 127: 742–53.
4. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF; International Society of Nephrology; International Pediatric Nephrology Association. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int.* 2011; 80: 704–7.
5. Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, et al. A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. *Clin Exp Nephrol.* 2018; 22: 743–51.
6. Raina R, Wang J, Krishnappa V, Ferris M. Pediatric renal transplantation: focus on current transition care and proposal of the "RISE to transition" protocol. *Ann Transplant.* 2018; 23: 45–60.
7. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 639–46.
8. Hebert SA, Swinford RD, Hall DR, Au JK, Bynon JS. Special considerations in pediatric kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24: 398–404.

9. Ariceta G, Camacho JA, Fernández-Obispo M, Fernández-Polo A, Gámez J, García-Villoria J, et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. *Nefrologia*. 2016; 36: 616–30.
10. Raina R, Wang J, Krishnappa V. Structured transition protocol for children with cystinosis. *Front Pediatr*. 2017; 5: 191.
11. von Gontard A, Cardozo L, Rantell A, Djurhuus JC. Adolescents with nocturnal enuresis and daytime urinary incontinence - How can pediatric and adult care be improved – ICI-RS 2015? *Neurourol Urodyn*. 2017; 36: 843–9.
12. Bower WF, Christie D, DeGennaro M, Latthe P, Raes A, Romao RL, et al. The transition of young adults with lifelong urological needs from pediatric to adult services: An International children's continence society position statement. *Neurourol Urodyn*. 2017; 36: 811–9.
13. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR; Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140: e20171904.
14. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. *Pediatrics*. 2002; 110: 1304–6.
15. Shrewsbury VA, Baur LA, Nguyen B, Steinbeck KS. Transition to adult care in adolescent obesity: a systematic review and why it is a neglected topic. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38: 475–9.

SLOVENSKI PRISTOP K TRANZICIJI MLADOSTNIKOV S PRESAJENO LEDVICO

SLOVENIAN APPROACH TO THE TRANSITION OF ADOLESCENTS WITH KIDNEY TRANSPLANTS

Daša Kocjančič¹, Nina Battelino¹, Manca Oblak³, Gregor Novljan^{1,2}

1 Pediatric Nephrology Department, Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

3 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Introduction

Pediatric to adult medical care transition is challenging for adolescents and young adults with renal transplants, their families, and health care professionals. According to the position paper from the Society for Adolescent Medicine, transition is defined as a process involving motivated, planned efforts to prepare the pediatric patient to move from caregiver-directed care to disease self-management in the adult unit (1). In the ideal setting, the actual transfer to adult services should occur at the end of a carefully planned and individualized multidisciplinary transition process, aimed at preparing the young person with a kidney transplant to accept responsibility for his or her disease process (2). The optimal timing of transfer should be tailored to the patient's medical, psychosocial, educational, and vocational needs, taking chronological age and psychosocial maturity into account.

The transition process coincides with a vulnerable phase of the adolescent's lives, governed by high-risk behaviours secondary to cognitive and psychosocial development (3). A structured transition can improve patient adherence to regular medication and engagement with healthcare providers when judged by reduced acute rejection episodes and improved long-term graft outcomes (4-8). It has also been well recognized that medical problems and psychosocial problems should be addressed during transition (9). However, limited research exists addressing the impact of structured transition on adolescents' psychological distress during transfer.

Although several models exist, the transition process is still not well defined in Slovenian adolescents with kidney transplants, and no standardized protocol exists to guide this process. We aimed to establish a structured protocol to provide uninterrupted transition and assess its impact on transfer-related psychological concerns and coping patterns in a cohort of adolescents with kidney transplants.

Material and methods

All adolescents older than 15 years and young adults living with a kidney transplant or being treated with dialysis in Slovenia have been invited to participate in the development and trial of a new transition protocol.

Potential candidates were identified by reviewing the hospital's database. Eligible adolescents and their parents were contacted by phone and were mailed additional written information about the study and a set of questionnaires if they agreed to participate. Informed written consent was obtained for all participants.

Protocol formation: All participants were divided into two separate focus groups for the adolescents and their parents. Individual transition-related perceptions and concerns were assessed for each focus group with purposely designed questionnaires and by conducting semi-structured interviews during group sessions. The gathered information was then used to amend existing transition models, which lead to the formation of a most suitable country-specific protocol, considering local health care capacities and individual patient needs (Supplemental material).

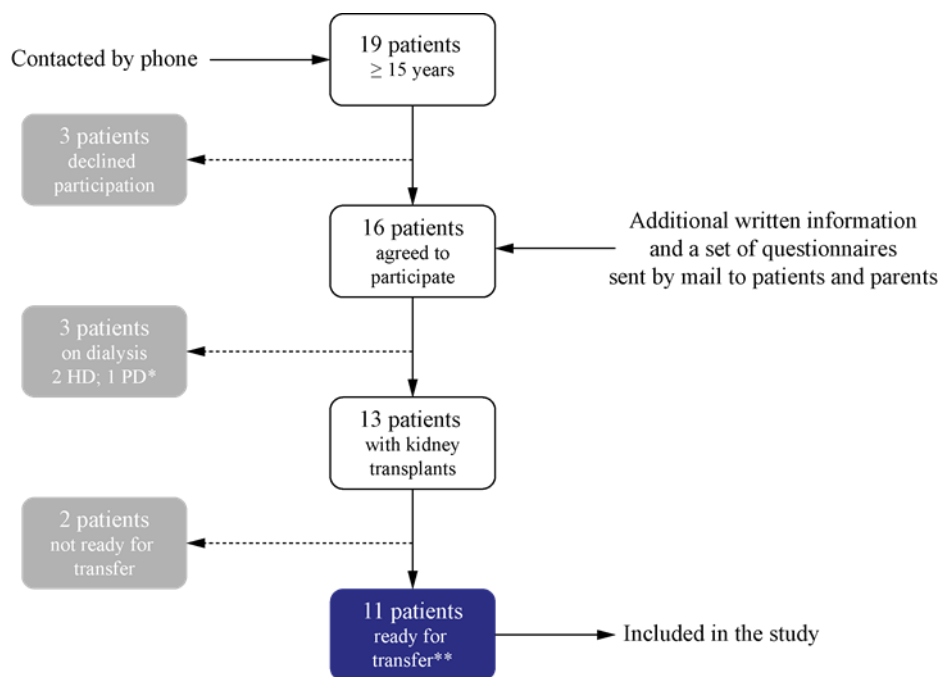
Furthermore, the patients' psychological coping strategies and potential behavioural and emotional problems related to chronic kidney disease (CKD) and transition were surveyed by applying established psychological tools incorporated in the used set of questionnaires.

Study group: According to protocol-based readiness criteria, a subgroup of exclusively kidney transplant patients, qualified for the actual transfer to adult services, was then formed. This subgroup was of prime interest to our study, and only these patients were considered for further analysis (Figure 1). The process of transfer was carried out according to the guidelines of our new protocol. After complete transfer, these patients were asked to answer the same initial set of questionnaires again. Pre- and post-transfer results were then compared by using descriptive statistics.

Assessment of comprehension and attitude towards transition: For the study's purpose, we designed a center-specific questionnaire to assess the level of comprehension and the attitude towards transition of the adolescents and their parents. The questionnaire consisted of three parts.

The first part entailed three open-ended questions aiming at the participants' expectations, wishes, and concerns related to transition. The formulations and responses were categorized according to common meaning to allow for frequency analysis.

In the second part of the questionnaire, closed-ended questions asked the participants to rate their level of agreement on a 10-point rating scale (1-strongly disagree and 10-strongly agree). The questions related to adolescents and their parents' stress levels in association with transition and the amount of information and counselling received either by direct communication with health care team members or by their social environment.

Figure 1. Study subgroup identification.

*HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis

** According to readiness criteria

The third part of the questionnaire consisted of a set of closed-ended questions. The respondents were either asked to indicate the extent to which they agreed on a 3-point rating scale (e.g., parental involvement in treatment: 1-parents are more involved, 2-parents are equally involved, 3-parents are less involved), or to choose from a distinct set of pre-defined responses simply. The questions related to the anticipated changes in health care after transfer to adult services, the perceived satisfaction with the experienced transfer process, and the effect of the transfer on medication adherence.

Assessment of personality resilience, behavioral and emotional problems: Three established psychological questionnaires were used to assess coping strategies, psychological hardiness, and behavioral or emotional problems in our patients:

1. Coping Response Inventory (Moos, 1990 and 1993) (10, 11)
2. Youth Self-Report (Achenbach & Rescorla, 2001) (12)
3. Dispositional Resilience Scale (Sinclair & Oliver, 2003) (13)

Preliminary results

Eleven patients were included, 3/11 (27.3%) female and 8/11 (72.7%) male adolescents. The median age at transfer was 18.5 years (range: 18-22 years). As the study is still in process, statistical analysis could not have been performed. It appears that emotional and behavioral problems remained either unchanged in our patients or were less expressed after transfer. Despite good preparation, the first unaccompanied

adult outpatient clinic visit was still perceived as stressful, especially by adolescent girls. All patients were highly satisfied with the experienced transfer process.

Discussion

In patients with chronic physical illness, the risk of behavioral and emotional problems (e.g., depression, anxiety) increases further during stressful life events such as transfer to adult care (14,15). The adolescent's response to a taxing situation is affected by the individual cognitive appraisal of that situation, generating different coping strategies. Individual transition plans reinforce a more positive attitude towards transition, strengthen independence and self-management competencies, and improve transfer readiness (16-18).

Our preliminary results are in-line with these findings in terms of emotional and behavioral problems, and readiness for transfer. It appears that personality resilience remains unchanged, which is accordant to published literature (19). Due to the small sample size, we cannot analyze the effect of personality resilience and coping strategies on individual behavioral and emotional problems, which remains a future goal with more transferred patients.

Conclusions

Although we cannot comment on compliance and graft outcomes, our preliminary results suggest that the applied transition protocol has appropriately addressed transfer-related anxieties and concerns.

Literature

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health*. 1993;14(7):570-6.
2. Watson AR, Harden PN, Ferris ME, Kerr PG, Mahan JD, Ramzy MF, et al. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Kidney Int*. 2011;80(7):704-7.
3. Steinberg L. A Social Neuroscience Perspective on Adolescent Risk-Taking. *Dev Rev*. 2008;28(1):78-106.
4. Foster BJ. Heightened graft failure risk during emerging adulthood and transition to adult care. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(4):567-76.
5. Fernandez HE, Amaral S, Shaw PA, Doyle AM, Bloom RD, Palmer JA, et al. The effect of transfer to adult transplant care on kidney function and immunosuppressant drug level variability in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2019;23(6):e13527.
6. Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2290-301.

7. Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: A clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant*. 2005;9(3):398-407.
8. Harden PN, Walsh G, Bandler N, Bradley S, Lonsdale D, Taylor J, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ*. 2012;344:e3718.
9. Geerlings RP, Aldenkamp AP, de With PH, Zinger S, Gottmer-Welschen LM, de Louw AJ. Transition to adult medical care for adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;44:127-35.
10. Moos RH, Moos BS. Coping responses inventory : youth form. Princeton, N.J.: Educational Testing Service; 1990.
11. Moos RH. Coping responses inventory. Odessa, Fl: Psychological Assessment Resources (PAR); 1993.
12. Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA school-age forms & profiles : child behavior checklist for ages 6-18, teacher's report form, youth self-report : an integrated system of multi-informant assessment. Burlington (VT): University of Vermont, research center for children youth & families; 2001.
13. Sinclair RR, Oliver, C. Development and validation of a short measure of hardiness. Portland, OR: Department of Psychology, Portland State University; 2003. Report No.: DABN03-03-T-0462.
14. Ferro MA. Adolescents and young adults with physical illness: a comparative study of psychological distress. *Acta Paediatr*. 2014;103(1):e32-7.
15. Kim KJ, Conger RD, Elder GH, Jr., Lorenz FO. Reciprocal influences between stressful life events and adolescent internalizing and externalizing problems. *Child Dev*. 2003;74(1):127-43.
16. van Staa A, van der Stege HA, Jedeloo S, Moll HA, Hilberink SR. Readiness to transfer to adult care of adolescents with chronic conditions: exploration of associated factors. *J Adolesc Health*. 2011;48(3):295-302.
17. Askew K, Bamford J, Hudson N, Moratelli J, Miller R, Anderson A, et al. Current characteristics, challenges and coping strategies of young people with cystic fibrosis as they transition to adulthood. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(2):121-5.
18. Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Sole A, et al. Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries. *Thorax*. 2014;69(12):1090-7.
19. Kobasa SC. Stressful life events, personality, and health: an inquiry into hardiness. *J Pers Soc Psychol*. 1979;37(1):1-11.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

TRANSITION PROTOCOL FOR ADOLESCENTS WITH KIDNEY TRANSPLANT

Planning phase (age: 12-14 years)

1. Doctor's duties:

1.1. Disease:

- 1.1.1. She/he explains the nature of the disease, possible complications, diagnostic procedures, and treatment options to the adolescent in an intelligible way.
- 1.1.2. She/he explains the indications, mode of action, dosage, side effects, and schedule of prescribed medication to the adolescent in an intelligible way.
- 1.1.3. She/he starts to address the adolescent directly as much as possible during clinical visits in the parents' presence.
- 1.1.4. She/he presents to the adolescent all the key persons of the medical team, and explains their roles.

2. Psychologist's duties:

2.1. Disease:

- 2.1.1. She/he talks to the adolescent about the adolescent's illness.
- 2.1.2. She/he encourages the adolescent to create a personal health card, including the understanding of tasks 1.1.1 and 1.1.2. in the above paragraph.

2.2. School:

- 2.2.1. She/he explains to the adolescent the restrictions at school, which are related to illness and treatment.
- 2.2.2. She/he talks to the adolescent about his strengths and weaknesses at school.

2.3. Growing up:

- 2.3.1. She/he talks to the adolescent about the physical and emotional changes associated with growing up.
- 2.3.2. She/he addresses the interactions between CKD and the characteristics of adolescence.

2.4. Leisure time:

- 2.4.1. She/he encourages the adolescent to regular physical activity and discusses the adolescent's interests and leisure activities, which can be performed according to CKD limitations.

2.5. Emotional and social aspects:

- 2.5.1. She/he talks with the adolescent about the adolescent's physical self-image and healthy lifestyle and addresses the relevance of social environment, peer relationships, and the role of social networks, the World Wide Web, and organized peer groups.

2.6. Parents:

- 2.6.1. She/he discusses the feeling of the gradual loss of control with the parents and their concerns about the future.

3. Parents' duties:

- 3.1. They gradually transfer treatment-related responsibility to the adolescent.

4. Objectives:

- 4.1. The adolescent gradually assumes responsibility for treatment under parental supervision.
- 4.2. The adolescent lists the prescribed medications, understands the basic principles of their action and their side effects, prepares the medicines himself under the parents' supervision, and takes them regularly according to the prescribed schedule.
- 4.3. The adolescent knows all the key persons of the medical team and knows their roles.
- 4.4. The adolescent understands the CKD-related limitations at school and uses all the help sources offered.
- 4.5. The adolescent understands the CKD-related limitations of leisure time activities.
- 4.6. The adolescent is involved in regular physical activity appropriate to CKD.
- 4.7. The adolescent develops a positive physical self-image and is involved in peer relationships.

Preparation phase (age: 15-18 years)

1. Doctor's duties:

- 1.1. She/he explains the nature of the disease, possible complications, diagnostic procedures, and treatment options to the adolescent in an intelligible way.
- 1.2. She/he explains the indications, mode of action, dosage, side effects, and schedule of prescribed medication to the adolescent in an intelligible way.

- 1.3. She/he explains to the adolescent the importance of a personalized diet and arranges an appointment with a dietitian.
- 1.4. She/he encourages the adolescent gradually to attend the clinical visit unaccompanied by his parents.

2. Psychologist's duties:

2.1. Disease:

- 2.1.1. She/he talks again to the adolescent to check the adolescent's understanding of the disease.
- 2.1.2. She/he continues discussions on transition to adult health services.
- 2.1.3. She/he encourages the adolescent to keep a health log.

2.2. School:

- 2.2.1. She/he discusses the adolescent's wishes of continuing schooling and job opportunities.

2.3. Growing up:

- 2.3.1. She/he talks to the adolescent about sexuality and partnership in patients with CKD, including genetics, sexually transmitted diseases and family planning, and guides the adolescent to find additional information (e.g., gynecologist, nephrologist, genetic counseling).

2.4. Leisure time:

- 2.4.1. She/he explains to the adolescent the influence of drugs, smoking, and other psychoactive substances on health and the course of CKD.

2.5. Emotional and social aspects:

- 2.5.1. She/he involves in psychological education on strategies to cope with various stress factors.
- 2.5.2. She/he talks about the adolescents' fears, wishes and expectations related to life with CKD.
- 2.5.3. She/he presents to the adolescent strategies to cope with social pressures and interact with peers.

2.6. Parents:

- 2.6.1. She/he discusses with the parents their role in the transition process.

3. Objectives:

- 3.1. The adolescent takes most of the medication himself, and the parents only carry out occasional checks.
- 3.2. The adolescent understands the disease and can discuss his health condition on his own
- 3.3. The adolescent is acquainted with the clinical signs of disease complications, understands the basics of kidney function, understands the results of laboratory tests, knows the prescribed medications, their doses, their mode of action and possible side effects.
- 3.4. The adolescent knows how to receive medical attention in case of complications.
- 3.5. The adolescent understands and follows dietary instructions.
- 3.6. The adolescent comes to every second clinical visit alone, unaccompanied by the parents (<17 years).
- 3.7. The adolescent comes to all clinical visits alone, unaccompanied by the parents (>17 years).
- 3.8. The adolescent has realistic goals in terms of continuing education and employment
- 3.9. The adolescent understands sexuality issues associated with CKD and is acquainted with recommendations for safe and healthy sexual relationships.
- 3.10. The adolescent understands the impact of alcohol, smoking and other psychoactive substances on the course of CKD.
- 3.11. The adolescent develops and applies age-appropriate stress-coping strategies.
- 3.12. The adolescent understands the system of psychosocial support outside the family and is educated to seek psychological help when needed.
- 3.13. The parents transfer most of the responsibility for self care and health care to the adolescent
- 3.14. The parents and adolescents understand their roles in the process of transition to adult medical care.

Transfer phase (age: > 18 years)

1. Transfer procedure:

- 1.1.** Joint meeting of the current caregiving pediatric-nephrologist, the future adult-nephrologist, who will take care of the patient after transfer, and a psychologist from each team (can be combined with task 1.2.).
 - 1.1.1. Patient presentation and handover of the relevant medical documentation
 - 1.1.2. Place: Children's Hospital.
- 1.2.** Joint outpatient clinic in familiar circumstances at the Children's Hospital.
 - 1.2.1. Participants: current caregiving pediatric-nephrologist, future adult nephrologist, and psychologist.
- 1.3.** Joint outpatient clinic in new circumstances at the University Medical Centre Ljubljana.
 - 1.3.1. Participants: current caregiving pediatric-nephrologist, future adult-nephrologist and psychologist.
- 1.4.** Last pediatric outpatient clinic visit at the Children's Hospital.
 - 1.4.1. Assessment of the adolescent's readiness and attitude for transfer.

- 1.5. First unaccompanied adult outpatient clinic visit in new circumstances at the University Medical Centre Ljubljana.
 - 1.6. Analysis of the patients' feedback information on satisfaction and concerns related to the experienced transfer process (questionnaires completed by the patient and a member of the adult psychosocial team).
2. **Readiness criteria for transfer** (The majority of the listed criteria must be met. In doubt, a consent decision for transfer is made on a joint meeting of all involved health care professionals)
- 2.1. **Age: >18 years***
 - 2.2. **Disease:**
 - 2.2.1. The adolescent understands his health condition and takes complete responsibility for the treatment of her/his disease.
 - 2.2.2. The adolescent understands the basics of kidney function.
 - 2.2.3. The adolescent understands the results of laboratory tests.
 - 2.2.4. The adolescent knows the prescribed medications, their doses, their mode of action and possible side effects.
 - 2.2.5. The adolescent knows how to get prescription medications, and takes them regularly according to the prescribed schedule.
 - 2.2.6. The adolescent knows how and where to seek medical attention when needed.
 - 2.2.7. The adolescent can critically analyze his/her attitude towards health care by self-reflection and makes appropriate changes if necessary.
 - 2.2.8. The adolescent adheres to the prescribed diet, maintains normal body weight, and is capable to prepare meals on her/his own.
 - 2.2.9. The adolescent understands the general plan for further management.
 - 2.2.10. The adolescent is acquainted with possible complications related to CKD or its treatment.
 - 2.2.11. The adolescent knows how to make, cancel or reschedule a doctor's appointment, and keeps a record of scheduled clinical visits and investigations.
 - 2.3. **School:**
 - 2.3.1. **The adolescent has completed a secondary level of education.***
 - 2.3.2. The adolescent has realistic goals in terms of continuing education and employment.
 - 2.3.3. The adolescent shares relevant health information with school representatives and with his/her employer.
 - 2.4. **Growing-up:**
 - 2.4.1. The adolescent is acquainted with CKD-associated issues related to sexuality, partnership, and family planning.
 - 2.4.2. The adolescent is independent in terms of transportation.
 - 2.5. **Leisure time:**
 - 2.5.1. The adolescent understands the impact of alcohol, smoking, and psychoactive substances on his/her disease and medication effect.
 - 2.5.2. The adolescent is thoughtful and critical when choosing appropriate and safe leisure activities in which she/he intends to be involved.
 - 2.6. **Emotional and social aspects:**
 - 2.6.1. The adolescent uses age-appropriate stress-coping strategies.
 - 2.6.2. The adolescent has a positive physical self-image and faces realistic fears and expectations related to the future.
 - 2.6.3. The adolescent has formed appropriate peer relationships.
 - 2.6.4. The adolescent has established supportive social networks, inside or outside the family.
 - 2.6.5. The adolescent understands the system of psychosocial support outside the family and can find psychological support independently.

* Basic requirements according to the currently valid formal agreement between the Pediatric Nephrology Department and the Nephrology Department at the University Medical Centre in Ljubljana (dated: 19.5.2017).

NOVOSTI PRI DIALIZNEM ZDRAVLJENJU AKUTNE LEDVIČNE OKVARE

NOVELTIES IN DIALYSIS TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE

Jakob Gubenšek^{1,2}

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Ali ledvice potrebujejo "podporo" oz. kdaj pričeti z dializo?

Trend zgodnjega začenjanja z dializo je vodil v štiri velike randomizirane raziskave v zadnjih letih, ki so poskušale dokazati prednosti zgodnje dialize pri akutni ledvični okvari (ALO) pri kritično bolnih (Tabela 1). Letos je bila objavljena še zadnja, do sedaj največja raziskava (skoraj 3000 bolnikov) STARRT-AKI (1). Vključili so bolnike v 2.-3. stopnji ALO po KDIGO smernicah (vsaj podvojitve kreatinina ali upad diureze pod 0,5 ml/kgTT za >12h), brez hiperkaliemije ($K < 5,5$ mmol/l) in hujše acidoze (bikarbonat > 15 mmol/l), pri katerih so lečeči zdravniki ocenili, da ni niti indikacije za takojšnji začetek dialize, niti razloga, da bi bilo z dializo potrebno še počakati (t.i. klinično "ravnotežje"). Pri bolnikih v zgodnji skupini so pričeli z dializo (CRRT, SLED ali IHD) v 12 urah, pri bolnikih v pozni skupini pa so dializo odlagali vsaj do prisotnosti ene od urgentnih indikacij ($K > 6,0$ mmol/l, $pH < 7,20$, bikarbonat < 12 mmol/l, huda resp. insuficienca zaradi hipervolemije, vztrajajoča ALO po 72 urah) ali pa se je za dializo odločil lečeči zdravnik. Dosegli so dobro razmejitev skupin, bolniki so dializo začeli po mediani 6 oz. 31 ur. Rezultati so pokazali, da razlike v preživetju med skupinama ni bilo (44% v obeh skupinah). V skupini z poznim začetkom kar 38% bolnikov sploh ni pričelo z dializo. V skupini z zgodnjim začetkom so se pokazale neželene posledice dialize: več bolnikov (10% vs. 6%) je bilo po 3 mesecih še vedno dializno odvisnih, več je bilo tudi z dializo povezanih zapletov (hipotenzija, pomembna hipofosfatemija, trend pri sepsi in aritmijah), ni pa bilo razlike v hudih zapletih.

Menim, da je raziskava prinesla dokončen dokaz o nesmiselnosti pretirano zgodnjega pričenanja z dializo. Ne samo, da ni pokazala nikakršnih prednosti, ampak je jasno pokazala pomembne slabosti zgodnjega pričetka: več dializne odvisnosti in z dializo povezanih zapletov, ter velik delež bolnikov, ki v pozni skupini sploh ni potreboval dialize, torej je bil enak delež v zgodnji skupini zdravljen po nepotrebem. Z izjemo najmanjše in enocentrične raziskave ELAIN (2), sta enako pokazali tudi ostali dve multicentrični raziskavi o zgodnjem začetku AKIKI (3) in IDEAL-ICU (4). Omenjeni raziskavi sta prav tako pokazali podobne slabosti: velik del bolnikov sploh ni začel z dializo, kasnejši povratek diureze in več katetrskih seps pri zgodnjem začetku, kar je sicer delno tudi posledica večje/daljšje izpostavljenosti dializi. Tako je ponovno postalo

jasno, da je dializa vendarle invazivna metoda zdravljenja, ki lahko tudi škodljivo vpliva, kar nekateri imenujejo diali-travma (5). Zagovorniki zgodnjega začetka dialize zaradi tako imenovane "podpore" ledvičnemu delovanju (angl. kidney support vs. kidney replacement) pogosto navajajo boljše tekočinsko urejenost ob oliguriji in možnost ustreznega dohranjevanja, vendar so imeli bolniki v raziskavi ELAIN in AKIKI v obeh skupinah prve dni podobno tekočinsko bilanco. Zanimivo pa bo počakati še rezultate raziskave AKIKI2 (6), ki se je že zaključila, ni pa še objavljena, in je primerjala pozen (3.stopnja ALO in sečnina > 40 ali 72 h oligurije) in zelo pozen (sečnina > 50 mmol/l ali urgentna indikacija (glej Tabela 1)) začetek dialize.

Nove zaključene raziskave bodo verjetno vodile do nastanka novih smernic. Je pa zanimivo, da trenutne nefrološke KDIGO smernice (7), ki so sicer starejše, svetujejo pričetki z dializo v primeru urgentnih indikacij, vendar pa svetujejo tudi razmislek o širšem kliničnem kontekstu in stanjih, ki jih lahko izboljšamo z nadomestnim zdravljenjem. Smernice intenzivistov Surviving sepsis campaign pa so bolj "stroge" in odsvetujejo dializo samo zaradi oligurije ali porasta v kreatininu, brez druge "jasne" indikacije (8). Kot rečeno, menim, da se obdobje podpore ledvicam končuje in bomo ostali pri nadomeščanju funkcije.

Novosti glede antikoagulacije pri akutni dializi

Citratna antikoagulacija se vedno bolj uporablja pri akutni dializi; pri CRRT jo priporočajo smernice, uveljavlja pa se tudi pri intermitentni akutni dializi. Strah pred akumulacijo citrata je bil včasih prisoten predvsem pri bolnikih s hudo jetrno okvaro. V zadnjih letih pa so raziskave pri bolnikih z akutno jetrno okvaro pokazale, da je uporaba citrata varna tudi pri veliki večini takih bolnikov in povezana z redkimi zapleti (9). Po drugi strani, pa se kot skupina z možnim kopičenjem citrata izpostavljajo tudi bolniki s perzistentnim šokom (10), torej tisti, ki imajo ob pričetku dialize zelo visok laktat, ki nato ne upada kljub dializi. Tudi v tej skupini bolnikov pa je akumulacija citrata relativno redka, kar se kaže v slabi pozitivni napovedni vrednosti slabega očistka laktata za napoved kopičenja citrata. V lastni raziskavi (11) smo izpostavili še eno skupino bolnikov, pri katerih je kopičenje citrata bolj verjetno: zelo majhni otroci. Analiza citratne antikoagulacije pri CRRT pri zelo majhnih otrocih (do 11 kg) je pokazala, da je do akumulacije citrata pogosteje prišlo pri manjših otrocih, kjer je bil relativni pretok krvi (normiran na telesno težo) večji in zato tudi obremenitev bolnika s citratom večja. Analiza je pokazala mejno vrednost obremenitve s citratom 1,7 mmol citrata/kg TT/h, kar se presenetljivo dobro ujema s starimi raziskavami o toleranci pri infuziji citrata (12). Kot najlažji način zmanjšanja obremenitve s citratom pa smo predlagali zmanjšanje pretoka krvi (kadar je to tehnično možno). V literaturi sicer v teh primerih predlagajo tudi zmanjšanje odmerka citrata, kar pa poveča tveganje za koagulacijo sistema.

Nova zanimiva možnost antikoagulacije pri intermitentni ali podaljšani dializi, ki je bila objavljena nedavno, je t.i. brezheparinska dializa z uporabo dializata brez kalcija (13). Morda bi jo še bolj ustrezno poimenovali kot regionalno antikoagulacijo z uporabo dializata brez kalcija. Pri tej metodi ne uporabljamo antikoagulansa, arterijski del dializnega sistema tako ni antikoaguliran, venski del pa je ustrezno antikoaguliran

zaradi hude hipokalcemije, ki je posledica odstranjevanja kalcija zaradi uporabe dializata brez kalcija. Kalcij nato (tako kot pri citratni antikoagulaciji) nadomeščamo. Avtorji pri izračunu odmerka kalcija uporabljajo očistek dialize, ocenjen z ionsko dializanco (13). Ta možnost se zdi zanimiva v redkih primerih, ko imamo težave s kopičenjem citrata. Tako lahko samo prekinemo dovajanje citrata in nadaljujemo z dializatom brez kalcija in nadomeščanjem kalcija v infuziji.

Literatura

1. STARRT-AKI Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020; 383(3):240-251.
2. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury, The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315:2190-9.
3. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med.* 2016; 375: 122–33.
4. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med.* 2018; 379:1431–42.
5. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Con: Dialy- and continuous renal replacement (CRRT) trauma during renal replacement therapy: still under-recognized but on the way to better diagnostic understanding and prevention. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:2723-7.
6. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, et al. The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury 2 (AKIKI2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2019; 20:726.
7. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:1–138.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43:304–77.
9. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Critical Care.* 2015; 19:349-59.
10. Khadzhyrov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy With Regional Citrate Anticoagulation. *Crit Care Med.* 2017; 45(9):e941-6.
11. Persic V, Vajdic Trampuz B, Medved B, Pavcnik M, Ponikvar R, Gubensek J. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in newborns and infants: Focus on citrate accumulation. *Artif Organs.* 2020; 44(5):497-503.
12. Bunker JP, Bendixen HH, Murphy AJ. Hemodynamic effects of intravenously administered sodium citrate. *N Engl J Med.* 1962; 266:372–7.
13. Faguer S, Saint-Cricq M, Nogier MB, et al. Heparin-Free Prolonged Intermittent Hemodialysis Using Calcium-Free Citrate Dialysate in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2017; 45(11):1887-92.

Tabela 1. Pregled raziskav, ki so primerjale zgodnji in pozni začetek dialize pri bolnikih z ALO v intenzivnih enotah.

značilnosti raziskave in bolnikov	kriterij za zgodnji začetek	kriterij za pozni začetek in % bolnikov, ki je pričel z dializo	rezultati
AKIKI (3), N = 620, multicentrična, Francija, 66% septični šok, 50% začelo z CRRT, 30% samo CRRT	3. stopnja ALO*	3. stopnja ALO* + urgentna indikacija 51% pričelo z dializo	smrtnost po 60 dneh 49% vs. 50% (p = 0,79) sekundarni: več katetrskih seps v zgodnji skupini, zgodnejši povratak diureze v pozni skupini
ELAIN (2), N = 231, enocentrična, Nemčija, kirurški bolniki, 50% po srčni operaciji, izključno CRRT prvih 7 dni	znotraj 8 h po nastopu 2. stopnje ALO*	znotraj 12 h po nastopu 3. stopnje ALO* ali urgentna indikacija 91% pričelo z dializo	smrtnost po 90 dneh: 39% vs. 55% (p = 0,03) sekundarni: obnova ledvične funkcije po 90 dneh boljša v skupini z zgodnjim začetkom ni bilo razlike v tekočinski bilanci prve 3 dni
IDEAL-ICU (4) N = 488, multicentrična, Francija, vsi začetni septični šok, 50% začelo z CRRT	znotraj 12 h po nastopu ALO stopnje RIFLE-F**	48 h po nastopu ALO stopnje RIFLE-F** ali urgentna indikacija 62% pričelo z dializo	smrtnost po 90 dneh: 58% vs 54% (p = 0,38) sekundarni: huda hiperkaliemija (>6.5 mmol/l) in urgentni začetek dialize (17%) bolj pogosta v pozni skupini mediana tekočinska bilanca prvih 7 dni podobna v obeh skupinah
STARRT-AKI (1) N = 2927, multicentrična, 57.7% sepsa	2. stopnja ALO* brez pričakovanega hitrega izboljšanja, dializa v 12h (mediana 6h)	2. stopnja ALO* brez pričakovanega hitrega izboljšanja + urgentna indikacija (K > 6.0, pH < 7.20, bik < 12, paO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg ob hipervolemiji) ali vztrajanje ALO > 72 h 61.8% pričelo z dializo po 31 h (mediana)	smrtnost po 90 dneh: 43,9% vs 43,7% (p = 0,92) odvisnost od dialize po 90 dneh pri preživelih: 10,4 % vs. 6,0% (RR 1.74, 95% CI 1.24 - 2.43) zapleti: 23% vs. 16.5% (p < 0,001), več hipotenzij in hipofosfatemij, trend pri aritmijah in sepsi, NI razlike v hudih zapletih

VABLJENA PREDAVANJA / HEMODIALIZA IN AKUTNA LEDVIČNA OKVARA

AKIKI2 (6) načrtovan N = 270 multicentrična	3. stopnja ALO* + sečnina > 40 ali oligurija >72h	3. stopnja ALO* + urgentna indikacija (K > 6.0, pH < 7.15, pljučni edem s potrebo po >50% FiO ₂ , sečnina >50)	rezultatov še ni
---	---	--	------------------

* po KDIGO smernicah (glej Tabela 1)

** RIFLE stopnja F je praktično identična 3. stopnji po KDIGO kriterijih

NOVE MOŽNOSTI ZUNAJTELESNEGA ZDRAVLJENJA PRI SEPSI

NEW POSSIBILITIES OF EXTRACORPOREAL TREATMENT OF SEPSIS

Vanja Peršič^{1,2}

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Introduction

Even in the era of modern medicine with antibiotics and advanced support of affected organs, sepsis still represents one of the major causes of death in intensive care units worldwide. The last, third detailed revision of definition and diagnosis of sepsis was published in 2016, and major goals of treatment of patients with sepsis have remained timely administered and adequate antibiotics, fluid resuscitation with vasopressor use to target a mean arterial pressure (MAP) of 65 mmHg and source control.

With better understanding of pathophysiology and mechanism of sepsis in last decades, lots of different anti-infective therapies have been proposed to improve the outcome of seriously ill patients with sepsis, but none of these drugs showed to be effective in reducing mortality. One of the treatment possibilities is removal of molecules that are involved in processes of organ dysfunction and injury, such as endotoxins and cytokines. Extracorporeal procedures thus appear as an alluring adjunctive treatment possibility, but to date no recommendation for the use of blood purification techniques has been published (1).

Extracorporeal treatment – targets and dilemmas

During infection pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) such as endotoxins and damage-associated molecular patterns (DAMPs) such as high-mobility-group-box-1 protein (HMGB1) are involved in a cascade of immune reactions with massive release of cytokines (“cytokine storm”) and often uncontrolled, unbalanced immune-inflammatory process. Removal of at least four different targets such as pathogens, PAMPs, activated leucocytes and cytokines has become possible with development of extracorporeal techniques (2).

In case of selective elimination only one specific molecule is usually targeted. On the other hand, removal of multiple molecules is achieved with nonselective extracorporeal methods to modulate immune response. Because non-selective blood purification techniques remove not only DAMPs, PAMPs and cytokines (“desirable” effect), but also some antibiotics and anti-inflammatory mediators (“undesirable” effect), it remains

questionable whether it is better to target one specific molecule or a nonspecific broad spectrum of inflammatory mediators.

Another unanswered question is when to start with extracorporeal therapy. It appears reasonable to inhibit the trigger of immune-inflammatory cascade (2), thus early elimination of harmful molecules would be recommended. Still, is it really beneficial to begin with extracorporeal methods as soon as possible? This usually means almost immediately after antibiotics that are effective treatment for septic patients, have been administered and can be eliminated in unknown amount.

Septic shock can be defined as a double response state, where hyper-inflammatory and anti-inflammatory processes coexist (3). The initial phase with production of pro-inflammatory mediators is almost immediately followed and counterbalanced by anti-inflammatory response. In case of less prominent pro-inflammatory phase or exaggerated anti-inflammatory response, immunoparalysis develops contributing to most of the sepsis-associated deaths because of secondary infections, viral reactivations and even cancer (4). So finally, can we do any harm with the early nonselective removal of proinflammatory mediators?

Extracorporeal treatment – filters and adsorbers

Various factors determine the degree of solute removal from blood circulation, including molecular weight (MW), molecular charge, type of membrane and the technique. Blood purification techniques, used for removing of toxins or pathogenic, are hemodialysis, hemofiltration and selective or non-selective adsorption to adsorptive material or the combination of these methods. Another method is therapeutic plasma exchange (TPE) (cut-off 1000 kDa) with the separation of plasma from whole blood, removal of the plasma, and replacement with various fluids.

Cytokines are soluble molecules with MW less than 40 kDa, which represent the main target of extracorporeal purification methods, so they can be removed either with hemofiltration, hemoadsorption or plasmapheresis. The other target in septic patients is endotoxin with MW 10-1000 kDa, which can only be removed with hemoadsorption or plasmapheresis.

In the past decades, lots of different extracorporeal procedures aimed to remove the excess of cytokines and endotoxin. High-volume-hemofiltration (HVHF) (5) and coupled plasma filtration adsorption (CPFA) targeted cytokine removal, Polymyxin B hemoperfusion (Toraymyxin: Toray industries, Inc., Japan) and Alteco® LPS adsorber (Alteco Medical AB; Sweden) targeted endotoxin removal, however, they were all found to be ineffective in improving survival of patients with sepsis. In last years, one of the possible solutions became high cut-off continuous veno-venous hemofiltration (HCO-CVVH) membranes, where a substantial amount of cytokines is removed, but with simultaneous unwanted massive loss of albumin (2), although not all investigators report an excessive albumin leakage (6,7). In a double blind randomized controlled trial of HCO vs standard HF in critically ill patients with acute kidney injury (AKI) no difference in duration of vasopressor support or mortality between the two groups was found (6).

oXiris (Baxter, Meyzieu, France) is a CVVH membrane made of AN69 material (invented in 1969), a surface treated with PEI to reduce bradykinin release and coated with heparin. Due to its composition, it is able to adsorb cytokines and endotoxins (2,7). Several retrospective studies showed a positive effect of oXiris use in septic patients. To confirm these results, a crossover trial comparing oXiris® and standard ST-150 membrane (NCT 02600312) in patients with Gram negative bacterial infection, and randomized study comparing oXiris® with Toraymyxin for endotoxin removal (ENDoX study; NCT 01948778) have been conducted and completed in 2018 and 2019. Another RCT study Endotoxins and Cytokines Removal During Continuous Hemofiltration With oXiris™ (ECRO; NCT 03426943) started in 2018. No results have been published yet.

Cytosorb (CytoSorbents, New Jersey, USA) is a hemoadsorbent capsule, filled with polymer beads that can adsorb molecules of 5-60 kDa (vast majority of inflammatory mediators, but not endotoxins). It can be used as a stand-alone therapy (process of adsorption) or it can be placed into a classic hemodialysis or continuous renal replacement therapy (CRRT) circuit in a pre- or postfilter position (adsorption coupled with dialysis and/or filtration). The only RCT that included septic patients and where the comparison of standard treatment and hemoadsorption with CytoSorb® (6 h per day for 7 days) was performed, failed to show any decrease of IL-6 plasma levels over time, despite significant removal of IL-6 during procedures (8).

Plasmapheresis or therapeutic plasma exchange (TPE) is not a novel method in treatment of septic patients. In theory, pathogens and toxic inflammatory mediators can be removed during TPE with simultaneous replacement of protective factors (9). Benefits of TPE have not been undoubtedly proven, although some recent studies implicate potential positive effect on survival (10,11).

During the last decade, new adsorbent materials have been developed to target the pathogens. The Seraph® 100 Microbind® Affinity Blood Filter (ExThera Medical, California, USA) can bind Gram positive, Gram negative bacteria, viruses, and cytokines. The Hemopurifier® (Aethlon Medical, California, USA) predominantly binds viruses and has already been successfully used to treat a patient with severe Ebola virus disease. FcMBL (Opsonix, USA) binds the PAMPs found on the surface of all pathogens (bacteria, viruses, fungi, parasites, toxins). In 2012, an article on a selective cytopheretic device (SCD) that binds activated leukocytes has been published, but a recent RCT study (patients with acute kidney injury who received CRRT alone or CRRT plus SCD) failed to find any difference in mortality between groups (12).

Conclusions

Despite significant progresses and encouraging findings from retrospective data or case series, no recommendation on routine use of any of the extracorporeal methods as an adjuvant therapy to standard sepsis care have been proposed. With no firm evidence: is it reasonable to use currently unproven methods that could interfere with proved therapies? Further studies are needed to elucidate this question.

Literature

1. Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *JAMA*. 2017;317(8):847–848.
2. Monard C, Rimmelé T, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for sepsis. *Blood Purif*. 2019;47 Suppl 3:1-14.
3. Hamers L, Kox M, Pickkers P. Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol*. 2015 April;81(4):426-39.
4. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013 Mar; 13(3): 260–8.
5. Govil D, Kumar GP. Extracorporeal Therapy in Sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2020;24(Suppl 3):S117–S121.
6. Atan R, Peck L, Prowle J, Licari E, Eastwood GM, Storr M, et al. A double-blind randomized controlled trial of high cutoff versus standard hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2018 Oct;46(10):e988-e994.
7. Ankawi G, Neri M, Zhang J, Breglia A, Ricci Z, Ronco C. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care*. 2018 Oct 25;22(1):262.
8. Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 Oct; 12(10).
9. David S, Bode C, Putensen C, Welte T, Stahl K, EXCHANGE study group. Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06339-1>
10. Keith PD, Wells AH, Hodges J, Fast SH, Adams A, Scott LK. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Crit Care* 24, 518 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6>
11. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Dec 20;18(6):699.
12. Tumlin JA, Galphin CM, Tolwani AJ, Chan MR, Vijayan A, Finkel K, et al. A multi-center, randomized, controlled, pivotal study to assess the safety and efficacy of a selective cytopheretic device in patients with acute kidney injury. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0132482.

TRAJNOSTNA OSKRBA ŽILNEGA PRISTOPA ZA HEMODIALIZO

MANAGEMENT OF VASCULAR ACCESS FOR HEMODIALYSIS

Benjamin Dvoršak¹, Robert Ekart², Martin Hren²

1 Oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

2 Oddelek za dializo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Izveček

Dobro delujoč žilni pristop za hemodializo predstavlja hemodializnemu bolniku vez z življenjem.

Kirurško konstruirana arteriovenska fistula je najboljša vrsta žilnega pristopa za kronično hemodializo, drugi vrsti žilnega pristopa sta arteriovenski graft in centralni venski kateter. Trajnostna oskrba žilnega pristopa za hemodializo obsega edukacijo bolnika z napredovalo kronično ledvično boleznijo o pomenu in vrstah nadomestnega zdravljenja ledvične odpovedi, konstrukcijo žilnega pristopa, spremljanje maturacije žilnega pristopa in ugotavljanje ter zdravljenje zapletov v zvezi z žilnim pristopom.

Če se bolnik odloči za nadomestno zdravljenje s hemodializo, načrtujemo konstrukcijo arteriovenske fistule vsaj 6 mesecev pred predvidenim pričetkom nadomestnega zdravljenja. Klinično in s pomočjo doplerske ultrazvočne preiskave pred konstrukcijo ocenimo primernost žil, po konstrukciji pa spremljamo maturacijo arteriovenske fistule in ugotavljamo morebitne zaplete.

Najpogostejši zapleti v zvezi z dializno arteriovensko fistulo so stenoza anastomoze, fistulne vene ali centralne vene, tromboza fistulne vene, kradežni sindrom, okužba in nastanek anevrizme ali psevdanevrizme.

Da preprečimo izgubo žilnega pristopa je pomembno pravočasno zdravljenje zapletov. Glede najpogostejšega zapleta, stenoze fistulne vene, je najpomembnejše zdravljenje perkutana angioplastika, s pomočjo katere lahko uspešno zdravimo tudi trombozo fistulne vene.

VPLIV SPREMLJANJA KAZALNIKOV KAKOVOSTI NA OBOLEVNOST IN SMRTNOST DIALIZNIH BOLNIKOV

INFLUENCE OF QUALITY INDICATORS ON MORBIDITY AND MORTALITY OF DIALYSIS PATIENTS

Reina Dovč Dimec¹

1 Nefrodial Krško, Krško, Slovenija

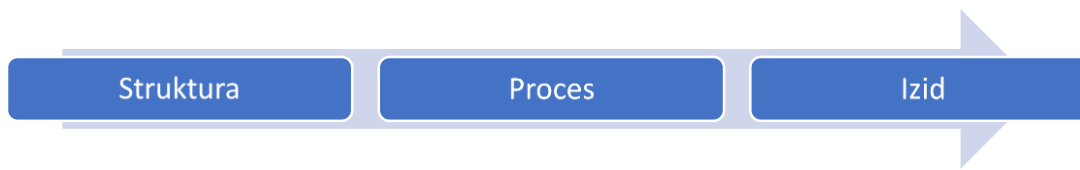
Uvod

Zahteve v procesu dializnega zdravljenja so se v teku let spreminjale in razvijale: od začetnega zgolj reševanja življenja, preko tehničnih izboljšav za zmanjšanje z dializo in stanjem kroničnega vnetja povezanih zapletov, do teženj po izboljšanju kvalitetnega podaljšanja življenja, ki se pojavljajo v zadnjih dveh desetletjih. Predvsem v zadnjem desetletju so se v različnih državah in zdravstvenih ustanovah razvili sistemi za nadzor kakovosti oskrbe, kar je povezano predvsem z razvojem medicine, ki temelji na dokazih. Nefrologija je bila ena prvih specialnosti, ki je razvila smernice, ki so vplivale na oskrbo ledvičnih bolnikov. Tudi bolniki, ki so v procesu zdravljenja postali partnerji, zahtevajo vedno več informacij. Poleg tega postajajo medicinski procesi vedno bolj kompleksni in interdisciplinarni, zaradi česar je potrebna sistemska podpora podatkovnih baz, ki so prav tako doživele v zadnjih letih hiter porast. Nenazadnje so zaradi vedno večjih ekonomskih pritiskov potrebni prikazi učinkovitosti našega zdravljenja.

Kontinuirano izboljševanje kvalitetne zdravstvene oskrbe

Podatki iz različnih registrov za spremljanje dializnih bolnikov in njihovega zdravljenja kažejo trend zmanjševanja umrljivosti le-teh, kljub naraščanju njihove starosti in porastu komorbidnosti (1,2). Pokazalo se je, da večje preživetje ni povezano le z večjim preživetjem v splošni populaciji, pač pa je tudi absolutno preživetje dializnih bolnikov poraslo, kar je predvsem odraz izboljšane oskrbe pred in med dializnim zdravljenjem. Kljub temu pa je umrljivost med dializnimi bolniki še vedno visoka, kar zahteva nadaljne iskanje poti za izboljšanje njihovega preživetja.

Donabedian (3) je že leta 1966 predstavil multidimenzionalnost zdravstvene oskrbe skozi tri prepletajoče se vidike: struktura, proces in izid (angl. *outcome*) – Slika 1.

Slika 1. Kategorije zdravstvene oskrbe.

V strukturi so zajete karakteristike zdravstvenega sistema, da zadovolji potrebam določene skupine bolnikov, npr. dostop do storitev za ureditev žilnih pristopov. Procesi so vse dejavnosti, s katerimi dejansko zagotavljamo zdravstveno oskrbo, npr. čas na dializi. Izid pa kaže na zdravstveno stanje bolnikov po izvedenem zdravljenju. Pri tem se običajno naslanjamo na klinične in laboratorijske kazalnike, povezane z aktivnostjo bolezni, vedno bolj pa tudi z upoštevanjem dejavnikov, ki so pomembni za bolnika, npr. počutje po dializi, krči, prosti čas. To so t.i nadomestni izidi (angl. Surrogate outcome), ki so v vzročni povezavi s končnimi izidi, kot so obolevnost, umrljivost in kvaliteta življenja.

Ker je kvaliteta oskrbe abstrakten pojem, služijo merljivi kazalniki kakovosti kot orodje za prikaz obravnave (4). Upoštevamo tiste kazalnike, ki so vzročno povezani z izidom, direktno ali indirektno. Z njimi lahko ocenimo trenutno stanje, se primerjamo z drugimi in z analizo rezultatov omogočimo izboljšanje oskrbe posameznega bolnika, kar je bistvo kontinuiranega kroga izboljševanja oskrbe.

Namen zbiranja in spremljanja kazalnikov kakovosti je lahko različen: od potreb po spremljanju učinkovitosti oskrbe, kamor sodijo tudi različni nacionalni in mednarodni registri, potreb za interne kontrole kakovosti, ponekod pa tudi potreb, povezanih s plačevanjem opravljenih storitev. Znotraj posameznega namena se izberejo tisti kazalniki, ki čim bolj objektivno prikažejo stanje, saj imajo vsi svoje prednosti in slabosti.

Izbrani kazalniki morajo temeljiti na veljavnih smernicah in dokazih, podprtih s študijami. Morajo biti klinično relevantni, spremenljivi, da lahko nanje vplivamo z našimi ukrepi, in enostavni, da jih lahko evidentiramo, analiziramo in ob novih dognanjih ustrezno prilagodimo (5).

Zdravstvena oskrba v dializnem centru

Namen spremljanja kazalnikov kakovosti v dializnem centru je v prvi vrsti preverjanje učinkovitosti dializnega zdravljenja (angl. performance indicator). Pri primerjavi z drugimi je poleg kvalitete oskrbe potrebno tukaj upoštevati, da na rezultate vplivajo tudi značilnosti posamezne populacije bolnikov, npr.: starost, komorbidnosti, prehranjenost (6).

Ugotovljeno je, da je v evropskih dializnih centrih doseganje priporočljivih ciljnih vrednosti nizko (7). Poleg tega večina študij ne dokaže jasnega izboljšanja izida z doseganjem ciljne vrednosti samo enega kazalnika. Novejše studije so bližje dejanski klinični situaciji, kjer imamo dializnega bolnika z več obolenji in zapleti. Upoštevajo nize

kazalnikov z različnih področij in njihov skupni vpliv na končne izide (8). Pri tem se vedno bolj upoštevajo tudi izidi, pomembni za bolnike (9).

Tako so v okviru podatkovne baze EURODOPPS spremljali stopnjo doseganja ciljnih vrednosti glede na mednarodne smernice s področja anemije, hipertenzije in mineralne kostne bolezni pri kroničnih dializnih bolnikih v 7 evropskih državah (10). Analiza te velike mednarodne kohortne študije evropskih dializnih bolnikov je pokazala, da je doseganje ciljnih vrednosti po smernicah povezano z zmanjšano celokupno umrljivostjo.

Spremljanje kazalnikov v dializnih centrih Nefrodial

V dializnih centrih Nefrodial spremljamo tako operativne (nemedicinske) kot medicinske kazalnike kakovosti. Med nemedicinske sodijo npr. ure izobraževanja zaposlenih, količina odpadkov na zdravljenje ali delež bolnikov na seznamu za transplantacijo ledvic. Nekateri medicinski kazalniki so enostavni, drugi bolj kompleksni. Trenutno spremljamo:

- procesne kazalnike: efektivni čas dialize, substitucijski volumen ali volumen prečiščene krvi, single pool kt/V, delež bolnikov z AVF/AVG in delež bolnikov cepljenih proti hepatitisu B, in
- nadomestne: hemoglobin, albumin, fosfati, kalcij, PTH, hidracijski status in hemodinamski status.

S pomočjo zbiranja podatkov, ki se v našo klinično podatkovno bazo Euclid prenesejo večinoma samodejno, se tvorijo mesečna poročila na ravni klinike in posameznega bolnika. Poročila so del kontinuirane obravnave. Z analizo ugotavljamo, kje so potrebne spremembe in ustrezno ukrepamo. Vedno naši ukrepi oz spremembe niso potrebne ali možne, kljub temu da niso dosežene ciljne vrednosti. Kvalitetna obravnava upošteva namreč tudi individualne razlike in potrebe, ki ne sledijo nujno smernicam, in so bodisi strokovna odločitev zdravnika ali pa želja bolnika.

Cilj ustanove naj bi bilo razmerje 80: 20, kar pomeni, da je vsaj 80% bolnikov v določeni populaciji v ciljnem območju pri izbranem kazalniku, pri preostalih 20 % pa moramo poznati vzrok za nedoseganje (11)

Z uvedenim procesom kontinuiranega izboljševanja kvalitete oskrbe ugotavljamo vsakoletno višji delež bolnikov, ki dosežejo ciljne vrednosti. Tabela 1

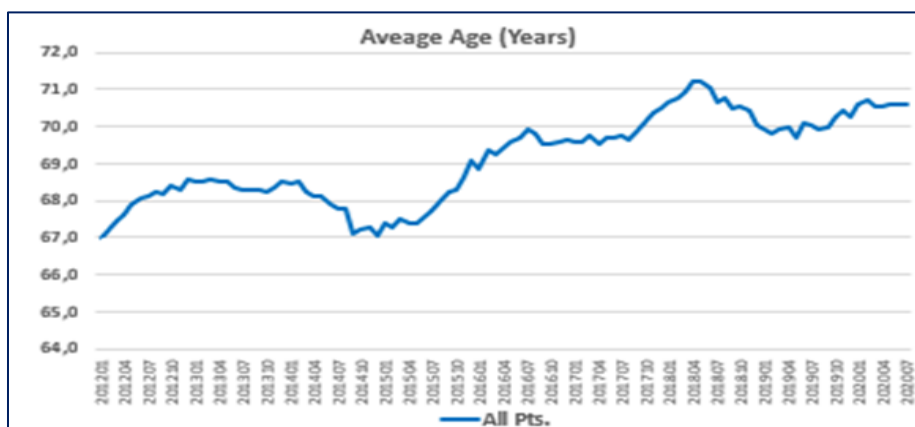
Leta 2017 dodani hemodinamski status je bolj kompleksen in zaenkrat ostaja delež bolnikov s ciljno vrednostjo na 73%, medtem ko sta lani uvedena Kalcij in iPTH že prvo leto na 82% oz 86%.

Naši podatki kažejo, da se kljub zviševanju mediane starosti bolnikov, večjemu deležu sladkornih bolnikov in več komorbidnih obolenj, ki jih kvantificiramo s starostno prilagojenim Charlson komorbidnostnim indeksom, celokupna umrljivost ni povečala (Slike 1-4).

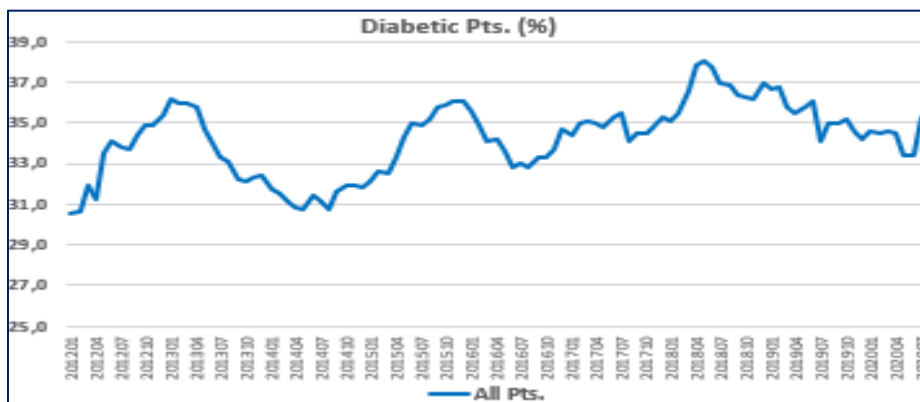
Tabela 1. Razlika v deležih bolnikov z doseženimi ciljnim vrednostmi kazalcev kakovosti v dializnih centrih Nefrodial v 5-letnem obdobju.

Kazalci kakovosti	Delež bolnikov v ciljnih vrednostih (%) leta 2015	Delež bolnikov v ciljnih vrednostih (%) 2020
Čas na dializi	81	93
Substitucijski volumen	74	76
Kt/V	83	85
AVF/AVG	80	88
Hidracija (BCM)	65	67
Cepljenje protu HBV	88	95
Albumin	81	84
Hemoglobin	72	80
Fosfati	71	86
Na seznamu za TX	65	76

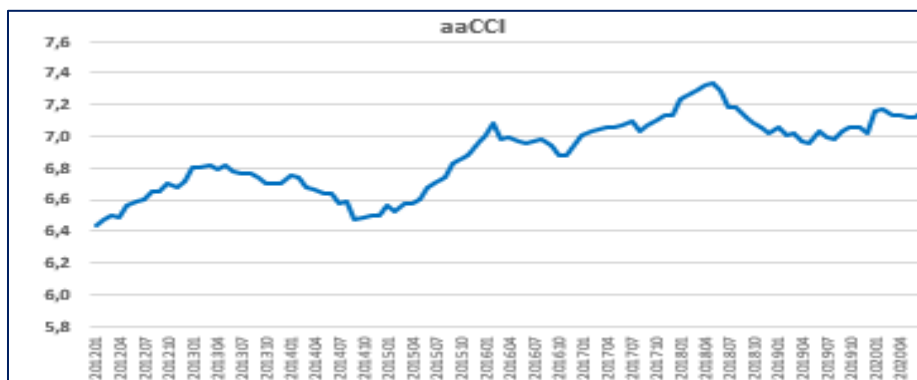
Slika 1. Naraščanje mediane starosti dializnih bolnikov v Nefrodial dializnih centrih v obdobju od januar 2012 do julij 2020.



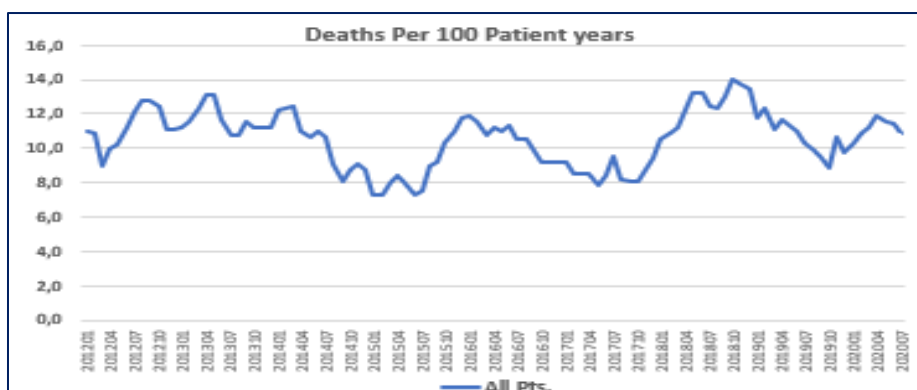
Slika 2. Delež sladkornih bolnikov med dializnimi bolniki v Nefrodial dializnih centrih v obdobju od januar 2012 do julij 2020.



Slika 3. Sprememba Indeksa komorbidnosti v Nefrodial dializnih centrih v obdobju od januar 2012 do julij 2020.



Slika 4. Mortaliteta dializnih bolnikov v Nefrodial dializnih centrih v obdobju od januar 2012 do julij 2020.



Zaključek

Merjenje kvalitete zdravstvene oskrbe postaja vedno bolj pomemben del zdravljenja. Področje kroničnega dializnega zdravljenja je še posebno primerno za uveljavljanje procesa kontinuiranega izboljševanja oskrbe, saj bolniki prihajajo večkrat tedensko v isto ustanovo skozi daljši čas. Prikazani proces z nenehnim evidentiranjem, preverjanjem in izboljševanjem kvalitete našega dela, je učinkovito orodje za doseganje osrednjega vodila: Najboljša možna zdravstvena oskrba za vsakega posameznega bolnika.

Literatura

1. Boenik R, Stel VS, Waldum-Grevbo BE, Collart F, Kerschbaum J, Heaf JG, De Meester J, et al. Data from the ERA-EDTA Registry were examined for trends in excess mortality in European adults on kidney replacement therapy. *Kidney Int.* 2020 Oct; 98(4): 999-1008.

2. Foster BJ, Mitsnefes MM, Dahhou M, Zhang X, Laskin BL. Change in excess mortality from End Stage Renal Disease in United States from 1995 to 2013. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018.Jan;.6;13(1):91-99.Available from: <http://www.cjasn.org> doi:10.2215/CJN.04330417
3. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care.1966.*Milbank Q* 2005;83:691-729
4. Van der Veer SN, van Biesen W, Chouchoud C, Tomson CR, Jager KJ. Measuring the quality of renal care: things to keep in mind when selecting and using quality indicators. *NephrolDialTransplant*.2014; 29: 1460-1467. Available from: <http://academic.oup.com/ndt> doi:10.1093/ndt/gft473
5. Niihata K, Shimizu S, Tsujimoto Y, Ikenoue T, Fukuhara S, Fukuma S. Variations and characteristics of quality indicators for maintenance hemodialysis patients: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2018;1:89- 97.
6. Grange S, Hanoy M, Le Roy F, Guerrot D, Godin M. Monitoring of hemodialysis quality-of-care indicators: why is it important? *BMC Nephrology*. 2013; 4: e109. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/109>
7. Liabeuf S, van Stralen KJ, Caskey F, Tentori F, Pisoni RL, Sajjad A, Jager KJ and Massy ZA. Attainment of guideline targets in EURODOPPS haemodialysis patients: are differences related to a country;s healthcare expenditure and nephrologist workforce?. *NephrolDialTransplant*.2017;32:1737-1749.
8. Neri L, Ponce P, Matias N, Stuard S, Cromm K. Clinical target achievement is associated with better quality of life among dialysis patients: results from a continuous quality improvement program in a Portuguese healthcare network. *Quality of Life Research*. 2020; 29:2705- 2714.
9. Nissenson AR. Improving Outcomes for ESRD Patients:Shifting the Quality Paradigm.*Clin JAmSocNephrol*.2014;9:430-434.
10. Liabeuf S, Sajjad A, Kramer A, Bieber B, McCullough K, Pisoni R, et al. Guideline attainment and morbidity/ mortality rates in a large cohort of European hemodialysis patients (EURODOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34: 2105-2110. Available from: <http://academic.oup.com/ndt> doi:10.1093/ndt/gfz049
11. Klinger AS. Quality Measures for Dialysis: Time for a Balanced Scorecard. *Clin J Am Soc Nephrol*.2016;11:363-368.

ZDRAVLJENJE PREEKLAMPSIJE PRED DOPOLNJENIM 28. TEDNOM NOSEČNOSTI Z AFEREZO

TREATMENT OF PREECLAMPSIA AT EXTREMELY PRETERM GESTATION WITH APHERESIS

Jakob Gubenšek^{1,2}, Rafael Ponikvar^{1,2}, Tanja Premru Sršen^{2,3}, Vesna Fabjan Vodušek³, Manfred Georg Moertl⁴, Miha Lučovnik^{2,3}

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

3 Department of Perinatology, Division of Obstetrics and Gynecology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

4 Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center, Klagenfurt, Austria

Background and objective

Preeclampsia at extremely preterm gestational age (<28 completed weeks of gestation) poses a difficult clinical challenge. Delivery remains the only definite treatment, but carries significant risks of neonatal death and severe long-term disability due to prematurity (1-4). Expectant management, on the other hand, is associated with deterioration of maternal condition and risks of life-threatening maternal complications as well as fetal risks due to utero-placental insufficiency (1-3). Novel therapeutic approaches that would allow safe pregnancy prolongation in these cases are currently very much needed.

The objective of the study was to evaluate effectiveness and safety of therapeutic plasma exchange (TPE) and dextran-sulfate plasma adsorption (DSA) for extracorporeal removal of soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) as part of expectant management of preeclampsia at extremely preterm gestational age.

Methods

A case series of patients with preeclampsia at < 28 weeks of gestation, who were offered DSA or (when unavailable or contraindicated) TPE between January 2018 and December 2019 at the Department of Perinatology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia. Since 2018, patients with preeclampsia at 23+0 to 28+0 weeks of gestation were offered apheresis at our institution in addition to standard treatment with magnesium sulphate for seizure prophylaxis and fetal neuroprotection, antihypertensive treatment, and antenatal corticosteroids for fetal maturation.

Vascular access was obtained by inserting two single-lumen, pre-curved, 12 cm long central venous catheters (Medcomp, Harleysville, PA, USA) in the right internal jugular vein under ultrasonographic guidance and without control chest radiography. Cardiotocography (CTG) was used to monitor fetal heart beat and uterine activity continuously during treatments. Maternal blood pressure was also monitored frequently during treatments.

DSA was performed using the Kaneka MA-03 monitor (Kaneka, Osaka, Japan), with LA-15 dextran-sulfate columns (Kaneka, Osaka, Japan). One and a half to two estimated volumes of plasma were processed. To prevent hypotension during apheresis, similar to previous reports, no antihypertensive medications were given on the morning of apheresis and 250 ml of normal saline were infused i.v. prior to starting apheresis (5). Apheresis circuit was flushed with bicarbonate during testing. Procedures were started slowly, with blood flow of 50 ml/min. Additionally, at the time of plasma returning for the first time from each of the columns, the plasma flow was reduced to 5 ml/min for 15-20 minutes, to reduce the possibility of bradykinin reactions. When the procedure was well tolerated, blood flow was increased to 100 ml/min and plasma flow to about 20 ml/min. Contrary to the protocol by Thadani et al., we used regional citrate anticoagulation with 8% trisodium citrate with intravenous calcium substitution and ionized calcium monitoring (5).

Membrane TPE was performed on MultiFiltrate device (Fresenius, Bad Homburg, Germany). One to one and a half estimated plasma volumes were replaced with 30 g/l human albumin in an electrolyte solution (Duosol, B.Braun, Melsungen, Germany) alone or in combination with fresh frozen plasma, if fibrinogen was between 1.0 - 1.5 g/L before TPE. Further fresh frozen plasma or concentrated fibrinogen was infused after procedures as necessary in patients at imminent risk of delivery, planned cesarean section or bleeding complications. No special precautions against hypotensive side-effects were taken. 8% trisodium citrate was used for anticoagulation, with regular ionized calcium monitoring and intravenous calcium supplementation.

Either procedure was initially performed two times weekly. Frequency and dosing of treatments were modified according to patient's response. Clinical criteria for assessing response and guiding increases or decreases in dosing and/or frequency of treatments were reduction in maternal blood pressure and reduction in headache or visual disturbance intensity. Laboratory criteria for assessing response were reduction in sFlt-1/PIGF ratio.

Student's T test was used for comparison of sFlt-1 reduction and % reduction between the TPE and DSA groups. Paired T-test was used for before/after procedure comparisons within the group. A two-tailed p value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Six patients were included. Fetal growth restriction was diagnosed in all cases. Nineteen DSA and 13 TPE procedures were performed altogether (1-10 treatments per patient). Pregnancy was prolonged for a median of 13 (range 3 - 73) days from first

TPE/DSA procedure. Both procedures reduced sFlt-1 significantly (22858 ± 17329 to 11296 ± 7194 ng/L, $p=0.001$ for DSA and 15627 ± 14558 to 10394 ± 9482 ng/L, $p=0.01$ for TPE). The % reduction in sFlt-1 did not differ significantly following TPE and DSA (37 ± 23 vs. 30 ± 13 %, $p=0.28$). All procedures were well tolerated by fetuses. In 4/6 patients undergoing DSA, an anaphylactoid reaction occurred, often including angioedema, attributed to bradykinin activation. One patient treated with TPE developed a wound hematoma after cesarean section, attributed to depletion coagulopathy (Figure 1).

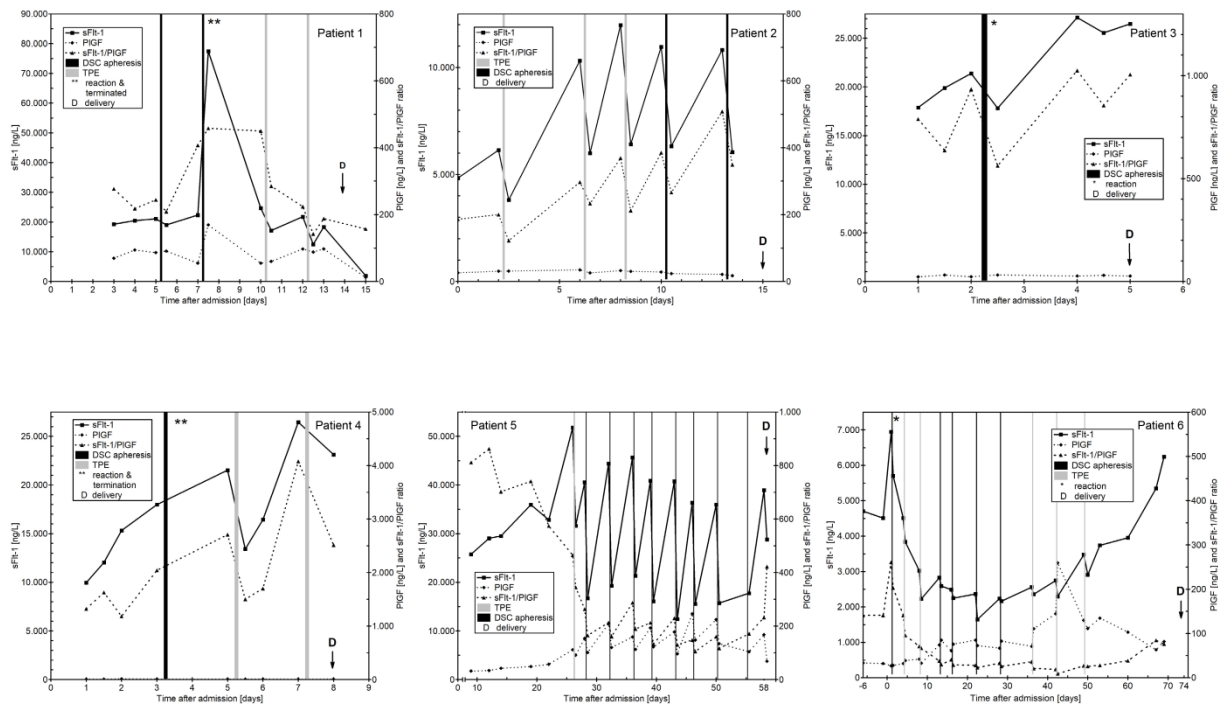


Figure 1. Soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PIGF) and sFlt-1/PIGF ratio levels in six patients treated with therapeutic plasma exchange (TPE) and dextran-sulfate plasma adsorption (DSA). Vertical black lines represent DSA, vertical gray lines represent TPE. * denote anaphylactoid reactions during DSA and ** denote premature discontinuation of DSA due to anaphylactoid reaction during the procedure.

Conclusions

As a potential novel treatment of early preeclampsia, TPE, a non-selective and widely available method, as well as DSA, could allow maternal stabilisation and pregnancy prolongation in cases of early preeclampsia, also when complicated by fetal growth restriction. TPE was associated with fewer side-effects.

Literature

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in Pregnancy. 2013 [cited 2020 Sept 7]. Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.
2. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical practice guideline No. 307. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36:416–38.
3. Society of obstetric medicine of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008 [cited 2020 Sept 7]. Available from: https://somanz.org/pdfs/somanz_guidelines_2008.pdf (Accessed February 22, 2020).
4. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive care for extreme prematurity: Moving beyond gestational age. *N Engl J Med.* 2008;358:1672-81.
5. Thadani R, Hagmann H, Shcaarshmidt W, Roth B, Cingoez T, Karumanchi SA, Wenger J, Lucchesi KJ, Tamez H, Lindner T, Fridman A, Thome U, Kribs A, Danner M, Hamacher S, Mallmann P, Stepan H, Benzing T. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:903-13.

ODLIČNOST PERITONEALNE DIALIZE V SLOVENIJI - INFEKCIJSKI ZAPLETI ZDRAVLJENJA

EXCELLENCE IN PERITONEAL DIALYSIS IN SLOVENIA - INFECTIOUS
COMPLICATIONS OF TREATMENT

***Robert Ekart¹, Ana Koroša¹, Jernej Pajek², Bojan Knap², Barbara Savicki
Ponikvar², Silvan Saksida³, Alenka Bitežnik³, Karin Andrič-Jordan³, Mateja
Globokar⁴***

1 Oddelek za dializo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

*2 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana,
Slovenija*

*3 Oddelek za dializo, Splošna bolnišnica Dr. Franca Derganca Nova Gorica,
Šempeter pri Gorici, Slovenija*

*4 Oddelek za nefrologijo in dializo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Novo mesto,
Slovenija*

Uvod

Peritonitis je eden najresnejših zapletov zdravljenja s peritonealno dializo (PD) in pogost razlog za prehod pacienta na zdravljenje s hemodializo. Izstopišče peritonealnega katetra je ob bakterijski okužbi prav tako lahko vzrok za večjo obolevnost pacientov, tudi peritonitis in odstranitev katetra. Namen naše raziskave je bil analizirati pogostnost ter povzročitelje peritonitisa in pogostnost ter povzročitelje okužb izstopišča peritonealnega katetra pri pacientih, zdravljenih s PD v vseh bolnišnicah v Sloveniji v celotnem obdobju izvajanja PD.

Metode dela

K sodelovanju smo povabili vse predstojnike dializnih centrov v Sloveniji, v katerih se zdravijo pacienti s PD. Tako smo v retrospektivno raziskavo vključili 270 pacientov iz dializnih centrov UKC Ljubljana (122 pacientov), UKC Maribor (63 pacientov), SB Nova Gorica (45 pacientov) in SB Novo mesto (40 pacientov). 180 (66,7%) pacientov je bilo moških in 90 (33,3%) žensk. Ob pričetku zdravljenja s PD je bila povprečna starost vseh pacientov 51,84 let (SD \square 15,6 let).

Rezultati

V celotnem opazovanem obdobju 260.074 dni (8669 mesecev ali 712,5 let) smo pri vseh pacientih registrirali 168 peritonitisov in 187 okužb izstopišča peritonealnega katetra. Tako smo ugotavljali 1 peritonitis na 1548 dni (51,6 mesecev) zdravljenja

pacienta s PD. V opazovanem obdobju je peritonitis prebolelo 96 (35,6%) pacientov, okužbo izstopišča peritonealnega katetra pa 88 (32,6%) pacientov. V času zdravljenja s PD smo pri 83 (30,7%) pacientih opravili presaditev ledvice. Podatki o umrljivosti so bili posredovani za 247 pacientov. Med prebolevanjem in zdravljenjem peritonitisa je umrlo 6 (2,2%) pacientov, med celotnim časom zdravljenja s PD pa je umrlo 44 (16,3%) pacientov. Med povzročitelji peritonitisa pri 37 peritonitisih nismo ugotovili povzročitelja (t.i. sterilni peritonitis), pri 34 peritonitisih je bil izoliran *Staphylococcus epidermidis*, pri 24 *Staphylococcus aureus*, pri 16 *Streptococcus*, pri 8 glive, pri 6 *Acinetobacter lwoffii*, pri 5 *E.coli*, pri 5 *Paracoccus yeei*, pri 4 *Enterococcus*, pri 4 *Clostridium aldenense*, pri 3 Difteroidi, pri ostalih pa posamični redkejši povzročitelji. Med povzročitelji okužbe izstopišča peritonealnega katetra so izstopali Gram pozitivni mikroorganizmi (55 okužb), sledili so *Staphylococcus aureus* (53 okužb), koagulaza negativni stafilokoki (26 okužb), *Pseudomonas aeruginosa* (24 okužb) ter drugi Gram negativni mikroorganizmi (15 okužb). Nekateri pacienti so imeli ob okužbi izstopišča peritonealnega katetra izoliranih tudi po več mikroorganizmov hkrati.

Zaključek

Naši rezultati dokazujejo odličnost zdravljenja pacientov s PD v Sloveniji in nizko stopnjo prevalence peritonitisov (0,23 peritonitisa na leto zdravljenja s PD) ter nizko stopnjo okužb izstopišča peritonealnega katetra (0,26 okužb na leto zdravljenja s PD).

LEAKI (PUŠČANJA) PRI BOLNIKI, ZDRAVLJENIH S PERITONEALNO DIALIZO V SLOVENIJI

LEAKS IN PATIENTS TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS IN SLOVENIA

Dimitrij Klančič¹, Maja Martinuč Bergoč¹, Tjaša Herič², Nejc Piko³

1 Oddelek za nefrologijo, Splošna bolnišnica dr. F. Derganca Nova Gorica, Nova Gorica, Slovenija

2 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

3 Oddelek za dializo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Povzetek

Leaki (puščanja) so najpogostejši neinfektivni oz. mehanski zaplet pri peritonealni dializi. Kakršnokoli iztekanje peritonealne tekočine mimo PD katetra pomeni leak. Faktorji, ki so povezani z večjo verjetnostjo nastanka leakov, so odvisni od tehnike vstavitve PD katetra, takojšnjega ali odloženega začetka PD, volumna vtočene tekočine in šibkosti trebušne stene. Leake delimo na zgodnje - znotraj 30 dni ali pozne, ki nastopijo po 30 dneh. Zgodnji leaki se ponavadi kažejo kot iztekanje peritonealne tekočine ob katetru, pozni leaki pa kot podkožno otekanje, periferni edemi, edemi genitalij, naraščanje telesne teže, padec ultrafiltracij. Dispnoe je lahko prva klinična manifestacija plevralnega leaka.

Povzemamo podatke o leakih za zadnjih 10 let iz UKC Ljubljana, UKC Maribor in Splošne bolnišnice Nova Gorica.

Definicija

Leak dializne tekočine pri PD je posledica nezadostne celovitosti peritonealne membrane (odprtine, raztrganine). Spekter leakov je velik, od zatekanja dializne raztopine ob katetru do kakršnihkoli izgub dializne raztopine iz peritonealne votline, ki ni preko PD katetra. Zgodnji leaki se pojavijo znotraj 30 dni od vstavitve PD katetra, pozni leaki pa po 30 dneh. Zgodnji leaki so ponavadi povezani z vstavitvijo PD katetra in se kažejo kot zatekanje dializne tekočine "navzven" (rana). Pozni leaki ponavadi pomenijo zatekanje dializata "navznoter", kar je posledica mehanske poškodbe peritoneja (lahko tudi pri operaciji) in se manifestira s tekočino v plevralnem prostoru, trebušni steni, genitalijah. Ker povečan pritisk na trebušno steno lahko vodi do leakov, govorimo o mehanskih zapletih PD. Z večanjem volumna dializata se povečuje tudi intraabdominalni pritisk. Tudi debelost, hoja, kašljanje, napenjanje lahko dvigajo intraabdominalni tlak in s tem lahko sprožijo poškodbo peritoneja in nastanek leaka.

Incidenca

Podatki o incidenci leakov varirajo, se pa pojavljajo laeki pri nekaj več kot 5 % PD pacientov (1). Verjetno je procent podcenjen in se giblje okoli 9 % (2). Iztekanje ob katetru naj bi se pojavilo pri tretjini PD pacientov (3).

Rizični dejavniki za nastanek leakov

Lahko jih razdelimo v tri sklope (2):

- način vstavitve PD katetra (mediana ali paramediana vstavitev PD katetra)
- tehnika PD: čas pričetka PD menjav (takojšen ali z zamikom) in začetni volumen vtočene dializne raztopine
- pomanjkljivosti trebušne stene (po operativnih posegih, po več nosečnostih, pri debelosti) ali povečanem intraabdominalnem pritisku

Pri takojšnjem pričetku menjav po vstavitvi PD katetra lahko pričakujemo več zgodnjih leakov (5), le ti se pogosteje pojavljajo pri mediani vstavitvi PD katetra. Uporaba peritoneoskopskega pristopa pri vstavitvi PD katetra je superiorna ostalim metodam vstavitve PD katetra (2).

Klinične manifestacije

Zgodnji leaki se ponavadi kažejo z iztekanjem peritonealne tekočine navzven iz trebušne votline in ne po PD katetru. Evidentno iztekanje dializata se pojavi, ko prične pacient z rednim režimom menjav in normalnimi dnevnimi aktivnostmi, ni pa izključeno, da vidimo iztekanje dializata že pri začetnih lavažah. Klinično se leaki lahko kažejo kot iztekanje ob PD katetru, kot podkožni edem ali edem genitalij, naraščanje telesne teže, slabša ultrafiltracija, zmanjševanje volumna iztočenega dializata. Zmanjševanje volumna iztočenega dializata, lokaliziran edem ali edem genitalij so ponavadi znaki poznih leakov. Plevralni leak je pričakovan zaplet, večji lahko povzroča dihalne težave, pogosteje je na desni strani, lahko se pojavi takoj ali pa po več letih (2). Edem dimelj ali genitalij je navadno posledica leaka povezanega s herniami. Edem skrotuma je pogostejši kot labialni edem. Pri cca. 10% pacientov na PD lahko pričakujemo pojav hernie, še pogosteje v povezavi s policistično boleznijo ledvic (2). Pojavljajo se hernie na mestu operativnih brazgotin, umbilikalne in ingvinalne hernie. Pozni leaki se praviloma začnejo kazati po prvem letu menjav (2).

Diagnoza in zdravljenje

Ponavadi je diagnoza klinična. Ko je prisotno iztekanje dializata ob PD katetru ali iz rane, ni dileme. V primeru iztekanja dializata v podkožje smo včasih v dilemi. V teh primerih nam je v pomoč ultrazvočna preiskava ali CT s kontrastom, uporabljamo tudi nuklearno-medicinske preiskave (6). Najbolj natančno nam prisotnost leaka potrdi CT preiskava s kontrastnim sredstvom, ki smo ga skupaj z dializno raztopino vtočili v trebušno votlino. Pri plevralnih leakih nam je v pomoč poleg radioloških tudi biokemijska analiza plevralnega punktata.

Kirurška korekcija, začasen prehod na hemodializo, manjši volumen dializata, uporaba ciklerja so možnosti, ki jih lahko uporabimo pri terapiji leakov (1,2,4).

Pri zgodnjih leakih se svetuje prekinitvev PD menjav za 1-3 tedne (4), v kolikor podkožni leak vztraja, je priporočena kirurška terapija. V primeru genitalnega otekanja je kirurška terapija izborna. Pozni leaki so lahko razlog za dokončno prekinitvev peritonealne dialize.

Pri plevralnih leakih poskušamo z začasno prekinitvijo menjav (za 2-6 tednov) doseči zacelitev odprtine v trebušni preponi, sicer pa je potrebna kirurška ali druga terapija (talkum). Pri tretjini do polovici pacientov z leaki je potrebno zamenjati PD kateter, pri manj kot petini pacientov z leaki pa je potrebna prekinitvev s PD in prehod na HD (2).

Ker pri zatekanju dializata ob katetru ali skozi rano obstaja tveganje za razvoj okužbe tunela in peritonitisa, velja razmisliti o uvedbi antibiotične profilakse (4). Okužba, ki sledi iztekanju dializata ob katetru, je praviloma obvladljiva, medtem ko predhodna okužba, ki ji sledi iztekanje ob katetru, kaže na okužbo notranjega stiščka, kar pogosto vodi do odstranitve katetra.

Zgodnje leake zdravimo z začasnim prehodom na HD ali kirurško korekcijo, pozne pa s prehodom na HD, na APD ali s kirurško terapijo.

Preventiva leakov

Z zamikom pričetka menjav za 2 tedna od vstavitve PD katetra lahko zmanjšamo verjetnost nastanka zgodnjih leakov (2,4,5). V primeru akutne PD se svetuje izvajanje menjav v ležečem položaju z manjšimi volumni (500-1500 ml), volumen naj se postopoma povečuje. Vstavitvev PD katetra paramediano je superiorna, prav tako laparoskopiska vstavitvev PD katetra zmanjšuje incidenco leakov (2,4).

Naši rezultati

Pridobili smo podatke o leakih za obdobje 10 let (od 2010 do 2020) iz 3 dializnih centrov: UKC Ljubljana, UKC Maribor in SB Nova Gorica, kot prikazujemo v tabeli 1. Podatki so zelo heterogeni, zato jih je težko vrednotiti. Pri zapletih smo dobili le okviren opis težav in izid po zapletu (nadaljevanje, prekinitvev PD).

V obdobju 10 let smo v vseh treh DC vstavili skupno 166 PD katetrov, pri 15 (9%) bolnikih je prišlo do pojava zgodnjega leaka, pri 9 (5%) bolnikih je prišlo do poznega leaka. Po pojavu zapletov z leakom (tako zgodnjim kot poznim) je 7 (4%) bolnikov prekinilo s PD, ostali so po krajši prekinitvi s PD lahko nadaljevali.

Glede na zelo nizko število zapletov izstopa DC UKC Maribor, od 4 leakov sta bila le dva pomembna, da sta terjala začasno prekinitvev PD, oba sta se pojavila po laparoskopski repoziciji katetra in ne po primarni vstavitvi.

V DC UKC Ljubljana, so bili zgodnji leaki povezani s pacienti, ki so prejeli imunosupresivno terapijo z metilprednizolonom po odpovedi presajene ledvice, večjim obsegom pasu (debelost), diabetesom in fizično aktivnostjo (preveliko) neposredno po vstavitvi. Podobno je bilo s pacienti V DC Nova Gorica, le da tu nismo obravnavali bolnikov na imunosupresivni terapiji. Večina leakov je terjala le začasno prekinitvev s PD in so kasneje bolniki z zdravljenjem lahko nadaljevali.

Tabela 1. Zgodnji in pozni zapleti po vstavitvi PD katetra, podatki DC UKC Ljubljana, DC UKC Maribor in DC Nova Gorica.

	Zapleti po vstavitvi PD katetra														Brez zapleta po vstavitvi PD katetra		Skupaj (vse vstavitve PD)		
	Zgodnji LEAK								Pozni LEAK										
	LEAK v trebušno steno		LEAK drugam (scrotum, pleuralni prostor)		Prekinitvev PD		Nadaljevanje s PD		LEAK v trebušno steno		LEAK drugam (scrotum, pleuralni prostor)		Prekinitvev PD		Nadaljevanje s PD				
DC UKC Maribor	1	1,7%	1	1,7%	0	0,0%	2	3,4%	1	1,7%	1	1,7%	0	0,0%	2	3,4%	54	93,1%	58
DC UKC Ljubljana	4	6,5%	3	4,8%	4	6,5%	3	4,8%	1	1,6%	4	6,5%	3	4,8%	2	3,2%	50	80,6%	62
DC Nova Gorica	6	13,0%	0	0,0%	0	0,0%	6	13,0%	1	2,2%	2	4,3%	0	0,0%	2	4,3%	37	80,4%	46

Literatura

1. Tzamaloukas AH, Gibel LJ, Eisenberg B, Goldman RS, Kanig SP, Zager PG, Elledge L, Wood B, Simon D. Early and late peritoneal dialysate leaks in patients on CAPD. *Adv Perit Dial.* 1990;6:64-71.
2. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V: Dialysate leaks in peritoneal dialysis, *Seminars in Dialysis-Vol 14, No1*, 50-54, 2001
3. Charytan C, Spanowitz BS. Dialysate leaks. In: *Dialysis Therapy*, edited by Niessenson AR, Fine RN: Hanly and Belfus, 1993;188-189
4. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M, Abdel-Aal A, Cullis B, Goh BL, Briggs VR, Brown EA, Dor FJMF: ISPD guidelines/recommendations . *Perit Dial Int* 2019 39: 414-436
5. Xieyi G, Xiaohong T, Xiaofang W, Zi L. Urgent-start peritoneal dialysis in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis compared with planned peritoneal dialysis and with urgent-start hemodialysis. *Perit Dial Int.* 2020 Apr 22:896860820918710. doi: 10.1177/0896860820918710. Epub ahead of print. PMID: 32319854.
6. Taylor PM. Image-guided peritoneal access and management of complications in peritoneal dialysis. *Semin Dial.* 2002 Jul-Aug;15(4):250-8. doi: 10.1046/j.1525-139x.2002.00067.x. PMID: 12191025.

ALI SLOVENSKI PD BOLNIKI JEDO USTREZNO?

DO PD PATIENTS IN SLOVENIA EAT APPROPRIATELY?

Bojan Knap,^{1,2}

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Hrana je zdravilo je s Hipokratom znano že dva tisoč let in več kot sto let je jasno, da je omejevanje vnosa proteinov zdravilo pri kronični ledvični bolezni. Po drugi strani je tretjina bolnikov tik preden začnejo z nadomestnim zdravljenjem proteinsko in energetsko podhranjenih. Nadomestno zdravljenje s hemodializo ali peritonealno dializo zahteva povečanje vnosa proteinov iz 0,6 g – 0,8 g na kg telesne teže iz časa pred dializo vsaj na 1 g na kg telesne teže, da se doseže dobra rehabilitacija bolnikov na nadomestnem zdravljenju. Vsaka hemodializna procedura pomeni približno izgubo 5 g proteinov preko umetne membrane, medtem ko PD bolniki izgubijo okrog 5 gramov proteinov dnevno preko peritoneja s peritonealnim izpirkom. Nekoliko večje izgube so pri avtomatski peritonealni dializi (APD), kjer se izmenjajo večji volumni dializata kot pri klasični CAPD.

Zaradi omenjenega so dializni bolniki dodatno nagnjeni k proteinski podhranjenosti, ki je povezana s povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Po drugi strani so dietna priporočila pri napredovali KLB povezana z omejitvijo vnosa kalija in fosforja kar še zaplete izbor jedi za bolnike pred začetkom in v procesu nadomestnega zdravljenja. Dietetske obravnave je deležen le vsak peti bolnik na PD. Pomanjkanje telesne aktivnosti je tipično za kronične bolnike in še posebej za dializne bolnike, čeprav je telesna aktivnost zdravilo in ni kontraindicirana tudi pri starejših in kroničnih bolnikih, če je individualno prilagojena posamezniku in upošteva pacientove sposobnosti in omejitve. Zaradi pomanjkanja telesne aktivnosti bolniki dodatno nimajo apetita, ki je pri nekaterih PD bolnikih okrnjen tudi zaradi delne absorpcije glukoze kot osmotskega agensa za izvedbo peritonealne dialize kot tudi zaradi občutka napolnjenosti trebuha ob vtoku dializata v trebušno votlino.

Bolniki s končno odpovedjo ledvic so nagnjeni h kroničnemu kataboličnemu stanju in k negativni dušikovi bilanci, ki še dodatno poslabša stanje telesne sestave v smeri sarkopenije, oziroma sarkopenične debelosti. Sarkopenija in mišična oslabelelost ni samo posledica zmanjšane vnosa hranil in pomanjkanja telesne aktivnosti, temveč tudi posledica neustrezne prehrane zaradi strahu pred kalijem in fosforjem (pomanjkanje rastlinskih hranil), metabolične acidoze, kroničnega vnetja, kronične obstipacije, intestinalne disbioze in hormonskih motenj pri odpovedi ledvic. Starost, nadomestno zdravljenje, pomanjkljiva prehrana, telesna neaktivnost lahko privede

bolnike do telesne, duševne in socialne krhkosti, ki zelo poslabša kvaliteto življenja in preživetje.

Kljub občasno grozeči hiperkalijemiji in hiperfosfatemiji je potrebno pri večini bolnikov zvišati beljakovinski in energetski vnos hranil. Rastlinski viri proteinov za razliko od živalskih virov pomenijo manj hiperfosfatemije, pozitiven vpliv na kislost telesa in ob skrbni pripravi niso zelo grozeči vir hiperkalijemije. Naši bolniki se sicer zelo izogibajo rastlinski hrani, čeprav naša skupina bolnikov nima izražene hiperkalijemije. Naši bolniki pojedjo premalo vlaknin, ki so ključne za dobro prebavo, ki preprečuje intestinalno disbiozo in posledično vnetje zaradi povečanja učinka uremičnih toksinov.

Naša študija na PD bolnikih je pokazala, da naši bolniki pojedjo premalo rastlinskih hranil. Večino proteinov v hrani sestavljajo jedi iz beljakovin z visoko biološko vrednostjo in sicer 74% bolnikov uživa mleko, 58% sir, 21% skuto, 21% jogurt, 47% sirni namaz, 42% maslo, 37% jajca, 68% piščančje meso, 57% goveje meso, 10% svinjsko meso in 10% ribe. Po priporočilih je dovolj 50 % proteinov visoke biološke vrednosti in imajo naši bolniki zato velike rezerve pri uvedbi rastlinske hrane, ki ima zdravilne in preventivne učinke tudi pri ledvični odpovedi.

Redna dietetična obravnava naših bolnikov, merjenje telesne sestave, prehranskega statusa ob evaluaciji fizičnih sposobnosti so ključ do boljše kvalitete življenja in preživetja. Dietetik in kineziolog bi olajšala posamezniku prilagojeno terapijo naših bolnikov v smeri natančne medicine v prihodnosti, ki zajema tako prehransko kot tudi gibalno intervencijo.

Literatura

1. Vpliv prehrane na rehabilitacijo bolnikov na peritonealni dializi : magistrsko delo = Impact of nutritional status on rehabilitation of patients treated with peritoneal dialysis : M. Sc. Thesis Kogovšek, Janja, magistrsko delo | slovenski | 2019
2. Analiza vnosa beljakovin pri dializnih bolnikih : magistrsko delo = Nutritional assessment of protein intake in dialysis patients : M. Sc. Thesis Ferlinc, Mihela magistrsko delo | slovenski | 2018
3. Analiza vnosa fosfatov pri dializnih bolnikih : magistrsko delo = Analysis of phosphate intake in dialysis patients : M. Sc. Thesis Škrlep, Maša magistrsko delo | slovenski | 2020
4. Kiebalo, T.; Holotka, J.; Habura, I.; Pawlaczyk, K. Nutritional Status in Peritoneal Dialysis: Nutritional Guidelines, Adequacy and the Management of Malnutrition. *Nutrients* 2020, 12, 1715.
5. van Westing, A.C., Küpers, L.K. & Geleijnse, J.M. Diet and Kidney Function: a Literature Review. *Curr Hypertens Rep* 22, 14 (2020).
6. Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia and Cachexia in Patients with Chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):202-211. doi: 10.1159/000504240. Epub 2019 Dec 18.

KLINIČNI IN MOLEKULARNI OZNAČEVALCI ZAVRNITVE PRESAJENE LEDVICE

CLINICAL AND MOLECULAR BIOMARKERS FOR KIDNEY ALLOGRAFT REJECTION

Miha Arnoč^{1,2}

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Despite progress in transplant medicine, long-term outcomes after kidney transplantation have improved only slightly in recent decades. Survival rates have remained fairly stable, with approximately 50% of kidneys from deceased donors still functioning 10 years after transplantation (1). Allograft rejection remains the major risk factor for transplant failure and is becoming a major cause of new cases of end-stage kidney disease (2,3).

Today, post-transplant patient care still relies on the same approaches and procedures. Kidney allograft monitoring includes the surveillance of serum creatinine, glomerular filtration rate, and proteinuria. These markers are nonspecific, and diagnosis requires an invasive kidney biopsy, which is our current standard for allograft evaluation. Given the low sensitivity of these markers for injury processes, this approach detects only the pathological processes at the advanced stage of tissue injury and fails to detect subclinical changes. Protocol biopsies have been introduced to detect changes before allograft dysfunction becomes apparent. However, diagnosis of subclinical changes requires multiple biopsies. Given that biopsy procedures are invasive, complications may occur; in addition, sampling errors may jeopardize their diagnostic usefulness. Transcriptomic profiling of the allograft biopsy has been advocated to circumvent limitations of the conventional histological assessment. In this regard, the molecular microscope diagnostic system (MMDx) has provided novel insights into disease mechanisms with great expectations for development of more accurate diagnostic and prognostic biomarkers (4). However, routine adoption of these molecular approaches has not yet been achieved and prospective validation studies would strengthen the clinical significance of this new diagnostic tool.

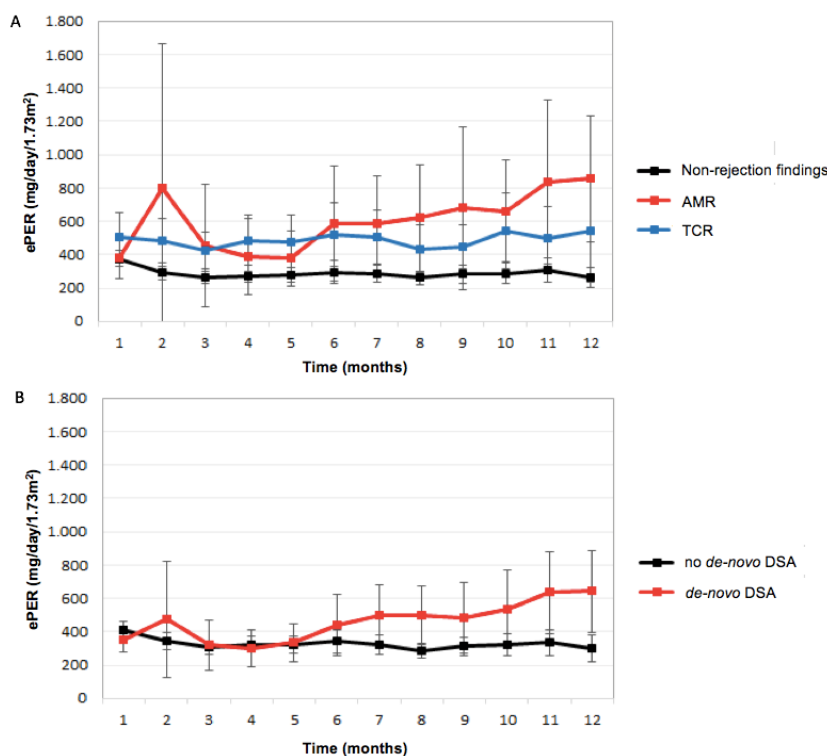
These shortcomings have stimulated research in the field of non-invasive biomarkers for transplant pathologies (5,6). This brief review discusses the performance and characteristics of clinical and molecular rejection-associated biomarkers, including proteinuria, donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA), and urinary extracellular vesicles (uEVs).

Proteinuria

Proteinuria is routinely measured after kidney transplantation (7) and is included in guidelines on the standard of care for kidney recipients (8). However, the association between proteinuria and pathological entities of the kidney allograft has not yet been described in great detail. Previous data showed that proteinuria $>1\text{g/day}$ is a marker for allograft outcome with reasonable predictive accuracy, especially after the first 3 months post-transplantation (9). Although high-grade proteinuria has been related to transplant glomerulopathy and de novo or recurrent glomerulonephritis (9-12), the association between low-grade proteinuria and allograft rejection early after transplantation has not been investigated.

Recently, we assessed the association of spot urine protein excretion during routine clinical follow-up in the first year following kidney transplantation with rejection phenotypes at protocol-specified kidney biopsies at 1-year post-transplantation (13). In a prospective observational study, we included 139 non-sensitized adult patients who received a deceased donor kidney transplant between December 2014 and December 2018. Estimated protein excretion rate was calculated monthly from spot urine protein-to-creatinine ratios. At 1 year, all recipients underwent surveillance allograft biopsy and were screened for de-novo donor-specific antibodies (DSA). The study found that an increase in low-grade proteinuria in the first year following transplantation associates with subclinical allograft rejection, specifically antibody-mediated rejection (AMR) and de-novo DSA at 1-year post-transplantation (Figure 1).

Figure 1. Estimated protein excretion rate (ePER, mean and 95% CI) in the first year following kidney transplantation according to main histologic findings at 1-year surveillance biopsies (A) and de-novo donor-specific antibodies (DSA) (B). AMR, antibody-mediated rejection; TCR, T-cell rejection.



Despite excellent specificity, the diagnostic performance of proteinuria for allograft pathologies remains low because of its suboptimal sensitivity. By measuring proteinuria, many cases with ongoing and potentially treatable injury processes may be missed. Novel non-invasive molecular biomarkers that are more sensitive for these treatable injury processes are therefore necessary.

Donor-derived cell-free DNA

dd-cfDNA detected in the blood of transplant recipients has been recently proposed as a non-invasive biomarker for diagnosis of allograft rejection (14). The premise for quantitative interpretation of this biomarker is that rejection entails injury, including increased cell death in the allograft, leading to increased dd-cfDNA released into the bloodstream. In the DART study in kidney transplant recipients (15), allograft biopsies were triggered by an elevation in serum creatinine with concerns for alloimmune injury, yet only 27% of these clinically indicated biopsies revealed active rejection. The results showed that dd-cfDNA levels discriminated an active rejection with a ROC-AUC of 0.74 (NPV 84%, PPV 61%) at a cut-off of 1.0% dd-cfDNA. There was stronger performance of dd-cfDNA in discriminating AMR from other injury phenotypes (ROC-AUC 0.87, NPV 96%, PPV 44%).

Our transplant centre is currently participating in the Trifecta study (ClinicalTrials.gov, NCT04239703), comparing the dd-cfDNA to MMDx microarray test, anti-HLA antibody, and histology. The primary objectives are to calibrate the levels of circulating dd-cfDNA measured at the time of indication biopsies against the MMDx diagnoses in the biopsy, and to define whether calibrated dd-cfDNA results can avoid unnecessary indication biopsies.

Urinary extracellular vesicles

Extracellular vesicles (EVs) gained interest for their unique potential in intercellular signaling and are secreted into the environment by cells upon fusion of the limiting membrane of multivesicular bodies with the plasma membrane (16). They arise from inward budding of endosomal membranes and capture a small portion of the cytoplasm, including proteins, DNA and RNA molecules. When releasing in the urine, uEVs may carry kidney pathology signals along with dd-cfDNA and could serve as biomarkers for allograft injury. To investigate this, we are collecting urine, blood and allograft tissue specimens at scheduled intervals and at the time of clinically indicated biopsies. As a first step, we optimized isolation method for reliable identification of uEVs in transplanted patients (17). The uEVs were further characterized by transmission electron microscopy and nanoparticle tracking analysis. We were able to identify uEVs specific proteins (e.g., flotillin, tubulin, GADPH, CD63 and miRNAs by Western blot and qPCR, respectively), and dd-cfDNA using digital PCR. uEVs may therefore enable quantitative and non-invasive assessment of allograft injury.

Recent developments in molecular techniques have advanced the identification of several new biomarkers that might guide clinicians in the adjustment of immunosuppression and predict graft outcome (18). Ideally, these new tools would translate into a personalized therapy that could reduce over-immunosuppression in patients with a low risk of rejection and elicit an early intervention in patients with a high risk of rejection. Such precision medicine could reduce patient morbidity and increase long-term allograft survival.

Literature

1. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-62.
2. Kuo HT, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS). *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 1127-39.
3. Sellares A, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12: 388-99.
4. Halloran PF, Famulski K, Reeve J. The molecular phenotypes of rejection in kidney transplant biopsies. *Curr Opin Organ Transplant* 2015; 20: 359-67.
5. Alachkar N. Serum and urinary biomarkers in acute kidney transplant rejection. *Neprol Ther* 2012; 8: 13-9.
6. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, Abecassis M, Dadhania D, Samstein B, et al. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *N Engl J Med* 2013; 369: 20-31.
7. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet* 2011; 378: 1428-37.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; (Suppl 3): S1-S155.
9. Naesens M, Lerut E, Emonds MP, Helerixka A, Evenpoel P, Claes K, et al. Proteinuria as a noninvasive marker for renal allograft histology and failure: an observational cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 281-92.
10. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1786-1793.
11. Serón D, Burgos D, Alonso A. Histology and proteinuria after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26: 20-26.
12. Legendre C, Anglicheau D. Transplantation: Proteinuria in kidney transplantation: an ongoing story. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 251-252.
13. Arnol M, Oblak M, Mlinšek G, Kandus A, Frelih M, Kojc N. Spot urine protein excretion during the first year after kidney transplantation associates with allograft rejection phenotype at 1-year surveillance biopsies: an observational national-cohort study. *Transplantation* 2020; 104 (Suppl 3): S141.
14. Gielis EM, Ledeganck KJ, De Winter BY, Del Favero J, Bosmans JL, Class FHJ, et al. Cell-free DNA: an upcoming biomarker in transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 2541-51.

15. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al. Cell-free DNA and active rejection in kidney allografts. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 2221-32.
16. Stoorvogel W, Kleijmeer MJ, Geuze HJ, Raposo G. The biogenesis and functions of exosomes. *Traffic* 2002; 3: 321-30.
17. Sedej I, Tušek Žnidarič M, Dolžan V, Arnol M, Lenassi M. Extracellular vesicles from urine as biomarkers of kidney allograft injury: optimization of extracellular vesicle isolation and characterisation. *Transplantation* 2020; 104 (Suppl 3): S128.
18. Anglicheau D, Naesens M, Essig M, Gwinner W, Marquet P. Establishing biomarkers in transplant medicine: a critical review of current approaches. *Transplantation* 2016; 100: 2024-38.

DOLGOROČNO PREŽIVETJE PRESAJENE LEDVICE: PRETEKLOST, SEDANJOST IN PRIHODNOST

LONGTERM KIDNEY GRAFT SURVIVAL: PAST, PRESENT AND FUTURE

Jadranka Buturović Ponikvar^{1,2}

1 Department of Nephrology, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Introduction

Limited kidney graft survival is one of the major challenges of kidney transplantation. A failing kidney graft is associated with increased mortality and morbidity beyond chronic kidney disease and is one of the important causes of starting dialysis (1). Limited kidney graft survival contributes to organ shortage, with a significant number of patients requiring re-transplantation. Graft failure is a significant economic burden, as recently quantified for the United States (U.S.) (2).

Long-term graft survival – past and recent studies

Long-term kidney graft survival did not show significant improvement for decades. A graft half-life of 8.8 years from a deceased donor (and 6.4 years from an expanded criteria donor) was demonstrated in the U.S. in 2005 in a study by Lamb et al. that analyzed 252,910 transplant patients (3). A striking difference was observed between the U.S. and Europe, where 10-year graft survival in Europe was 10% superior over the U.S. (56% vs. 46%, respectively) (4). A recent comparison across three continents has shown a 25% worse long-term graft survival in the U.S. as compared with Great Britain, Australia and New Zealand (5).

After decades of stagnation, improvements in long-term graft survival have been shown in recent studies both in the U.S. and Europe. After analyzing 331,216 solitary adult kidney transplants in the U.S., Poggio et al. reported an increase in median survival from a deceased donor graft from 8.2 years in the period from 1995–1999 to an estimated 11.7 years in the most recent period, and for living kidney donor transplants from 12.1 years in the 1995–1999 period to an estimated 19.2 years for transplants from 2014–2017 (6). However, the estimated calculations may differ from real-life data. An analysis of 108,787 kidney recipients from brain death kidney donors across 21 European countries (by the Collaborative Transplant Study) has shown continuous improvement in long-term graft survival, with a 5- and 10-year hazard rate of kidney failure declined 64% (7). However, one should bear in mind that the analysis of graft survival was death-censored, which may shift the balance towards younger people with better graft function, as pointed out by Jardine et al. (8).

Causes of kidney graft failure

Immunological: Antibody-mediated rejection and nonadherence were assessed in a prospective study by Sellares et al. as having a dominant role in kidney graft failure in 315 transplanted patients with indication graft biopsy (9). Nonadherence is a well-recognized issue in transplantation, with adolescents and young adults being at the highest risk. The critical age window for graft loss due to nonadherence was shown to be between 17 and 24 years (10).

Medication and pill burden in kidney graft recipients is among the highest in any chronic disease, and this fact may contribute to nonadherence. An analysis of a Slovenian national cohort of kidney graft recipients (629 patients) showed that an adult kidney graft recipient takes on average 10 medications and 20 pills per day (11), and children take even more – 23 pills per day on average (12). Intensive patient education, close follow-up at the transplant center from transplantation to graft failure may limit nonadherence as a significant cause of graft loss, as is the experience of the Center for Kidney Transplantation at the University Medical Center Ljubljana. Adolescents and young adults require special consideration.

Nonimmunological: Nephron underdosing as a programmed cause of chronic allograft failure was proposed by Brenner et al. almost 3 decades ago, suggesting the necessity for ameliorating the gross imbalance between nephron supply and recipient demand (13). The authors have argued that over the long term, this may not be possible to correct with the engraftment of a single kidney. In reality, recipients actually receive less than one kidney, as a significant number of nephrons are lost during kidney retrieval, cold and warm ischemia, reperfusion injury, rejection, nephrotoxicity, recurrence of the original disease, etc. Nephron underdosing may be an additional problem in the current era of an increasing proportion of expanded criteria donors, who are older and have more comorbidities compared to the past. Brenner further suggested dual kidney transplantation, arguing for clinical as well as economic interest, at least for those at higher risk of short graft survival. Dosing of a larger number of nephrons might also lessen the risk of coexistent hypertension (13).

It was shown that donor and recipient size and sex mismatch increase the risk of kidney graft loss (14). We have found that a larger kidney size one month after transplantation, especially when corrected to body size, was associated with better graft function at 1 year (15). In addition, we found that a decrease in graft size from 1 to 12 months after transplantation (as compared to increased kidney size in the same period) was associated with inferior long-term outcome (16).

Dual kidney transplantation was suggested and used in some centers as an option for increasing the donor pool using expanded criteria donors (where refusal of a single kidney is expected). Although transplant surgery was more demanding, dual kidney transplantation was not associated with more surgical complications in the majority of centers performing it (17).

Chronic kidney disease (CKD) in kidney graft recipients

Chronic kidney disease is a significant problem in patients with a functioning graft, contributing to morbidity, mortality, pill burden and quality of life. A patient with a functioning kidney graft only means that the patient is not on dialysis, there being a significant proportion of patients in advanced stages of CKD. In an analysis of 13,671 kidney transplants, Kasiske et al. found that one year after transplantation, 34% of kidney graft recipients were in CKD stage 3a, 29% in stage 3b, and 9% in CKD stage 4. The eGFR at 12 months was strongly associated with graft loss at 10 years. Of all the covariates, none was more associated with graft failure or death-censored graft failure than the CKD stage (18). A failing kidney transplant (CKD stage 4) was associated with increased burden of morbidity and mortality beyond chronic kidney disease, as shown in a recent propensity-score matched study by Lam et al. (1).

Conclusion

The long-term survival of a kidney graft is limited and suboptimal. However, after decades of stagnation, recent reports showing gradual and continuous improvement in long-term graft outcomes seem reassuring while waiting for a revolution in immunosuppression and chronic antibody-mediated rejection treatment. Chronic kidney disease, nephron underdosing, nonadherence, at least partially associated with high pill burden should be the focus of future studies and interventions, in parallel with focus on immunology. In addition, patient survival, including death after graft loss as an important late end-point, often neglected, should be taken into account when assessing the long-term outcome of kidney transplantation (19).

Literature

1. Lam NN, Boyje DJ, Quinn RR, Austin PC, Hemmelgarn BR, Campbell P, Knoll GA, Tibbles LA, Yilmaz S, Quan H, Ravani P. Mortality and morbidity in kidney transplant recipients with a failing graft: a matched cohort study. *Can J Kidney Health Dis* 2020; 7: 1-11
2. Sussel J, Silverstein AR, Goutam P, Incerti D, Kee R, Chen CX, Batty Jr DS, Jansen JP, Kasiske BL. The economic burden of kidney graft failure in the United States. *Am J Transplant* 2020 (May); 20 (5): 1323-1333
3. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant* 2011; 11: 450-462
4. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; 95: 267-274
5. Merion RM, Goodrich NP, Johnson RJ, McDonald SP, Russ GR, Gillespie BW, Collet D. Kidney transplant outcomes in 379 257 recipients on 3 continents. *Am J Transplant* 2018; 18: 1914-1923
6. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney graft survival: making progress when most needed. *Am J Transplant*; First published: 21 December 2020; <https://doi.org/10.1111/ajt.16463>

7. Coemans M, Susal C, Dohler B, Anglicheau D, Giral D, Bestard O, Legendre C, Emonds MP, Kuypers D, Molenberghs G, Verbeke G, Naesens M. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int* 2018; 94: 964-973
8. Jardine AG, Hartmann A, Holdaas H. Long-term renal allograft survival: a quiet revolution. *Kidney Int* 2018; 94: 849-860
9. Sellares J, de Freistas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, Hidalgo LG, Famulski K, Matas A, Halloran PF. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12: 388-399
10. Van Arendonk KJ, James NT, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Orandi BJ, Magee JC, Smith JM, Colombani PM, Segev DL. Age at graft loss after pediatric kidney transplantation: exploring the high-risk age window. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1019-1026
11. Buturović-Ponikvar J, Mihelač AC, Arnol M, Gubenšek J. Medication and pill burden in kidney graft recipients: a national cohort study. *Transplantation and Regenerative Medicine*, 2016 ; 1 (Jan); Jan: 48-52, Accessed on February 18, 2021, at URL: http://www.slo-heart.org/e_files/vsebina/TRM_V1N2_web1.pdf
12. Novljan G, Battelino N, Rus RR, Buturović-Ponikvar J. Medication burden in children with renal grafts. *Transplantation and Regenerative Medicine*, 2016; 1 (Jan); Jan: 43-47; Accessed of February 18, 2021, at URL: http://www.slo-heart.org/e_files/vsebina/TRM_V1N2_web1.pdf
13. Brenner BM, Milford EL. Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 1993; May; 21 (Suppl 2): 66-72
14. Miller AJ, Kiberd BA, Alwayn IP, Odutayo A, Tennakore KK. Donor-recipients weight and sex mismatch and the risk of graft loss in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 669-676
15. Buturović Ponikvar J, Černe S, Arnol M, Kandus A, Ponikvar R, Bren A. Early kidney graft size and Doppler parameters are associated with kidney graft function 1 year after transplantation. *Transplant Proc* 2010 Dec; 42(10): 4026-4029
16. Černe S, Arnol M, Kandus A, Buturović Ponikvar J. Decrease in 1-year kidney graft size predicts inferior outcomes after deceased donor kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100 (8): 1750-1766
17. Snanoudi R, Timsit MO, Rabant M, Tinel C, Lazareth H, Lamhaut L, Legendre C. Dual kidney transplantation: Is it worth it? *Transplantation* 2017; 101: 488-497
18. Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Investigators. The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (3): 466-475
19. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2: 970-974

UPORABA MEZENHIMSKIH MATIČNIH CELIC PRI BOLNIKIH S PRESAJENO LEDVICO

MESENCHYMAL STROMAL CELL STUDIES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Željka Večerić Haler¹, Miha Arno^{1,2}

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Presaditev ledvice je zdravljenje izbora za bolnike s končno ledvično odpovedjo, saj zagotavlja boljšo kakovost življenja in podaljša pričakovano preživetje. Žal dolgoročno preživetje presajene ledvice ni optimalno (1). Glavni bolezenski procesi pri kronični ledvični bolezni presajene ledvice so napredujoča intersticijska fibroza s tubulno atrofijo ter glomeruloskleroza, ki so najpogosteje povezani s kroničnim protitelesnim odgovorom prejemnika proti presadku (2). Dosedanji rezultati zdravljenja s protitelesi posredovane zavrnitve (ABMR, angl. *antibody mediated rejection*) v svetu in pri nas niso zadovoljivi (3). Po podatkih našega centra je 1- in 3-letno preživetje presajene ledvice pri bolnikih z ABMR 71 % oz. 57 % (4). Vzrok izhaja iz dejstva, da nimamo učinkovitega, za bolezenski proces specifičnega zdravljenja. Novo, obetavno možnost zdravljenja predstavljajo mezenhimske matične celice (MMC), katerega namen je imunomodulacija prejemnikovega imunskega sistema in posledično zmanjšanje imunološko pogojenih bolezenskih sprememb. Dosedanje raziskave kažejo, da MMC lahko uravnavajo in zavirajo prirojeni in pridobljeni imunski odziv preko sproščanja različnih mediatorjev, kot so imunosupresijske molekule, rastni dejavniki, zunajcelični vezikli, kemokini in sestavine komplementnega sistema (5).

Navkljub vzpodbudnim rezultatom na predklinični ravni je translacija v področje klinične uporabe MMC pri bolnikih s presajeno ledvico počasna. K temu dejstvu v največji meri prispeva negotovost glede morebitnih neželenih učinkov zdravljenja z MMC. V podatkovni zbirki Nacionalnega inštituta za zdravje v ZDA je trenutno registriranih približno 100 raziskav, ki so večinoma v teku. Končanih in objavljenih je le 9 raziskav, ki so preučevale vlogo MMC pri preprečevanju odloženega delovanja presadka in zgodnje T-celične zavrnitve ter njihovo vlogo pri zmanjševanju imunosupresije in spodbujanju imunske tolerance (6-14). V prvi tovrstni raziskavi iz leta 2011 so Perico in sod. (10) uporabili avtologne MMC pri dveh bolnikih po presaditvi ledvice in kasneje še 2 bolnikih pred presaditvijo ledvice (9) ter pokazali, da so MMC varne in da njihova aplikacija ni povezana s hujšimi neželenimi učinki. Ugotavljali so tudi ugoden imunološki vpliv v smislu porasta regulatornih limfocitov T in zmanjšanja števila spominskih CD8+ limfocitov T. Čeprav so kasnejše raziskave potrdile varnost aplikacije MMC bolnikom s presajeno ledvico, je potrebno poudariti, da so MMC

aplicirali v zgodnjem, največ 6-mesečnem obdobju po presaditvi (6-8, 11-14). Podatkov o varnosti aplikacije MMC v poznem obdobju po presaditvi ledvice ni.

V Centru za transplantacijo ledvic Kliničnega oddelka za nefrologijo UKC Ljubljana smo leta 2018 pričeli raziskavo, s katero smo želeli opredeliti varnost in učinkovitost avtolognih MMC izoliranih iz kostnega mozga pri bolnikih s kronično ABMR v kasnem obdobju po presaditvi ledvice (raziskava je registrirana pri ClinicalTrials.gov, št.: NCT03585855). V raziskavo smo vključili 3 bolnike, ki so poleg standardnega zdravljenja ABMR (metilprednizolon, plazmafereza in intravenski imunoglobulini) dodatno prejeli še do tri odmerke MMC po 1 milijon celic/kg. Ob rednem sledenju bolnikov smo poleg kazalnikov ledvičnega delovanja spremljali tudi dinamiko protiteles proti neskladnim antigenom HLA darovalca (donor-specifična protitelesa) in imunološki odziv. Eno leto po koncu zdravljenja smo opravili rebiopsijo presajene ledvice s tradicionalno histopatološko in molekularno analizo (MMDx – angl. *molecular microscope diagnostic system*) tkivnega vzorca. Preliminarni rezultati po zaključenem 1-letnem sledenju niso pokazali učinkovitosti zdravljenja z MMC, saj smo pri dveh bolnikih opazili zvezni upad glomerulne filtracije, ki je bil primerljiv z rezultati našega centra ob standardnem zdravljenju ABMR. Prav tako nismo dokazali histopatološkega ali molekularnega izboljšanja ledvične okvare povzročene z ABMR. Pri enem od bolnikov je prišlo do hudih neželenih učinkov, ki so zahtevali odstranitev presajene ledvice 2 meseca po aplikaciji MMC in predčasno prekinitev raziskave.

V naši pilotni raziskavi nismo dokazali učinkovitosti MMC pri zdravljenju kronične ABMR po presaditvi ledvice, pri zdravljenju enega bolnika je prišlo do hudih neželenih učinkov. Na področju uporabe MMC po presaditvi solidnih organov se tako porajajo vprašanja o varnosti in dolgoročni prognozi, ki jih je pred nadaljevanjem kliničnega raziskovanja potrebno ponovno preveriti v predkliničnih raziskavah.

Literatura

1. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche HU. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant.* 2011;11(3):450-62.
2. Sellares J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-99.
3. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, Roberts DM, Wyld M, Chadban SJ. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2018;102(4):557-68.
4. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Kandus A, Arnol M, Lindic J, Kovac D, et al. Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation - 10 Years' Experience With Apheresis at a Single Center. *Ther Apher Dial.* 2016;20(3):240-5.
5. Shi Y, Wang Y, Li Q, Liu K, Hou J, Shao C, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(8):493-507.
6. Erpicum P, Weekers L, Detry O, Bonvoisin C, Delbouille MH, Gregoire C, et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int.* 2019;95(3):693-707.

7. Pan GH, Chen Z, Xu L, Zhu JH, Xiang P, Ma JJ, et al. Low-dose tacrolimus combined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study. *Oncotarget*. 2016;7(11):12089-101.
8. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W, et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study. *Transplantation*. 2013;95(1):161-8.
9. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Inrona M, Todeschini M, Cavinato RA, et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int*. 2013;26(9):867-78.
10. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, Gotti E, Todeschini M, Cavinato RA, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):412-22.
11. Reinders ME, de Fijter JW, Roelofs H, Bajema IM, de Vries DK, Schaapherder AF, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(2):107-11.
12. Sun Q, Huang Z, Han F, Zhao M, Cao R, Zhao D, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med*. 2018;16(1):52.
13. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(11):1169-77.
14. Vanikar AV, Trivedi HL, Kumar A, Gopal SC, Patel HV, Gumber MR, et al. Co-infusion of donor adipose tissue-derived mesenchymal and hematopoietic stem cells helps safe minimization of immunosuppression in renal transplantation - single center experience. *Ren Fail*. 2014;36(9):1376-84.

NOVI ULTRAZVOČNI – DOPPLERSKI PARAMETRI PRI UGOTAVLJANJU OKVARE PRESAJENE LEDVICE

NOVEL ULTRASOUND DOPPLER PARAMETERS FOR THE ASSESSMENT OF KIDNEY ALLOGRAFT INJURY

Andreja Aleš Rigler¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Uvod

Zapleti presaditve ledvic so lahko imunološki, žilni ali urološki. Pri odkrivanju zapletov je ultrazvok v primerjavi z drugimi diagnostičnimi metodami najbolj dostopen in varen. Z dvo-dimenzionalnim pregledom ugotavljamo anatomske razmere in patologijo: dolžino presajene ledvice, debelino in ehogenost parenhima presadka, votli sistem presajene ledvice, obstrukcijo votlega sistema in sečevoda, hematoma, limfokelo. Z dopplerskim pregledom pa ugotavljamo prekrvavljenost presajene ledvice, stenozo arterije presajene ledvice, trombozo vene presajene ledvice. Rezišenčni indeks je najbolj raziskovan dopplerski parameter, ki je odvisen od izven-ledvičnih dejavnikov in upora in podajnosti drobnega žilja presajene ledvice. V preteklosti je bilo napravljenih več nasprotujočih se raziskav glede pomena RI pri različnih zapletih presajene ledvice. V zadnjem desetletju se je pomen različnih parametrov, tako pri dvodimenzionalnem UZ, kot pri dopplerski preiskavi bolj razčlenil in postal na splošno bolj razumljiv.

Velikost in debelina parenhima presajene ledvice

Velikost presajene ledvice najlažje in z najmanjšo variabilnostjo med preiskovalci določimo z izmero dolžine presajene ledvice. Z dodatno meritvijo debeline ledvičnega parenhima oziroma širino ledvice lahko po formuli izračunamo volumen ledvice, kar je nekoliko zamudno in združeno z večjo variabilnostjo med preiskovalci.

Na KON smo z raziskavo ugotovili povezavo med velikostjo presajene ledvice in izhodom delovanja presajene ledvice. Porast dolžine presajene ledvice 1 leto po presaditvi v primerjavi z 1 mesecem po presaditvi je bil povezan z dobrim izhodom presadka v nasprotju z zmanjšanjem dolžine presajene ledvice, kar je bilo zvezano z večjo verjetnostjo 50 % upada glomerulne filtracije in odpovedi presadka.

Zaradi različno velikih presajenih ledvic z različno debelino ledvičnega parenhima in s tem zvezanih težav ob primerjavi teh parametrov s patohistološko diagnozo postavljeno ob biopsiji presadka, smo uvedli nov parameter, ki smo ga poimenovali PSI (angl. *parenchyma size index*), to je razmerje med debelino parenhima in dolžino ledvice in ugotovili, da slednji korelira z nastankom akutne zavrnitvene reakcije v

pozmem obdobju po presaditvi ter s kroničnimi spremembami na presajeni ledvici (IFTA) in sicer bolj, kot sama dolžina ledvice ali debelina ledvičnega parenhima.

Intrarenalni rezistenčni indeks (RI)

Z dopplersko preiskavo lahko neinvazivno ocenimo hemodinamiko v presajeni ledvici z analizo krivulje hitrosti pretoka skozi segmentno oziroma interlobarno arterijo. Najbolj preučevani indeks, ki ga izračunamo, oziroma ga izračuna računalnik iz dopplerske krivulje je rezistenčni indeks (RI): največja sistolična hitrost – najmanjša diastolična hitrost/ največja sistolična hitrost.

RI je sprva omenjen v petdesetih letih 20. stoletja. Sprva so menili, da njegova vrednost odraža intrarenalne patološke procese oziroma žilno upornost renalnih arterij distalno od točke merjenja. S številnimi poskusi, tudi na živalih so dokazali, da periferna upornost le posredno, preko žilne podajnosti perifernih žil vpliva na RI. Čim večja je podajnost perifernega žilja, večji je vpliv periferne upornosti na RI. Kasneje se je izkazalo, da RI odraža procese v žilju ledvice (distalno od mesta merjenja) in žilno podajnost izvenledvičnih žil (pred mestom merjenja) oziroma odraža zapleteno povezavo med obema. Tako na RI vplivajo tudi sistemski hemodinamski dejavniki kot sta srčna frekvenca in arterijski pulzni tlak. Nižja podajnost velikih žil, ki je povezana s starostjo in aterosklerozo, povzroči zvišanje pulznega tlaka, ki nato poveča RI neposredno s povečanjem razlike med sistolično in diastolično hitrostjo. Podoben učinek ima tudi srčna frekvenca. Manjša srčna frekvenca zaradi podaljšanja diastole povzroči zvišanje pulznega tlaka, kar nato neposredno zviša RI.

V skladu z omenjenim so prve raziskave ugotovile povezavo med akutno zavrnitveno reakcijo in RI, kar so kasnejše raziskave ovrgle.

Naesens idr. (2013) so objavili do sedaj največjo analizo o povezavi med RI in patohistološko diagnozo biopsije presadka. Pregledali so 321 presajenih ledvic, ki so jih bioptirali v naprej določenih časovnih intervalih – nadzorna biopsija. V primeru poslabšanja delovanja presadka, so opravili indikacijsko biopsijo in dodatne meritve RI. V skupini z nadzorno je bil RI pomembno večji pri starejših prejemnikih presajene ledvice. Povezave med RI in patohistološko diagnozo v tej skupini ni bilo. V skupini indikacijskih biopsij je bil RI pomembno večji pri patohistološki sliki akutne humoralne zavrnitve in ATN. Povezave med drugimi patohistološkimi diagnozami in vrednostjo RI ni bilo. RI je bil povezan s preživetjem prejemnika, ne pa s preživetjem presadka.

Podobno smo pokazali tudi z našo raziskavo leta 2012 in 2013, kjer smo pokazali vlogo RI le v obdobju neposredno po presaditvi ledvice in sicer je višji RI koreliral z ATN. V skupini v pozmem obdobju po presaditvi je RI koreliral le s starostjo prejemnika, ne pa s patohistološko diagnozo, nakazano višji, vendar ne statistično značilno, je bil le pri akutni humoralni zavrnitvi.

Na splošno bi lahko rekli, da RI v »mirnem obdobju« po presaditvi ledvice odraža bolj izvenledvične dejavnike, ki vplivajo nanj (aterosklerozo, srčno popuščanje, delujočo AVF po presaditvi ledvice, starost, frekvenco pulza).

Ob akutnem poslabšanju delovanja presajene ledvice pa RI odraža žilne hemodinamske spremembe v sami ledvici. RI je pomembno povečan v stanjih periferne vazokonstrikcije, ki je zaradi tubuloglomerulnega »feedbacka« izrazita v primeru ATN. Vazokonstrikcija perifernih žil je lahko posledica tudi humoralne zavrnitve in še posebej trombotične mikroangiopatije. V zadnjih letih smo prav pri tej diagnozi opazili zelo visok RI in inverzijo dopplerske krivulje v diastoli (nasproten tok krvi na mestu merjenja RI) ob prisotnem toku krvi v veni, kar je pomemben napovedni dejavnik za to diagnozo.

Enak fenomen z odsotnostjo toka krvi v renalni veni je pokazatelj tromboze renalne vene, kar se lahko reši le s hitro kirurško intervencijo. Kirurška intervencija se včasih izvede samo na podlagi UZ diagnoze, brez dodatne slikovne diagnostike (CTA).

Pomen RI pri ugotavljanju stenoze arterije presajene ledvice je znan. Tudi, če ugotovimo stenozo renalne arterije, je pomembno, kakšen vpliv ima le ta na intrarenalno dinamiko, kar ugotovimo z merjenjem dopplerske krivulje na segmentni arteriji, distalno od stenoze.

Pomen RI je tudi pri razločevanju pomembnosti obstrukcije presajene ledvice. Kar nekaj presajenih ledvic ima stalno prisotno obstrukcijo votlega sistema. Včasih nismo povsem prepričani, ali je le ta urodinamsko pomembna in ali povzroča poslabšanje delovanja presadka. RI je pri pomembni obstrukciji višji kot pri anatomski dilataciji votlega sistema, kar pomembno vpliva o odločitvi za zdravljenje, vstavitvi nefrostome. Višji RI pri obstrukciji votlega sistema naj bi bil posledica zvečanja intersticijskega tlaka in s tem večjega pritiska na periferne ledvične žile.

Vrednost RI je torej dopplerski parameter, ki je v mirnem obdobju značilnost prejemnika, v akutnih stanjih pa nanj vplivajo spremembe v hemodinamiki perifernih manjših žil. Smiselno je zato v rednih časovnih intervalih spremljati njegove vrednosti in se pri akutnih poslabšanjih ozirati na spremembo vrednosti RI in ne na njegovo absolutno vrednost.

Zaključek

UZ in dopplerska preiskava presajene ledvice je najbolj dostopna, časovno najhitreje izvedljiva in neškodljiva preiskava, ki nam poda pomembne informacije o anatomske nepravilnostih presajene ledvice. Parametri, ki jih dobimo z UZ in dopplersko preiskavo pa nam dodatno opredelijo stanje sistemske cirkulacije prejemnika in s tem kardiovaskularno tveganje prejemnika. Nekatere histološke diagnoze – ATN, mikroangiopatija, tromboza ali stenoza velikih žil presadka ter pomembna obstrukcija votlega sistema, ki so vzrok poslabšanju delovanja presajene ledvice se odražajo s spremembo UZ/dopplerskih parametrov, predvsem RI. K še boljšem napovednem potencialu UZ/dopplerskih parametrov pripomore redno izvajanje UZ/Dopplerske preiskave v določenih časovnih intervalih.

Literatura

1. Sharfudin A. Renal Relevant Radiology: Imaging in Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2014; 9: 416-29.
2. Cauwenberghs N, Kuznetsova T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. Pulse 2015; 3: 172-8.
3. Černe S, Arnol M, Kandus A, Buturovič Ponikvar J. Decrease of 1-year Kidney Graft Size Predicts Inferior Outcomes After Deceased Donor Kidney Transplantation. Transplantation 2015; 00; 00-00.
4. Rigler AA, Vizjak A, Ferluga D, Kandus A, Buturovič-Ponikvar J. Ultrasonography parameters and histopathology findings in transplanted kidney. Transplant Proc 2013; 45 (4): 1630 - 4.

USTNE PREZENTACIJE

ORAL PRESENTATIONS

RANDOMIZIRANA RAZISKAVA O BIOKOMPATIBILNOSTI PRI STANDARDNEM IN POVIŠANEM ODMERKU CITRATA PRI HEMODIALIZI

COMPARISON OF BIOCOMPATIBILITY OF STANDARD AND INCREASED DOSE OF CITRATE IN HEMODIALYSIS - A RANDOMIZED TRIAL

Aleša Orsag¹, Mojca Božic-Mijovski², Saša Simčič³, Samo Hudoklin⁴, Jakob Gubenšek^{1,5}

1 Department of Nephrology, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Department of Vascular Diseases, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

3 Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

4 Institute of Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

5 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Background and Aims: Biocompatibility includes activation of coagulation system, complement cascade, as well as degranulation of leukocyte and platelets. Some studies suggest that bioincompatibility is directly linked to oxidative stress, increased risk for cardiovascular disease, morbidity and mortality in HD patients. Clinical data indicates that increased dose of citrate is required to abolish activation of complement and blood cells, but there are no direct clinical comparisons of different citrate doses. We performed a randomized control trial (ACTRN12613001340729) to compare biocompatibility parameters in standard and increased dose of citrate in regional citrate anticoagulation (RCA).

Method: 30 chronic hemodialysis patients were randomly assigned to a single hemodialysis session with RCA using either standard (2.7 mmol/l of blood) or increased (4.0 mmol/l of blood) dose of citrate. Markers of activation of complement system (C5a), activation of hemostasis (thrombin – antithrombin complex (TAT)), activation of platelets (platelet factor 4 (PF4)) and activation of leukocyte (myeloperoxidase (MPO)) were taken at the beginning (time 0), after 30 minutes (arterial line) and after 4 hours (arterial and venous line) of dialysis. Results were corrected for changes in hematocrit. We also examined dialyzer fibers using scanning electron microscopy (SEM) to assess the activation of clotting and adhesion of blood cells, expressed as total clotting score.

Results: No significant differences were observed in any of the measured biocompatibility parameters between two citrate dose groups at any of the time points. A significant, but transient, increase in PF4 was observed after 30 minutes (28 +/- 17 to 47 +/- 29 IU/mL vs. 30 +/- 17 to 54 +/- 33 IU/mL, $p < 0.05$ for both groups) in both groups. SEM revealed very low levels of cell and fibrin adhesion in both groups. Total clotting score was comparable in standard (median 0 (IQR 0-2)) and increased citrate dose group (median 0 (IQR 0-1), $p = 0.20$).

Conclusions: Given the absence of significant increase in the majority of biocompatibility parameters already at the standard dose of citrate and absence of blunting of PF4 increase even at the higher dose of citrate, the standard dose of citrate (2.7 mmol/l of blood) seems sufficient in RCA for chronic hemodialysis.

PRELIMINARNI REZULTATI PREHRANSKE INTERVENCIJE ZA ZMANJŠANJE SERUMSKEGA HOLESTEROLA PRI BOLNIKIH S PRESAJENO LEDVICO

NUTRITION INTERVENTION FOR MANAGING DYSLIPIDEMIA IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL TRIAL

Ana Dovč¹, Gregor Mlinšek¹, Miha Arno¹, Manca Oblak¹, Boštjan Jakše², Jernej Pajek¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, SPS Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Oddelek za živilstvo, Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva 101, 1000 Ljubljana, Slovenija

Izhodišča: Srčnožilne bolezni so vodilni vzrok umrljivosti bolnikov s presajeno ledvico. Prehranske intervencije za obvladovanje dejavnikov tveganja za srčnožilne bolezni so v tej populaciji pomanjkljivo raziskane. Želeli smo raziskati učinkovitost in varnost spremembe prehrane za izboljšanje dejavnikov tveganja srčnožilnih bolezni pri bolnikih s presajeno ledvico. Raziskava primerja sredozemski način prehrane, ki ga priporoča Evropsko združenje za kardiologijo, s polnovredno rastlinsko prehrano. Predstavljamo preliminarne rezultate 24 preiskovancev, ki so bili v raziskavo vključeni do marca 2020.

Metode: V randomizirani klinični raziskavi smo v skupino s sredozemskim načinom prehrane (kontrolna skupina) vključili 11 preiskovancev (58 +/- 9 let, 73 % moških), v skupino s polnovredno rastlinsko prehrano (intervencijska skupina) pa 13 preiskovancev (56 +/- 11 let, 39 % moških). Glavni izid je zmanjšanje koncentracije LDL-holesterola po 6 tednih intervencije. Podatki so analizirani glede na namero zdravljenja, rezultati so podani kot povprečje [95 % interval zaupanja], razliko med skupinama pa smo ugotavljali z analizo kovariance. Raziskava je registrirana pri Clinicaltrials.gov (št. NCT03612778).

Rezultati: V kontrolni skupini se je LDL-holesterol zmanjšal s 3,1 na 2,8 mmol/l (razlika -0,3 [-0,7, 0,1] mmol/l), v intervencijski skupini pa s 3,3 na 2,5 mmol/l (razlika -0,8 [-1,5, -0,1] mmol/l). V primerjavi s kontrolno skupino se je v intervencijski skupini LDL-holesterol zmanjšal za dodatnih 0,4 [-1,1, 0,3] mmol/l (p=0,24). V kontrolni skupini se je celokupni holesterol zmanjšal za 0,2 [-0,2, 0,6] mmol/l in ne-HDL-holesterol za 0,02 [-0,4, 0,4] mmol/l, v intervencijski skupini pa za 1,0 [0,3, 1,6] mmol/l oz. 0,7 [0,01, 1,4] mmol/l. Med skupinama ni bilo značilne razlike v zmanjšanju celokupnega oz. ne-HDL-holesterola. Glukoza na tešče se je v kontrolni skupini povečala za 0,35 [0,01, 0,7] mmol/l, v intervencijski pa zmanjšala za 0,4 [0,1, 0,6] mmol/l. V primerjavi s kontrolno skupino se je glukoza na tešče zmanjšala za 0,7 [0,3, 1,1] mmol/l (p=0,001). Po 6 tednih intervencije pri nobenem bolniku nismo zabeležili zvečanega serumskega kalija.

Zaključek: Z našo raziskavo smo potrdili, da je pri bolnikih s presajeno ledvico sprememba prehranskega sloga izvedljiva, varna in učinkovita metoda za zmanjšanje koncentracije LDL-holesterola. V nadaljevanju raziskave z večjim številom vključenih bolnikov pričakujemo podobne rezultate, vendar večjo statistično značilnost razlik med obema načinoma prehrane.

FISTULE Z ANASTOMOZO NA BRAHIALNI ARTERIJI IMAJO VEČJE TVEGANJE ZA NASTANEK VISOKO-PRETOČNE FISTULE

FISTULAS WITH ANASTOMOSIS ON BRACHIAL ARTERY POSE A SIGNIFICANT RISK FOR HIGH FLOW ARTERIOVENOUS ACCESS

Blaž Slonjšak¹, Nadežda Zec², Ivan Stanković^{3,4}, Milica Stefanović³, Tamara Jemcov^{2,4}, Jernej Pajek¹

1 Nephrology Department, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Nephrology Department, Clinical Hospital Centre Zemun, Belgrade, Serbia

3 Cardiology Department, Clinical Hospital Centre Zemun, Belgrade, Serbia

4 School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Background: High-flow AVF (HFAVF) is a significant vascular access complication. Usually, fistula flow (Qa) above 2000 ml/min or a fistula flow/cardiac output ratio (Qa/CO) of more than 30% are considered as problematic. This study aimed to evaluate our hypothesis of greater high flow and cardiac risks associated with fistula anastomosis on the brachial artery compared to more distal anastomoses on radial or ulnar arteries.

Methods: We conducted a cross-sectional observation in two dialysis centers on 129 hemodialysis patients, 62% were male, the mean age was 65 years, 27 (21.5%) had brachiocephalic AVF, 27 (21.5%) had proximal radiocephalic or ulnocephalic AVF and 75 (47%) had distal radiocephalic AVF. The data were obtained from medical records, AVF ultrasound with Qa measurement, and echocardiography.

Results: Thirteen (10%) AVFs had a Qa > 2000 ml/min. Qa was higher in the brachiocephalic AVFs (1589±628 ml/min) than in the distal AVF (1022±437 ml/min; p<0.001). The percentage of HFAVFs was 29.6% in the brachiocephalic group compared to 5.3% for distal or 3.7% for proximal radio- (or ulno-) cephalic AVFs (p<0.001). The prevalence of the Qa/CO ratio greater than 30% in the brachiocephalic AVFs was 26% compared to 11% in distal AVF groups (p< 0.001). The size of the brachiocephalic AVF anastomosis and the diameter of the brachial artery (compared to the contralateral side) showed a higher increase than in the other two groups of more distal fistulas (73% vs. 46% brachial artery diameter increase respectively, p=0.003). A multivariate analysis with Qa as a dependent variable defined the diameter of the brachial artery (p< 0.001) and brachiocephalic AVF configuration (p< 0.001) as the strongest significant positive predictive factors for higher Qa; systolic blood pressure was borderline predictive (p 0.029), while other factors (body height, anastomosis size) showed no significant association. Echocardiography demonstrated no significant difference between the three AVF configuration groups.

Conclusions: The brachiocephalic AVF configuration poses a significant risk for the occurrence of HFAVF. The anastomosis size of the developed fistula is not a significant predictor of Qa. A larger remodeling potential of the brachial artery compared to the distal arteries needs further investigation.

OCENA VOLEMIJE IN TOGOSTI ARTERIJ PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI

VOLUME STATUS AND ARTERIAL STIFFNESS EVALUATION IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Denis Fornazarič¹, Manja Antonič², Bojan Knap¹

1 University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

2 General hospital Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenia

Background: Hypervolemia and arterial stiffness represents an independent risk factor for cardiovascular mortality in peritoneal dialysis patients. We evaluated the association between fluid status and arterial stiffness parameters in our peritoneal dialysis patients.

Methods: In 16 peritoneal dialysis patients (53±18 years, 9/16 M) on regular ambulatory outpatient control fluid status was determined by clinical examination, lung ultrasound (number of B-lines, normal up to 4), overhydration degree by bioimpedance method (BCM) measured on dry abdomen and central venous pressure (CVP) by ultrasound measurement of vena cava inferior. Blood samples for albumin and NT-proBNP were also taken. Pulse wave velocity and augmentation index measured with Mobil-O-Graph PWA device (IEM, Stolberg, Germany) were used to indirectly assess arterial stiffness, blood pressure was measured with the same device.

Results: Lung ultrasound showed mostly normal fluid status of patients (on average 3±6 B-lines), similarly to measurement of central venous pressure (10±4 mmHg) and clinical evaluation (blood pressure 136±15/93±15 mmHg, oedema in 2/16 patients). BCM evaluation showed mild overhydration (1.5 ± 2 l), which significantly correlated with CVP (p<0.05) and NT-proBNP (p<0.05). Patients had slightly lower albumin blood values (37±4 g/l). NT-proBNP was elevated (11596±13635 ng/l). Lung ultrasound significantly negatively correlated with albumin (r=-0.82, p<0.001) and positively with proBNP (r=0.62, p<0.05). There was no significant difference in pulse wave velocity (8.4±2.5 m/s) and augmentation index (22±11%) between men and women. Augmentation index correlated with lung ultrasound B-lines (r=0.54, p<0.05), although pulse wave velocity showed no significant correlation with fluid status parameters.

Conclusions: We conclude that fluid status of our peritoneal dialysis patients is well regulated and different methods for fluid status evaluation are complementary. Of all volume parameters NT-pro-BNP showed significant correlation with most of them, but lung ultrasound evaluation of B-lines showed good correlation with increased augmentation index, which is a marker of arterial stiffness. Overall arterial stiffness evaluated with pulse wave velocity and augmentation index was not markedly elevated in our patients, which could be due to a good euvolemic status. Lung ultrasound could also be a beneficial tool in a routine clinical practice in peritoneal dialysis patients.

OCENA VOLUMSKEGA STANJA Z BIOIMPENDANCO IN NJEN POMEN ZA PREŽIVETJE BOLNIKOV NA NADOMESTNEM ZDRAVLJENJU S HEMODIALIZO

ASSESSMENT OF VOLUME STATUS WITH BIOIMPEDANCE AND ITS IMPORTANCE FOR SURVIVAL OF HEMODIALYSIS PATIENTS

Gašper Keber¹, Sebastjan Bevc^{1,2}, Radovan Hojs^{1,2}, Robert Ekart^{1,3}

1 Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska ul. 8, 2000 Maribor, Slovenija

2 UKC Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, Slovenija

3 UKC Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za dializo, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, Slovenija

Uvod: Ocena optimalnega tekočinskega stanja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na nadomestnem zdravljenju s hemodializo je vsakodnevna skrb nefrologa. Posledice slabo vodenega tekočinskega stanja bolnika se odražajo na skoraj vseh organskih sistemih z večjim vplivom na srčnožilni sistem. Bioimpedančna spektrometrija (BIS) je neinvazivna diagnostična metoda, ki nam poda podatke o bolnikovi telesni sestavi (deleži maščevja, mišične mase in vode v telesu). Namen naše raziskave je bil analizirati pomen tekočinskega stanja, izmerjenega z BIS, na preživetje bolnikov na nadomestnem zdravljenju s hemodializo.

Metode: Opravili smo retrospektivno raziskavo pri 93 kroničnih hemodializnih bolnikih. Podatke o telesni sestavi bolnikov smo pridobili s pomočjo prenosne multifrekvenčne BIS naprave (Body Composition Monitor BCM-Fresenius Medical Care). Kot tekočinsko preobremenjene bolnike smo v raziskavi definirali kot tiste, ki so imeli z BIS pred hemodializo izmerjene > 1,1L tekočine. Bolnike smo opazovali do smrti ali do 05.02.2020. Izvedli smo analizo preživetja bolnikov, ki so imeli tekočinsko preobremenitev med 1,1L in 2,5L in > 2,5L.

Rezultati: Povprečna starost bolnikov v raziskavi je bila 64 (\pm 13) let, povprečen čas hemodializnega zdravljenja pa 63 (1–352) mesecev. 57 (61 %) bolnikov je bilo moškega spola, vsi bolniki pa so imeli žilni dostop preko arteriovenske fistule. Ultrafiltracija med hemodializo je bila od 0-4,5L (povprečje 2,2L; SD \pm 0,89). 69 (74,2%) bolnikov je imelo tekočinsko preobremenitev 1,1-2,5L, 31 (33,3%) bolnikov pa > 2,5 L. Čas opazovanja vseh bolnikov je bil v povprečju 1020 dni (od 21-1484 dni). V opazovanem času je umrlo 29 (31,2%) bolnikov, 7 (7,5%) bolnikov je bilo presajenih. Cox analiza preživetja, kjer smo kot spremenljivke uporabili starost, čas hemodializnega zdravljenja, vrednosti serumskih albuminov in hemoglobina ter tekočinsko preobremenitev je prikazala kot statistično pomembno le tekočinsko preobremenitev >2,5L (P=0,007). Tudi Kaplan-Meier analiza preživetja je pokazala, da imajo le bolniki s tekočinsko obremenitvijo >2,5L slabše preživetje (log-rank=0,006), medtem ko tekočinska obremenitev 1,1-2,5L ni prikazala statistično pomembne razlike.

Zaključki: Hemodializni bolniki s tekočinsko preobremenitvijo >2,5L pred hemodializo imajo slabše preživetje kot bolniki s tekočinsko preobremenitvijo med 1,1 in 2,5L.

KRONIČNA OKUŽBA Z VIRUSOM HEPATITISA B V SLOVENSKI POPULACIJI BOLNIKOV S PRESAJENO LEDVICO

CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN SLOVENE NATIONAL COHORT OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Gregor Mlinšek¹, Renata Jankovič³, Manca Oblak¹, Miha Arno^{1,2}, Mojca Maticič^{4,2}

1 Department of nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

3 Department of nephrology, General Hospital Celje, Slovenia

4 Clinic for Infectious Diseases and Febrile Illnesses, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

Background: Most kidney transplant recipients (KTRs) have a history of dialysis treatment before kidney transplantation. Before the introduction of the universal infant vaccination hemodialysis increased the risk of acquiring hepatitis B virus (HBV) infection. After infection viral DNA persists in the nuclei of hepatocytes for life, as do the plasma antibodies to HBV core antigen (anti-HBc). The latter indicate past or present HBV infection. In patients receiving immunosuppressive therapy HBV may reactivate, increasing morbidity and mortality of KTRs. In a cross-sectional study, we screened our national cohort of patients with functioning kidney graft for the presence of anti-HBc to detect anti-HBc positive recipients in danger for HBV reactivation which would need antiviral chemoprophylaxis.

Methods: From March to September 2020 a total of 778 KTRs with functioning graft were screened for the presence of anti-HBc. In all anti-HBc positive patients, HBV surface antigen (HBsAg), antibodies against HBsAg (anti-HBs), and HBV DNA were determined. Laboratory and clinical data (i.e., aminotransferase concentrations, current immunosuppressive and antiviral therapy) was extracted from the patient's medical records and analyzed accordingly.

Results: Analysis revealed 72 anti-HBc positive patients (9.2%). The majority were receiving double immunosuppressive regimen (75%), whereas triple and single regimens were used in 12 and six patients, respectively. Fifty-two patients recovered from past HBV infection (anti-HBs > 100 IU/L in 34, and anti-HBs < 100 IU/L in 18, respectively). Eight patients (1%) presented with asymptomatic chronic HBV infection: six were HBsAg-positive/HBV DNA-negative and two were HBsAg-negative/HBV DNA positive. HBsAg mutant variant P120QD144E was proved in one of the latter. Newly diagnosed patients with chronic HBV infection were immediately put on chemoprophylaxis with tenofovir alafenamide.

Conclusion: The prevalence of anti-HBc positive patients in our national cohort of KTRs was 9.2%. Furthermore, 1% of the cohort presented with chronic asymptomatic HBV infection which needs to be under strict surveillance as HBV may reactivate due to immunosuppressive therapy or HBV mutation. Based on the specific combination of HBV markers (anti-HBc, anti-HBs, HBsAg, HBV DNA) we stratified patients into subgroups. Guidelines on follow-up, hepatitis B vaccination, and chemoprophylaxis will be prepared for each specific subgroup.

PERITONITIS OB KRONIČNI PERITONEALNI DIALIZI PRI SLOVENSКИH OTROCIH

PERITONITIS RELATED TO CHRONIC PERITONEAL DIALYSIS IN SLOVENIAN PEDIATRIC PATIENTS

Gregor Novljan^{1,2}, Darinka Đurić¹, Mateja Pirš³, Nina Battelino¹

1 Pediatric Nephrology Department, University Children's Hospital, Bohoričeva 20, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenia

3 Institute of Microbiology and Immunology, Zaloška 4, Ljubljana, Slovenia

Background: Chronic peritoneal dialysis (PD) is the most common treatment modality in small children with kidney failure, and peritonitis is the most significant complication. We aimed to define the frequency and country-related characteristics of peritonitis in pediatric patients in Slovenia.

Methods: All 23 children and adolescents, who were receiving maintenance PD at our center between November 1995 and December 2019, were included in the study. There were 15 boys (65.2%) and 8 girls (34.8%). The median age at the start of PD was 4.8 years (range: 0-16.8 years). Twenty-two patients were treated with APD (96%). The most common causes for kidney failure was CAKUT in 44%, followed by hereditary kidney diseases in 35% (i.e., polycystic kidneys, nephronophthisis, cystinosis, Alport's syndrome, and genetic forms of congenital and infantile nephrotic syndrome). Patient demographic data and information regarding PD modality, treatment duration, and PD-related infections were collected retrospectively by reviewing the patient's medical records and the microbiology database. Data on the number of peritonitis episodes, microbiology results, and treatment outcomes were of prime interest.

Results: Thirty peritonitis episodes were registered during the observation period resulting in an incidence rate of 1/33 patient months (0.35/year). Twelve patients never experienced peritonitis (52.2%). Gram positive organisms were isolated in 52.9% (Staphylococcus aureus (4/18), Staphylococcus epidermidis (4/18)). Gram negative isolates were present in 32.4% (Escherichia coli (4/11), Pseudomonas species (2/11)). Fungal peritonitis occurred in 2.9%. Culture negative peritonitis was present in 11.8%. According to antimicrobial susceptibility testing and clinical course, initial empirical treatment with vancomycin and ceftazidime was successful in 89.5%. In only two patients (8.7%), PD had to be discontinued because of fungal peritonitis and refractory peritonitis, respectively.

Conclusions: Our results compare favorably with published literature. Awareness of local patient and microbial characteristics is crucial for successful treatment and prevention of PD-associated infections.

POMEN MERITVE PODAJNOSTI ARTERIJ V PREVENTIVI SRČNO-ŽILNEGA IN LEDVIČNEGA ZDRAVJA OTROK

THE IMPORTANCE OF ARTERIAL COMPLIANCE MEASUREMENTS IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR AND RENAL DISEASE OF CHILDREN

Irena Cossutta¹, Katarina Čas¹, Maruša Esih¹, Petra Povalej Bržan^{1,2}, Nataša Marčun Varda^{1,3}

1 Medicinska Fakulteta Univerze v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

2 Fakulteta za elektrotehniko, računalništvo in informatiko, Koroška cesta 46, 2000 Maribor, Slovenija

3 Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

Izhodišče: Bolezni srca in ožilja so v razvitih deželah najpomembnejši vzrok umrljivosti prebivalstva, tudi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo. Te bolezni so povezane z dejavniki tveganja, ki so tudi pri slovenskih otrocih v zadnjih letih v porastu. Cilj zgodnjega odkrivanja srčno-žilne ogroženosti je v množici domnevno zdravih otrok odkriti tiste, ki imajo povišano tveganje za srčno-žilni dogodek v odrasli dobi oz. pri otrocih s prisotnimi dejavniki tveganja za srčno-žilne zaplete, med katerimi so tudi otroci s kroničnim obolenjem ledvic, ugotoviti čim bolj zgodnje spremembe. Eden izmed načinov odkrivanja srčno-žilne ogroženosti je merjenje podajnosti arterij, ki jo lahko določamo z enostavno in neinvazivno metodo, merjenjem hitrosti pulznega vala (PWV). Za klinično uporabo te metode na začetku potrebujemo starostno specifične normalne vrednosti. Namen pilotne raziskave je bil tako pridobitev preliminarnih referenčnih razponov vrednosti PWV pri otrocih, z dolgoročnim ciljem pridobitve nacionalnih referenčnih vrednosti, kar bi omogočilo uporabnost metode v preventivne namene.

Metode: Med aprilom 2018 in junijem 2019 smo pri 150 otrocih osnovnih ter srednjih šol v Mariboru in okolici brez pridruženih kroničnih bolezni izmerili PWV in jih razdelili v posamezne starostne skupine. Opravili smo tudi meritve antropometričnih parametrov in krvnega tlaka. Za meritve PWV smo uporabljali metodo aplanacijske tonometrije in aparaturo SphygmoCor. Na osnovi LMS metodologije smo izrisali percentilni grafikon, s pomočjo funkcije na osnovi "BCCGo" distribucije pa percentilne krivulje.

Rezultati: Potrdili smo, da PWV vrednosti s starostjo naraščajo ($\rho = 0,387$; $p < 0,001$). Izračunali smo percentilne vrednosti PWV glede na starost in pridobili starostno specifične percentilne krivulje. Ob primerjavi PWV vrednosti smo ugotovili, da se te po starostnih skupinah statistično značilno razlikujejo ($H = 23,062$; $p < 0,001$). Dokazali smo tudi šibko negativno korelacijo med PWV in razmerjem med sistoličnim in diastoličnim krvnim tlakom ($Rho = -0,218$; $p = 0,043$).

Zaključki: S pilotno raziskavo smo pridobili preliminarne pediatrične referenčne razpone vrednosti PWV po starosti in potrdili, da bi se lahko metodo uporabljali tudi pri otrocih. Rezultati so obetavni, za pridobitev nacionalnih referenčnih vrednosti pa potrebujemo meritve na večjem vzorcu zdravih otrok vseh starosti, kar bo omogočilo boljšo preventivo srčno-žilnega in ledvičnega zdravja otrok.

OPTIMIZACIJA PROTOKOLA ZA IZOLACIJO IN KARAKTERIZACIJO ZUNAJCELIČNIH VEZIKLOV IZ URINA KOT BIOLOŠKIH OZNAČEVALCEV OKVARE PRESAJENE LEDVICE

OPTIMIZATION OF ISOLATION PROTOCOL AND CHARACTERIZATION OF URINARY EXTRACELLULAR VESICLES AS BIOMARKERS FOR KIDNEY ALLOGRAFT INJURY

Ivana Sedej¹, Magda Tušek Žnidarič², Vita Dolžan³, Metka Lenassi³, Miha Arnoč¹

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 National Institute of Biology, Večna pot 111, Ljubljana, Slovenia

3 Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Introduction: Although successful kidney transplantation prolongs and improves quality of life in patients with end-stage kidney disease, longterm allograft survival remains elusive. Personalized approach for timely and accurate recognition of allograft injury is needed for improved transplant outcomes. Assessment of allograft injury with kidney biopsy is invasive and not suitable for continuous monitoring. Alternatively, urine is easily obtainable body fluid wherein we find extracellular vesicles (uEVs), carriers of kidney pathology signals along with cell-free DNA (cf-DNA). uEV and cf-DNA in patient's urine may enable more frequent, quantitative, and noninvasive assessment of allograft rejection and injury status. To investigate this, we are prospectively collecting urine, blood and allograft tissue specimens at scheduled intervals and at the time of clinically indicated biopsies. As a first step, we optimized an uEV isolation method for reliable identification of uEV characteristics and cargo, i.e. cf-DNA.

Methods: The optimized protocol, tested on 25 patients, includes low speed centrifugation (2.000 x g, RT) of second morning urine samples (20 mL) for cell removal and storage at -80°C prior to further analyses. Upon urine thawing at RT, subsequent addition of EDTA precludes cryoprecipitate plus uromodulin polymer formation and concentrated PBS neutralizes the pH. We use 100kDa membrane units (Amicon®, Milipore) to concentrate the sample to 500 µL. The main step represents particle separation with size-exclusion chromatography (SEC; qEVoriginal, Izon Q). Protein-free SEC fractions (low A280 signal) are then pooled and concentrated to 70 µL, representing patient's uEVs population.

Results: Isolated uEVs were characterized by Transmission Electron Microscopy, revealing high purity and EV cup-shaped morphology. Nanoparticle Tracking Analysis determined the average uEVs mean size of 129,9 nm and concentration of 1x10⁹ particles/mL of urine. We were able to identify uEV specific proteins (Hsc70, flotillin, tubulin, GADPH, CD63) and uEV miRNAs (let-7i) by Western blot and qPCR, respectively. We extracted cf-DNA from uEVs (concentration up to 3.9 ng/µL) which can be quantified using digital PCR.

Conclusions: We have successfully isolated and characterized uEVs. In addition, we have established a biobank and corresponding database of kidney transplant recipients that will enable future studies of non-invasive biomarkers for allograft injury recognition.

HITROST PULZNEGA VALA IN AVGMENTACIJSKI INDEKS PRI BOLNIKIHI PO PRESADITVI LEDVICE

PULSE WAVE VELOCITY AND AUGMENTATION INDEX IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Jan Alatič¹, Alexander Jerman², Jelka Lindič², Uroš Godnov³, Damjan Kovač²

1 Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor, Slovenija

2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, Ljubljana, Slovenija

3 Fakulteta za management, Univerza na Primorskem, Titov trg 4, Koper, Slovenija

Uvod: Kronična ledvična bolezen (KLB) je dejavnik tveganja za hitro napredovanje ateroskleroze. Po presaditvi ledvice se nekateri klasični in za KLB specifični dejavniki odpravijo, pojavijo pa se novi, kot so neugoden presnovni vpliv imunosupresivnih zdravil in potransplantacijska sladkorna bolezen. Togost arterij, ki jo pripisujemo aterosklerozi, lahko opredelimo z merjenjem hitrosti pulznega vala (HPV) in avgmentacijskim indeksom (AI). Namen raziskave je bil opredelitev dolgoročnih učinkov presaditve ledvice na arterijsko togost. Prav tako je bil namen raziskave opredeliti vpliv sladkorne bolezni na HPV in AI.

Metode: Raziskava je bila izpeljana pri bolnikih, ki so jim med letom 2011 in 2013 uspešno presadili ledvico. HPV in AI sta bili opredeljeni neinvazivno z aplanacijsko tonometrijo s pomočjo SphygmoCor™ (AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Avstralija) neposredno po presaditvi in 4-5 let kasneje. Klinični in laboratorijski podatki so bili pridobljeni iz bolnišnične baze podatkov.

Rezultati: V raziskavo je bilo vključenih 44 bolnikov s presajeno ledvico (17 žensk, 27 moških, povprečna starost $49,1 \pm 11,5$ let). Povprečen čas opazovanja med meritvijo 1 in meritvijo 2 je znašal $55,7 \pm 6,9$ mesecev. HPV se v obdobju opazovanja ni statistično značilno spremenila (meritev 1: $9,1 \pm 1,8$ m/s, meritev 2: $8,7 \pm 1,8$ m/s; $p=0,137$). HPV se je v skupini bolnikov brez sladkorne bolezni v času raziskave znižala za $0,62 \pm 1,23$ m/s, v skupini bolnikov s sladkorno boleznijo pa zvišala za $0,43 \pm 2,1$ m/s. Kljub temu razlika ni dosegla statistične značilnosti ($p=0,057$). HPV je bila ob meritvi 2 pri bolnikih s sladkorno boleznijo značilno višja kot pri bolnikih brez nje ($10,2 \pm 1,8$ proti $8,3 \pm 1,23$ m/s; $p=0,02$). Število let kajenja pred presaditvijo je bilo ob meritvi 2 značilno povezano s HPV ($p=0,012$). AI se je v opazovalnem obdobju pomembno zvišal (z $18,3 \pm 10,3\%$ na $25,9 \pm 9,4\%$; $p<0,01$), razlike v AI med bolniki s sladkorno boleznijo in tistimi brez nje nismo ugotovili.

Zaključek: V opazovalnem obdobju 4,6 let po presaditvi ledvice se HPV v celotni kohorti bolnikov ni pomembno spremenila, kar kaže na stabilizacijo procesa arterioskleroze po presaditvi ledvice. V podskupini bolnikov brez sladkorne bolezni smo ugotovili trend znižanja HPV, pri sladkornih bolnikih pa obratno, trend zvišanja HPV. Sladkorna bolezen in število let kajenja pred presaditvijo sta po presaditvi pomembna dejavnika tveganja za napredovanje ateroskleroze.

GENSKA VARIABILNOST GLUKOKORTIKOIDNE POTI IN NOVO NASTALA SLADKORNA BOLEZEN PO TRANSPLANTACIJI

GENETIC VARIABILITY IN GLUCOCORTICOID PATHWAY AND NEW ONSET DIABETES MELLITUS AFTER TRANSPLANTATION

Klemen Pahor¹, Blaž Maver², Blaž Vončina³, Monika Praznik³, Katja Goričar³, Tanja Blagus³, Vita Dolžan³, Miha Arnoč⁴, Gregor Mlinšek⁴

1 Department of Urology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

2 Department of Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery, General Hospital Celje, Slovenia

3 Pharmacogenetics Laboratory, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

4 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

Background: New onset diabetes mellitus after transplantation (NODAT) contributes to morbidity and mortality after kidney transplantation. NODAT develops due to nongenetic factors such as obesity, hepatitis C virus infection and immunosuppressive drugs like tacrolimus and steroids. Less is known about the role of genetic factors. Biological effects of glucocorticoids are determined by daily dose of glucocorticoids and patient's sensitivity to them. Individual variation in glucocorticoid sensitivity might be partially determined genetically by functional polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene or in the genes in the metabolic pathway of glucocorticoids. We report on interim results of our study which investigated the associations between these polymorphisms and the development of NODAT in the first year after kidney transplantation.

Methods: A total of 290 patients transplanted in 6 consecutive years (2010-2015) were included in the study. All patients were genotyped for polymorphisms in genes coding for glucocorticoid receptor (NR3C1), p-glycoprotein (ABCB1) and glutathione S-transferase P1 (GSTP1) using competitive allele specific polymerase chain reaction (KASPar). GSTM1 and GSTT1 gene deletions were determined using multiplex PCR reaction. For interim analysis, clinical data were obtained from medical records for 79 patients. NODAT was defined as the need for oral antidiabetic drugs or subcutaneous insulin prescription after transplantation. Nonparametric tests and logistic regression were used to assess the associations between the investigated polymorphisms and NODAT.

Results: In a subset of 79 patients (53 men and 26 women) with a median age of 51.9 years of whom 45.6% were receiving methylprednisolone, 22.8% developed NODAT. Two polymorphisms in GSTP1 gene were associated with an increased risk for NODAT in univariate analysis, both in additive and dominant genetic models (GSTP1 rs1695 P = 0.045 and P = 0.04, respectively; GSTP1 rs1138272 P = 0.015 and P = 0.01, respectively). These associations remained statistically significant after adjustment for age and concurrent treatment with methylprednisolone in multivariate analysis. NR3C1, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms were not associated with the risk for NODAT.

Conclusion: GSTP1 rs1695 and rs1138272 polymorphisms are significantly associated with the risk for NODAT in the first posttransplant year.

PLJUČNI KOMETI, NT-proBNP IN HEMOGLOBIN PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI

LUNG COMETS, NT-proBNP AND HEMOGLOBIN IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Lucijan Lučič Šrajer¹, ***Katharina Marko***¹, ***Nina Vodošek Hojs***², ***Nejc Piko***³, ***Sebastjan Bevc***^{1,2}, ***Radovan Hojs***^{1,2}, ***Robert Ekart***^{1,3}

1 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

2 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

3 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Uvod: Končna ledvična odpoved je stanje pospešene ateroskleroze, zato imajo tudi bolniki zdravljeni s peritonealno dializo (PD) pogosto srčnožilne bolezni. Namen naše raziskave je bil pri PD bolnikih ugotoviti morebitno povezavo med številom kometov, ugotovljenih z ultrazvokom pljuč, ki nam poda oceno izvenžilne pljučne vode, anemijo, kot znanim dejavnikom tveganja za hipertrofijo levega prekata, ter biokemijskim označevalcem srčnega popuščanja (natriuretični peptid NT-proBNP).

Metode: V raziskavo smo vključili 19 bolnikov, zdravljenih s PD v našem dializnem centru. Na dan kontrolnega pregleda v PD ambulantni smo bolnikom opravili ultrazvok pljuč na 28 tipičnih mestih (aparati VScan, General Electrics Corporate) in v krvi poleg hemoglobina določili tudi NT-proBNP (Dimension Vista® System 1500, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, NJ, ZDA).

Rezultati: Povprečna starost bolnikov je bila 54 let (30-71let; $SD \pm 10$), povprečen čas zdravljenja s PD 53 mesecev (10-194 mesecev; $SD \pm 40$), 12 (63%) je bilo moških. Bolniki so imeli v povprečju 17 pljučnih kometov (1-87; $SD \pm 21$), vrednost hemoglobina 109 g/L (86-124; $SD \pm 10$), vrednost NT-proBNP pa 1151 pmol/L (52-4100; $SD \pm 1077$). Ugotovili smo statistično značilno negativno povezavo med številom pljučnih kometov in hemoglobinom ($r = -0,655$; $p = 0,002$) ter pozitivno povezavo med številom pljučnih kometov in NT-proBNP ($r = 0,759$; $p < 0,0001$). Multipla regresija, v kateri smo analizirali število pljučnih kometov kot odvisno spremenljivko ter NT-proBNP in hemoglobin kot neodvisni spremenljivki, je pokazala statistično značilno povezavo med številom pljučnih kometov in NT-proBNP ($\beta = 0,572$; $p = 0,009$).

Zaključki: Število pljučnih kometov je pri PD bolnikih statistično značilno povezano z NT-proBNP in hemoglobinom.

Z BIOELEKTRIČNO IMPEDANCO DOLOČENA TELESNA SESTAVA PEDIATRIČNIH PACIENTOV S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO IN ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

BODY COMPOSITION OBTAINED BY BIOELECTRICAL IMPEDANCE IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND HYPERTENSION

Marjetka Švigelj¹, Sonja Golob Jančič², Mirjam Močnik², Nataša Marčun Varda^{1,2}

1 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska 8, 2000 Maribor, Slovenija

2 Klinika za pediatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

Uvod: Prehransko stanje ocenjujemo z različnimi orodji, med katerimi je tudi ocena telesne sestave. Namen raziskave je bil določitev telesne sestave z uporabo bioimpedance (BIA), pridobitev obporodnih parametrov in prehranjevalnih navad skupine otrok s kronično ledvično boleznijo (KLB), otrok z debelostjo in arterijsko hipertenzijo (AH) in otrok z normalno telesno težo in AH, ter primerjava rezultatov z zdravo populacijo.

Metode: Pridobili smo antropometrične podatke in parametre telesne sestave z uporabo aparature BIA Nutrilab Akern 2016: pusta telesna masa (FFM), celokupna telesna voda (TBW), izvencelična voda (ECW), celična masa (BCM), maščobna masa (FM), fazni kot (PhA). Rezultate smo analizirali s statističnim orodjem SPSS z uporabo testa t in Pearsonovega korelacijskega testa. Ovrednotili smo podatke prehranskega vprašalnika o porodni teži, višini, gestacijski starosti, dojenju, diabetesu in prehranjevalnih navadah.

Rezultati: Sodelovalo je 128 otrok; 30 s KLB, 30 z debelostjo in AH, 30 z normalno težo in AH ter kontrolna skupina 38 zdravih otrok. Rezultati so pokazali bistveno razliko parametrov med kontrolno skupino in hipertenzivnimi bolniki ($p < 0,001$ za FFM, $p < 0,001$ za TBW, $p = 0,013$ za ECW, $p < 0,001$ za BCM, $p = 0,014$ za FM, $p < 0,001$ za PhA) in med kontrolno skupino ter hipertenzivnimi bolniki z debelostjo ($p < 0,001$ za FFM, $p < 0,001$ za TBW, $p = 0,001$ za ECW, $p < 0,001$ za BCM, $p < 0,001$ za FM, $p = 0,001$ za PhA). Med kontrolno skupino in otroci s KLB je bila signifikantna razlika dokazana za TBW ($p = 0,043$) in ECW ($p = 0,027$), ostali, sicer nižji parametri, signifikantne razlike niso dosegli. Evaluacija vprašalnika je pokazala povprečno nižjo gestacijsko starost in porodno višino hipertenzivnih otrok, višjo porodno težo, dobo dojenja in vnos nezdravih prigrizkov debelih hipertonicov, najvišji dnevni vnos tekočine, procent uporabe mlečnih formul in diabetesa v družini, najmanj ugodne prehranske navade matere, najnižji procent dojenja in uporabe prehranskih dopolnil otrok s KLB.

Zaključek: Pilotska študija potrjuje, da se parametri bioimpedance in ostali opazovani parametri kroničnih pediatričnih bolnikov v primerjavi z zdravo populacijo pomembno razlikujejo. Rezultati kažejo pomembnost ocenjevanja prehranskega stanja ogroženih bolnikov ter s tem preprečevanja nadaljnjih zapletov.

VPLIV DELNEGA NADOMEŠČANJA FIBRINOGENA NA HEMOSTAZO MED ZDRAVLJENJEM Z MEMBRANSKO PLAZMAFEREZO

CHANGES OF HAEMOSTASIS AFTER INTENSIVE THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE TREATMENT AND PARTIAL FIBRINOGEN REPLACEMENT

Matej Zrimšek^{1,2}, Jakob Gubenšek^{1,2}, Miha Arno^{1,2}, Rafael Ponikvar^{1,2}, Andreja Marn Pernat^{1,2}

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Background: Therapeutic plasma exchange (TPE) is used to treat autoimmune diseases. Removed plasma containing antibodies, albumin, factors and inhibitors of coagulation, electrolytes etc., is usually replaced with standard combination of electrolyte solution and albumin. Since fresh frozen plasma (FFP) can cause serious allergic reactions, it is only used in high bleeding risk patients. Fibrinogen is the first factor to fall to critically low values and post-procedure partial fibrinogen replacement may reduce the need for FFP in patients at high risk for bleeding. Aim of our study was to compare coagulation tests in patients on TPE with and without addition of fibrinogen concentrate.

Methods: Patients on intensive TPE treatment with fibrinogen concentration below 1.6 g/L were selected into two groups. The albumin group represented patients without bleeding risk receiving only electrolyte solution with albumin as a replacement fluid. In the fibrinogen group, patients were at risk for bleeding and therefore treated with fibrinogen concentrate added to replacement fluid. Standard coagulation tests and rotational thrombelastometry (ROTEM EXTEM MCF and INTEM MCF) before and after each TPE treatment were performed.

Results: 8 TPE treatments were made in each group. INR significantly increased from 1.02 ± 0.12 to 1.49 ± 0.14 in albumin group and from 0.91 ± 0.06 to 1.32 ± 0.13 in fibrinogen group. aPTT was prolonged from 24.6 ± 3.6 to 29.7 ± 2.6 sec in albumin group and from 23.9 ± 5.0 to 31.9 ± 5.9 sec in fibrinogen group. Fibrinogen decreased from 1.37 ± 0.19 to 0.61 ± 0.2 g/L in albumin group and from 1.25 ± 0.2 to 1.1 ± 0.25 g/L in fibrinogen group. EXTEM MCF was changed from 51.0 ± 8.3 to 41.0 ± 5.2 mm in albumin group and from 43.9 ± 8.9 to 42.7 ± 3.8 mm in fibrinogen group. INTEM MCF was reduced from 51.4 ± 9.4 to 41.9 ± 3.9 mm in albumin group and from 52.1 ± 4.4 to 43.6 ± 5.0 mm in fibrinogen group, respectively. No adverse events or procedure-related complications were reported.

Conclusions: Our study showed higher fibrinogen level and positive effect on extrinsic coagulation tests (mostly on INR and EXTEM) in fibrinogen group compared to albumin group. We believe that the partially fibrinogen replacement may decrease possible bleeding complications in patients on TPE and at high risk.

ZNAČILNOSTI SARKOIDOZE LEDVIC IN TINU SINDROMA V SLOVENIJI: ANALIZA NACIONALNEGA REGISTRA BOLNIKOV Z OPRAVLJENO LEDVIČNO BIOPSIJO V 10-LETNEM OBDOBJU

CHARACTERISTICS OF RENAL SARCOIDOSIS AND TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS AND UVEITIS SYNDROME IN SLOVENIA: AN ANALYSIS OF THE NATIONAL RENAL BIOPSY REGISTRY AND PATIENT'S DATASETS IN A TEN-YEAR PERIOD

Nejc Piko^{1,2}, ***Maja Frelih***³, ***Nika Kojc***³, ***Željka Večerić Haler***^{4,5}, ***Andreja Aleš Rigler***^{4,5}, ***Jelka Lindič***^{4,5}, ***Damjan Kovač***^{4,5}, ***Andrej Škoberne***^{4,5}, ***Rok Vrevc***⁴, ***Nuša Avguštin***⁴, ***Nina Battelino***⁶, ***Rina Rus***⁶, ***Tanja Kersnik Levart***⁶, ***Eva Jakopin***¹, ***Nataša Marčun Varda***⁷, ***Špela Borštnar***^{4,5}

1 Department of Nephrology, Clinic for internal medicine, University Medical Centre Maribor, Maribor

2 Department of Dialysis, Clinic for internal medicine, University Medical Centre Maribor, Maribor

3 Institute for Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana

4 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana

5 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

6 Department of Pediatric Nephrology, Children's hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana

7 Division of Paediatrics, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia

Background: Sarcoidosis is characterized by granulomatous inflammation in several organs, most commonly lungs, eyes and skin. Renal involvement is rare, tubulointerstitial nephritis (TIN) is the predominant histological feature, with glomerulopathy rarely observed. Granulomatous TIN is, however, not a pathognomonic finding, as it can be also seen in association with certain drugs, infections and uveitis (tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome -TINU). Diagnoses of both, sarcoidosis and TINU, are set mostly by exclusion and by combination of plethora of clinical and histological findings and often remain misdiagnosed. The aim of this retrospective study was to determine the characteristics of renal sarcoidosis and TINU in Slovenia in the last ten years (2010-2020).

Methods: A thorough search through data from national renal biopsy registry from 2010 to 2020 at the Institute of Pathology (Medical Faculty Ljubljana) was performed. Inclusion criteria was TIN and clinical history of either sarcoidosis or TINU. Patients with TIN of other origin were excluded.

Results: 13 patients (9 females, 4 male), mean age 56.2±26.4 years (range 13-86) were included in the study. Main indications for kidney biopsy were acute kidney injury (n=7, 53.8%), acute worsening of chronic kidney disease (n=5, 38.5%) and proteinuria (n=1, 7.7%). At the time of biopsy, mean serum creatinine was 288.1±151.5 µmol/L (range 64-563) and mean proteinuria was 1.4±1.3 g/day. Two patients (15.4%) had hypercalcemia at the time of kidney biopsy and only one (7.7%) had elevated serum angiotensin-converting enzyme, all from sarcoidosis group, chitotriosidase was elevated in 8 cases (61.5%). 7 patients (53.8%) had clinical and histological signs of

sarcoidosis and 6 patients were classified as TINU (46.2%). Observed extra-renal manifestations were pulmonary-46.2%, ocular-46.2%, central nervous system-7.7% and ovarial-7.7%. All patients were treated with corticosteroids, two (15.4%) received mycofenolate mofetil as well. Out of 13 patients, 9 had improved kidney function 6 months' post treatment with average decrease in creatinine $41.1 \pm 26.8\%$, proteinuria dropped in 6 patients. Only one patient needed dialysis at the time of diagnosis and stayed dialysis-dependent afterwards.

Conclusion: Renal sarcoidosis and TINU are rare, but important cause of kidney injury with a favourable long-term prognosis if properly diagnosed and timely treated.

CISTATIN C IN ARTERIJSKA TOGOST PRI BOLNIKI BREZ KRONIČNE LEDVIČNE BOLEZNI

CYSTATIN C AND ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITHOUT CHRONIC KIDNEY DISEASE

Nejc Piko^{1,2}, ***Tadej Petreski***^{1,4}, ***Franjo Najš***³, ***Robert Ekart***^{2,4}, ***Radovan Hojs***^{1,4}, ***Sebastjan Bevc***^{1,4}

1 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

2 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

3 Oddelek za kardiologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

4 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

Uvod: Cistatin C (cysC) nastaja v vseh celicah z jedrom s konstantno hitrostjo in se prosto filtrira v glomerulih. Njegova serumska koncentracija je neodvisna od mišične mase, prehrane, spola ali starosti. CysC je neodvisen napovednik tveganja za srčno-žilne dogodke ne glede na ledvično delovanje. Togost arterij je neposredno povezana z aterosklerozo in srčno-žilno ogroženostjo. Pri bolnikih s KLB je cysC dokazano povezan s povečano arterijsko togostjo. Namen raziskave je bil poiskati morebitne povezave med parametri arterijske togosti in cysC pri bolnikih brez KLB.

Metode dela: V raziskavo smo vključili 111 bolnikov, ki so bili med 1. 1. 2018 in 1. 1. 2020 hospitalizirani na Oddelku za kardiologijo in angiologijo v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor zaradi elektivne invazivne srčne diagnostike. Zajeli smo osnovne demografske in laboratorijske podatke. Za oceno stopnje glomerulne filtracije (oGF) smo uporabili CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology) kreatininsko enačbo. Izključitveni kriteriji so bili oGF≤60 ml/min/1,73m² oziroma predhodno znana KLB, aktivni malignom, bolezen ščitnice ali terapija s kortikosteroidi. Arterijsko togost smo izmerili z aplanacijsko tonometrijo (Sphygmocor®, Australia). Statistično analizo smo izvedli s programom SPSS®, verzija 22.

Rezultati: Povprečna starost bolnikov je bila 64,3±9,4 let, večina je bila moških (65,8%). Najpogostejši pridruženi bolezen sta bili arterijska hipertenzija (AH) (n=64; 57,7%) in sladkorna bolezen (SB) (n=22; 19,8%). Povprečna vrednost kreatinina je bila 77,7±13,8 μmol/L (razpon 49-108 μmol/L), oGF 81,3±9,4 ml/min/1,73m² (razpon 62-90 ml/min/1,73m²), cysC 0,94±0,18 mg/L (razpon 0,67-1.63 mg/L). Povprečna hitrost karotido-femoralnega pulznega vala (angl. carotid-femoral pulse wave velocity; cfPWV) je bila 10,1±2,4 m/s (razpon 6,2-16,8 m/s), povprečje razmerja subendokardialne viabilnosti (angl. subendocardial viability ratio; SEVR) pa 165,7±36,1% (razpon 92-299%). Ugotovljena je bila statistično pomembna povezava med cysC in cfPWV (r=0,472, p<0,001) ter med cysC in SEVR (r=-0,316, p<0,001). Multipla regresijska analiza med parametri arterijske togosti in cysC, starostjo, spolom, AH, SB, hiperlipidemijo ter oGF, je potrdila statistično pomembno in neodvisno povezavo med cysC in cfPWV (β=0,220, p=0,038) ter cysC in SEVR (β=-0,278, p=0,017).

Zaključek: Povišan cysC označuje povečano arterijsko togost in večjo ogroženost za srčno-žilne dogodke tudi pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem ocenjenim po CKD-EPI kreatininski enačbi.

UPORABNOST MORFOLOGIJE ERITROCITOV V SEČU ZA NAPOVED PROLIFERATIVNE GLOMERULNE LEDVIČNE BOLEZNI

THE PREDICTIVE VALUE OF URINARY ERYTHROCYTE MORPHOLOGY FOR
PROLIFERATIVE GLOMERULAR KIDNEY DISEASE

***Nuša Avguštin Rotar¹, Alexander Jerman¹, Andrej Škoberne¹, Špela Borštnar¹,
Jelka Lindič¹***

*1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000
Ljubljana*

Uvod: Glomerulno eritrociturijo (GE) povezujemo s proliferativnim vzorcem ledvičnih bolezní. Enotnega merila za GE ni. Na naši kohorti smo preverili skladnost merila za GE skupine profesorja Fogazzija iz Milana: $\geq 40\%$ dizmorfnih eritrocitov (DizEri) ali $\geq 5\%$ akantocitov (Akc) ali vsaj en eritrocitni cilindar (EriCil).

Metode: Retrospektivno smo analizirali podatke bolnikov z eritrociturijo in histološko opredeljeno ledvično boleznijo leta 2015 in 2016. Razdelili smo jih v skupino s proliferativno (ANCA vezani, membranoproliferativni, IgA, postinfekcijski, C3, fibrilarni glomerulonefritis, bolezen tanke glomerulne bazalne membrane in Alportov sindrom), in združeno skupino z neproliferativno glomerulno ter žilno in tubulointersticijsko okvaro (fokalna segmentna glomeruloskleroza, IgM nefropatija, hipertenzivna in diabetična nefropatija, amiloidoza, intersticijski nefritis, akutna tubulna okvara, membranski GN in bolezen z minimalnimi glomerulnimi spremembami). Opravili smo osnovno analizo seča s tesnim lističem, štetje eritrocitov po metodi Stansfeld-Webb (SW) (106/l) in pregled seča v Raziskovalnem in kliničnem urinskem laboratoriju Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani (RIKUL). Uporabili smo metode deskriptivne statistike. Občutljivost in natančnost merila smo opredelili z uporabo krivulj ROC. Pražne vrednosti smo določili z Youdenovim indeksom.

Rezultati: Vključili smo 90 bolnikov (33% žensk), s srednjo starostjo 63 (IQR 51;70) let. Med skupino z neproliferativnim (24 bolnikov) in tisto s proliferativnim vzorcem (66 bolnikov) se srednji vrednosti levkociturije po SW nista razlikovali (2.0 proti 2.5). Proteinurija je bila višja pri neproliferativnih (6.0 proti 2.8 g/dan) in eritrociturija po SW pri proliferativnih vzorcih (32 (IQR 19, 65) proti 167 (49, 365)). Prag za opredelitev GE je bil $>43\%$ DizEri (senzitivnost 0.722, specifičnost 0,818) in $>2\%$ Akc (sen. 0.717, spec. 0.609), medtem, ko nismo ugotovili pomembne razlike v pogostosti EriCil. Na proliferativno ledvično bolezen sta kazali še število DizEri/polje velike povečave (PVP) >6.7 (sen. 0.741, spec. 0.909) in absolutno število DizEri izračunano iz eritrocitov po SW (Eritrociti SW \times %DizEri) >18.4 (sen. 0.851, spec. 0.842).

Zaključek: Skladno z Milanskimi merili za GE je $>43\%$ DizEri napovedovalo proliferativno ledvično bolezen. Pri $>2\%$ Act v seču lahko z enako senzitivnostjo, a nižjo specifičnostjo, napovemo GE. Skupini je pomembno ločevalo absolutno število DizEri/PVP in število DizEri izračunano iz eritrocitov po SW, zato bi bilo smiselno obe preiskavi preveriti pri rutinskem delu.

POVEZAVA MED PLJUČNIMI KOMETI IN RAZMERJEM SUBENDOKARDIALNE VIABILNOSTI PRI BOLNIKI NA PERITONEALNI DIALIZI

ASSOCIATION BETWEEN LUNG COMETS AND SUBENDOCARDIAL VIABILITY RATIO IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Robert Ekart^{1,2}, Lucijan Lučič Šrajer², Katharina Marko², Nina Vodošek Hojs³, Sebastjan Bevc^{2,3}, Nejc Piko^{1,2}, Radovan Hojs^{2,3}

1 UKC Maribor, Clinic for Internal Medicine, Department of Dialysis, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, Slovenia

2 Medical Faculty, University of Maribor, Taborska ul. 8, 2000 Maribor, Slovenia

3 UKC Maribor, Clinic for Internal Medicine, Department of Nephrology, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, Slovenia

Background: Pulmonary congestion is a direct result of either general overhydration or cardiac dysfunction. Lung ultrasonography (US) with lung B-lines (lung comets) can be used to assess extravascular lung water in patients with end-stage renal disease on hemodialysis and peritoneal dialysis (PD). Subendocardial viability ratio (SEVR) is a parameter of pulse wave analysis that represents non-invasive measurement of coronary perfusion and is related to the work of the heart and oxygen consumption. Our aim was to assess the association between lung comets and SEVR in PD patients.

Methods: We conducted an observational study on 21 PD patients in a single dialysis center. Extravascular lung water was quantified by the number of lung comets using a US portable device (VScan, General Electrics Corporate). Scanning of the anterior and lateral thorax was performed on both sides of the thorax from the second to the fourth (on the right side to the fifth) intercostal space at the parasternal to mid-axillary lines. Lung comets were recorded in each intercostal space and defined as a hyperechoic, coherent US bundles at a narrow base extending from the transducer to the screen border. The sum of the lung comets gives a score that reflects the extent of water accumulation in the lungs. The SEVR was determined non-invasively by radial applanation tonometry (SphygmoCor, Atcor, Sydney, Australia).

Results: Mean age of the patients was 53 ± 10 years, the mean PD vintage 31 (10-167) months, 67% were men. The mean number of lung comets was 13 (range 0-71) and the mean SEVR $155 \pm 43\%$. We found a statistically significant negative correlation between the number of lung comets and SEVR ($r = -0.489$; $P = 0.025$). Multiple regression analysis with lung comets as dependent variable and SEVR and age as independent variables showed a statistically significant association between the SEVR and the number of lung comets ($\beta = -0.491$, $p = 0.027$).

Conclusions: A higher number of lung comets is associated with a lower SEVR in PD patients.

PRIMERJAVA PLAZMAFEREZE IN INZULINA PRI NEHUDEM AKUTNEM HIPERTRIGLICERIDEMIČNEM PANKREATITISU - RANDOMIZIRANA RAZISKAVA

COMPARISON OF PLASMA EXCHANGE AND INSULIN IN NON-SEVERE ACUTE HYPERTRIGLYCERIDEMIC PANCREATITIS - A RANDOMIZED STUDY

Jože Simonič¹, Samo Plut^{1,2}, Nejc Sever¹, Manfred Mervic¹, Milena Andonova³, Alexander Jerman³, Vanja Peršič^{2,3}, Barbara Vajdič-Trampuž³, Ana Župunski-Čede^{2,3}, Jakob Gubenšek^{2,3}

1 Department of Gastroenterology, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

3 Department of Nephrology, University Medical Center Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Background: Both insulin (INS) and plasma exchange (PE) are used in acute hypertriglyceridemic pancreatitis to reduce triglycerides, but have never been compared in a controlled study. We performed a randomized study (NCT02622854) to compare their effectiveness on reduction of triglycerides.

Methods: Patients with acute hypertriglyceridemic pancreatitis were screened and included if pancreatitis was not severe at presentation and triglycerides were between 10-40 mmol/l. Patients were randomized to either daily PE or INS infusion (either alone or in 5% dextrose in patients with normal blood glucose) until triglycerides fell below 10 mmol/l. The primary outcome was % reduction of triglycerides within 24h after admission and secondary outcomes were days needed for triglycerides to drop below 10 mmol/l, highest CRP and percentage of patients with severe course of pancreatitis.

Results: Between June 2016 and July 2020, 22 patients were enrolled (mean age 51+/-10 years and mean serum triglycerides 29+/- 9 mmol/l). There was a trend to a larger decrease in triglycerides within first 24 hours in the PE group (67+/-17% vs. 53+/-17% , p = 0.07), but the difference in the effectiveness of treatment was modest. Triglycerides fell below 10 mmol/l in a median (IQR) of 1 (1-2) days in PE group and in 2 (1-2) days in INS group (p = 0.25). Secondary outcomes regarding disease severity were also comparable between the groups: the highest CRP (229 vs. 211 mg/L, p = 0.69) and severe course of pancreatitis (2/11 cases in both groups, p = 1.0). Regarding complications of treatment, there was one mild hypoglycemia in INS group and one allergic reaction during PE in PE group. Survival was 100% in both groups.

Conclusions: In this small randomized study of patients with hypertriglyceridemic pancreatitis, there was only a trend to a larger decrease in triglycerides within the first 24 hours in the PE group as compared to INS treatment, with modest between group difference. The clinical course of pancreatitis was comparable, although the study was not powered to detect such differences. The results of this study do not support the universal use of PE in patients with hypertriglyceridemic pancreatitis.

VPLIV FUNKCIONALNE VADBE IN VADBENEGA SVETOVANJA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI

KINESIOLOGIST-GUIDED FUNCTIONAL EXERCISE IN ADDITION TO INTRADIALYTIC CYCLING PROGRAM IN END-STAGE KIDNEY DISEASE PATIENTS

Špela Bogataj^{1,3}, Jernej Pajek^{1,2}, Jadranka Buturović Ponikvar^{1,2}, Vedran Hadžić³, Maja Pajek³

1 University Medical Centre, Department of Nephrology, Zaloška 2, Ljubljana, Slovenia

2 University of Ljubljana, Faculty of Medicine, Korytkova 2, Ljubljana, Slovenia

3 University of Ljubljana, Faculty of Sport, Gortanova 22, Ljubljana, Slovenia

Background: Intradialytic cycling is a widely used workout mode for hemodialysis patients, whereas the added benefit of other exercise modalities remains unknown. This is the first randomized controlled trial on the effects and sustainability of the functional training and exercise counseling in addition to standard intradialytic cycling program.

Methods: Forty patients were randomly assigned to a kinesiologist-guided functional training in addition to intradialytic cycling (n = 20, experimental group) or intradialytic cycling only (n = 20, control group). The experimental group attended a guided functional exercise and exercise counseling session before dialysis procedures in the first 8-week induction phase (3 days a week). In the second 8-week maintenance phase, the experimental group performed functional training at home on non-dialysis days. Both groups attended intradialytic cycling sessions over 16 weeks (both study phases; 3 days a week). The primary study endpoint was 10-repetition-sit-to-stand test time. The secondary study endpoints were a 6-min walk test, handgrip strength test, sit-and-reach test, Stork balance stand test, and back scratch test.

Results: In the 10-repetition-sit-to-stand test at 8 weeks, the experimental group improved significantly better than controls (-4.5 ± 1.9 s, 95% CI -8.4 to -0.7; $p=0.021$), which was maintained at week 16 (-4.7 ± 2.1 s, 95% CI -9.0 to -0.3; $p=0.037$). At week 8, the experimental group significantly outperformed controls at handgrip strength for 3.7 ± 1.2 kg (95% CI 1.3 to 6.2; $p=0.004$), sit-and-reach lower body flexibility test for 5.8 ± 1.4 cm (95% CI 2.9 to 8.6; $p<0.001$), Stork balance test for 0.7 ± 0.2 s (95% CI 0.4 to 1.1; $p<0.001$), and back scratch upper body flexibility test for 5.8 ± 1.8 cm (95% CI 2.2 to 9.5; $p=0.003$). At week 16, superior results of the experimental group remained preserved for handgrip strength, balance, and back scratch tests ($p<0.05$).

Conclusions: Functional training on top of intradialytic cycling resulted in significant improvement in physical performance. Compared to intradialytic cycling alone, it resulted in significant and clinically meaningful improvements in lower extremity strength, balance, handgrip strength, and flexibility. Most importantly, under a kinesiologist's guidance, patients successfully transferred mastered functional exercise routines to an unsupervised home environment.

Z ANTIKOAGULANTNIM ZDRAVLJENJEM POVEZANA NEFROPATIJA: PRIKAZI SLOVENSКИH PRIMEROV IN PREGLED SVETOVNE LITERATURE

ANTICOAGULANT-RELATED NEPHROPATHY: PRESENTATION OF SLOVENIAN CASES AND LITERATURE REVIEW

Tanja Belčič Mikič¹, Nika Kojc², Maja Frelj², Andreja Aleš-Rigler¹, Nuša Avguštin Rotar¹, Špela Borštnar¹, Robert Ekart³, Damjan Kovač¹, Jelka Lindič¹, Andrej Škoberne¹, Rok Vrevc¹, Željka Večerić-Haler¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Slovenija

2 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

3 Klinika za interno medicino-Oddelek za dializo, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Uvod: Z antikoagulantnim zdravljenjem povezana nefropatija (AKZ nefropatija) je oblika akutne ledvične okvare, ki se pojavlja večinoma pri bolnikih s predhodno neprepoznano glomerulno boleznijo. Pojavlja se tako pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, kot tudi pri bolnikih, ki prejemajo direktne oralne antikoagulate.

Metode: V našem prispevku smo zbrali primere slovenskih bolnikov s patohistološko dokazano AKZ nefropatijo. V svetovni literaturi (PubMed) smo poiskali primere bolnikov z nefropatijo v povezavi z vsemi oblikami antikoagulantnega in antiagregacijskega zdravljenja, in sicer od obdobja prve omembe bolezni v letu 2008 do 2020.

Rezultati: V Sloveniji smo do leta 2020 AKZ nefropatijo ugotovili pri 12 bolnikih, od tega je imelo 8 bolnikov predozirano antikoagulantno terapijo. Pri vseh bolnikih smo ugotavljali sočasno prisotno intrinzično ledvično bolezen. Kar pri 11 bolnikih je šlo za IgA nefropatijo, ki je bila glede na Oxfordsko klasifikacijo pri večini (n=10) blaga. Pri enem bolniku pa smo ugotavljali napredovalo glomerulosklerozo. Večino bolnikov z AKZ nefropatijo in pridruženo IgA nefropatijo (n=9) smo zdravili s kortikosteroidi, kar je poleg podpornega zdravljenja in ukinitve antikoagulantnega zdravila privedlo do dodatnega izboljšanja ledvične funkcije. V svetovni literaturi smo zasledili 36 publikacij (posamezni primeri in serije primerov) bolnikov z AKZ nefropatijo. Poleg za bolezen tipičnih histoloških sprememb (predvsem akutna tubulna okvara in obturantni eritrocitni tubulni čepi) je bil pri večini bolnikov ugotovljena sočasna IgA nefropatija ali so bili navzoči mezangijski depoziti IgA. Podobno kot v naši nacionalni seriji primerov, je bila patohistološka okvara, povezana s preobstoječo glomerulopatijo, blaga in nesorazmerna glede na stopnjo funkcijske ledvične okvare.

Zaključki: Antikoagulantno zdravljenje lahko pri bolnikih s predhodno ledvično okvaro privede do AKZ nefropatije. Poleg ukinitve antikoagulantnega zdravila in podpornega zdravljenja imajo na potek zdravljenja ugoden vpliv kortikosteroidi, ki so zaenkrat v svetovni literaturi navedeni v zgolj nekaj primerih. Najpomembnejši ukrep je še vedno ocena tveganja za nastanek AKZ pred uvedbo antikoagulanta, ki poleg opredelitve ledvične funkcije zahteva tudi osnovni pregled urina in opredelitev bolezenskih urinskih sprememb. Z namenom pravočasne prepoznavne poslabšanja ledvičnega delovanja in/ali predoziranja antikoagulantne terapije je treba bolnike s kronično ledvično boleznijo z eritrociturijo po uvedbi antikoagulantne terapije pogosteje spremljati.

KRATKE USTNE PREZENTACIJE IN POSTRI
SHORT ORAL PRESENTATIONS AND POSTERS

ZUNAJTELESNO ODSTRANJEVANJE BILIRUBINA PRI BOLNIKU Z BILIRUBINSKO ČEPNO NEFROPATIJO – PRIKAZ PRIMERA

EXTRACORPOREAL BILIRUBIN REMOVAL IN A PATIENT WITH BILE CAST NEPHROPATHY DUE TO EXTREME HYPERBILIRUBINEMIA – A CASE REPORT

Matej Zrimšek^{1,2}, Vanja Peršič^{1,2}, Barbara Vajdič Trampuž^{1,2}, Andrej Škoberne^{1,2}, Katja Novak^{2,3}, Jakob Gubenšek^{1,2}

1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

3 Department of Gastroenterology, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenia

Introduction: Although new studies suggest that mildly elevated bilirubin seem to have antioxidant and anti-inflammatory effects, high levels of bilirubin are considered to be toxic for the kidneys. A combination of direct toxicity from bile acids and bilirubin, obstructive physiology from casts and systemic hypoperfusion can cause bile cast nephropathy which is one of multiple etiologies of acute kidney injury (AKI) accompanying liver failure. Membrane plasma exchange (PE) is used in patients with liver failure, but adsorption with new adsorbents (Cytosorb®) can be used for the sole purpose of bilirubin removal.

Case: 19-year-old patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and concomitant Gilbert syndrome with unconjugated hyperbilirubinemia (baseline total bilirubin levels around 100 µmol/L) was admitted because of extreme conjugated hyperbilirubinemia (maximal bilirubin 1203 µmol/L) without liver failure and with AKI (creatinine 156 µmol/L). Abdominal and endoscopic ultrasound excluded biliary obstruction and liver biopsy showed signs of cholestatic hepatitis suggestive for drug-induced liver injury. Kidney biopsy showed acute tubular damage, probably caused by bilirubin casts. Therefore four CVVH treatments with an adsorbent Cytosorb® were performed to lower bilirubin levels. Bilirubin dropped by an average of 28% during 12h of Cytosorb® treatment, and 15-19% drop in bilirubin across the absorber was still observed after 12 and up to 24 hours of treatment in a single prolonged procedure. During a single PE a 43% decrease in bilirubin was achieved in a 3 hour procedure. Overall, an effective reduction of bilirubin and improvement of kidney function was achieved. Later on, a magnetic resonance cholangiopancreatography showed signs of possible choledocholithiasis without bile duct dilatation and a few pigmented stones were removed on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. No bilirubin adsorbing procedure was needed thereafter.

Conclusions: Extracorporeal removal of bilirubin was effective in improving AKI due to bile cast nephropathy secondary to extreme hyperbilirubinemia of multiple etiologies. A prolonged (up to 24h) effectiveness of Cytosorb® adsorbent for bilirubin adsorption was shown, and removal rates compared favorably to those of plasma exchange.

NAPOVEDNI DEJAVNIKI ZA 3-DNEVNO SMRTNOST BOLNIKOV S HUDIM SINDROMOM SISTEMSKEGA VNETNEGA ODZIVA (SIRS), ZDRAVLJENIH S CYTOSORBOM - IZKUŠNJE ENEGA CENTRA

PREDICTORS OF 3-DAY MORTALITY IN PATIENTS, TREATED WITH
CYTOSORB(R) ADSORBER FOR SEVERE SIRS – SINGLE CENTER
EXPERIENCE

Alexander Jerman¹, Vanja Peršič^{1,2}, Jakob Gubenšek^{1,2}

*1 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 7,
1000 Ljubljana, Slovenia*

2 Faculty of Medicine, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Introduction: CytoSorb is used to treat patients, supposed to have overwhelming proinflammatory response. There is controversy over clinical utility and benefits. In practice, some patients deteriorate quickly, others improve dramatically – it is difficult to judge the role of CytoSorb treatment. However, we believe that due to acute treatment setting, the benefit should be apparent in the early treatment period. We analyzed clinical parameters and laboratory data during treatment to determine possible predictors of short-term improvement and mortality.

Methods: We did a single-center retrospective analysis of patients, treated with CytoSorb membrane and concomitant renal replacement therapy. We reviewed hospital records of 118 patients and included in our analysis the subgroup of 67 patients with serum lactate level > 2.0 mmol/L and IL-6 level > 500 ng/L at the start of treatment; patients that died during the first CytoSorb treatment or within first 12h were excluded. We analyzed mean arterial pressure (MAP), vasoactive index score (VIS), serum lactate, pH, and IL-6 levels at the start and approx. 6 and 12h after CytoSorb commencement. We compared gathered data between survivors and non-survivors of the first 3 days using Wilcoxon test. We used univariate generalized linear model to assess the possible predictive value of changes in selected parameters within first 12 h of treatment (absolute changes in MAP, VIS and pH and relative changes in lactate and IL-6).

Results: Overall 3-day mortality was 24%. Non-survivors were worse in terms of majority of the observed parameters (lower MAP and pH, higher lactate and IL-6, but not VIS) after starting CytoSorb treatment (often at 6 h and consistently at 12 h). Of note, serum pH and lactate were significantly lower/higher already at the beginning of the treatment. Looking into changes in observed parameters within the first 12 h of treatment for prediction of 3-day mortality, only relative changes (reduction ratio) in lactate ($p = 0.01$) and IL-6 ($p = 0.05$) were significant predictors of mortality, while absolute changes in MAP, VIS and pH were not.

Conclusions: Relative changes in lactate and IL-6 during the first 12 h of CytoSorb treatment for severe SIRS were found to be predictive of short-term (3-day) mortality. This could potentially be used as a guide in clinical decision making to predict unfavorable prognosis despite ongoing treatment.

ŠIROKA KLINIČNA UPORABNOST ZUNAJTELESNEGA ZDRAVLJENJA S CYTOSORBOM®: IZKUŠNJE ENEGA CENTRA

WIDE CLINICAL UTILITY OF EXTRACORPOREAL THERAPY WITH CYTOSORB®: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Marija Malgaj Vrečko^{1,2}, Vanja Peršič^{1,2}, Alexander Jerman¹, Vladimir Premru¹, Barbara Vajdič Trampuž^{1,2}, Andreja Marn Pernat^{1,2}, Ana Župunski Čede^{1,2}, Bojan Knap^{1,2}, Milena Andonova^{1,2}, Jakob Gubenšek^{1,2}

1 Center for Acute and Complicated Dialysis, Department of Nephrology, University Medical Center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenia

Background: CytoSorb is an extracorporeal hemadsorption device, designed mainly to reduce the systemic cytokine burden in refractory septic and cardiogenic shock. CytoSorb adsorbs molecules between 5 and 60 kDa, which includes cytokines and a wide range of hydrophobic substances (myoglobin, bilirubin, some drugs...). Therefore, it is used in patients with cytokine storm and also for other indications (liver failure, rhabdomyolysis, intoxications, ...). The aim of this analysis was to report our experience with CytoSorb treatment coupled with different renal replacement therapies (RRT) in a heterogenous group of patients.

Methods: We performed a retrospective analysis of 121 adult patients treated with CytoSorb in University Medical Center Ljubljana from January 2017 to October 2019. CytoSorb treatment was initiated either immediately (within 2 hours) in patients with fulminant sepsis, post-splenectomy, fulminant meningococemia, necrotizing fasciitis, toxic shock syndrome, or within 12 hours in patients with refractory septic shock, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) after cardiac arrest or acute pancreatitis and in other cases. In the majority of procedures, CytoSorb was used in combination with one of the forms of RRT: continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) or intermittent hemodialysis (IHD). CytoSorb was placed in the pre-filter position.

Results: Indications for CytoSorb therapy were as follows: septic shock (67.8%), SIRS after cardiac arrest (14.9%), SIRS after acute pancreatitis (5.8%) or hemorrhagic shock (4.1%), intoxication with amitriptyline or amlodipine (2.5%), hemophagocytic lymphohistiocytosis (1.6%), extreme hyperbilirubinemia (0.8%). In 2.5% of patients, more than one indication for CytoSorb therapy was present: one patient had SIRS after cardiac arrest and hemorrhagic shock with a need for removing ticagrelor; two patients had rhabdomyolysis and SIRS. In 90.9% of patients CytoSorb was coupled with IHD, in 8.3% with CVVHD and in 0.8% with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as a stand-alone therapy. 15.7% of all patients were treated with CytoSorb and IHD/CVVHD filter while also on ECMO. Regional citrate anticoagulation was used in all but one procedure, where heparin-free IHD was performed. No device-related adverse events were observed.

Conclusions: CytoSorb is a safe therapeutic option in a wide variety of clinical settings. However, its benefits are still to be proven in randomized clinical trials.

UGOTAVLJANJE ZOŽITVE ARTERIOVENSKE FISTULE S POMOČJO NEINVAZIVNIH MERITEV UČINKOVITOSTI HEMODIALIZNEGA ZDRAVLJENJA

EARLY DETECTION OF ARTERIOVENOUS FISTULA STENOSIS USING NON-INVASIVE MEASUREMENTS OF HEMODIALYSIS TREATMENT EFFICIENCY

Luka Varda¹, Sebastjan Bevc^{1,2}, Radovan Hojs^{1,2}, Benjamin Dvoršak^{1,2}, Robert Ekart^{1,3}

1 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

2 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

3 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

Namen raziskave: Nadzor nad arteriovensko (AV) fistulo z namenom odkrivanja hemodinamsko pomembne zožitve je ključnega pomena pri preprečevanju pojavnosti tromboze AV fistule. Namen naše raziskave je bil ugotoviti pomen meritev vrednosti Kt/V in drugih neinvazivnih parametrov med postopkom post-dilucijske hemodiafiltracije (HDF) pri zgodnjem odkrivanju zožitve AV fistule.

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike s končno ledvično odpovedjo na nadomestnem zdravljenju s HDF. 44 bolnikov z ultrazvočno dokazano zožitvijo AV fistule, opravljeno fistulografijo in perkutano transluminalno angioplastiko (PTA) (aktivna skupina) smo primerjali s 44 naključno izbranimi bolniki brez dokazane zožitve AV fistule in PTA (kontrolna skupina). Bolniki v aktivni in kontrolni skupini so bili primerljivi po spolu, starosti in času trajanju posameznega postopka HDF. Pri obeh skupinah smo analizirali podatke o Kt/V, volumnu nadomestne raztopine, pretoku krvi skozi krvno črpalko in vrednostih venskega pritiska v dializnem sistemu. Opazovalni čas obeh skupin je bil enak.

Rezultati: Vsi bolniki so bili zdravljeni z dializnimi aparati F5008, ki imajo možnost meritev vrednosti Kt/V. Vse vrednosti so bile zbrane med 2056 postopki HDF. V aktivni skupini bolnikov smo odkrili statistično pomembno nižje vrednosti Kt/V in volumna nadomestne raztopine vseh 8 tednov pred PTA. V aktivni skupini je v prvem ($p < 0,001$) in drugem ($p = 0,049$) tednu po PTA prišlo do pomembnega izboljšanja vrednosti Kt/V. Tretji in osmi teden po PTA nismo odkrili statistično pomembnega izboljšanja Kt/V ($p = 0,114$; $p = 0,058$). Bolniki v aktivni skupini so imeli statistično pomembno nižje vrednosti volumna nadomestne tekočine in pretokov skozi krvno črpalko skozi celotno obdobje opazovanja osmih tednov pred in po PTA. Vrednosti venskega pritiska v dializnem sistemu se med obema skupinama niso statistično razlikovale.

Zaključki: Rezultati naše raziskave so pokazali, da je pri bolnikih na nadomestnem zdravljenju s HDF merjenje vrednosti Kt/V med vsakim terapevtskim postopkom HDF uporabna, enostavna in hitra metoda za zgodnje odkrivanje hemodinamsko pomembnih zožitev AV fistule.

SERUMSKA VREDNOST CINKA, GLEŽENJSKI INDEKSI IN SMRTNOST PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI

SERUM ZINC VALUES, ANKLE BRACHIAL INDEX AND MORTALITY OF HEMODIALYSIS PATIENTS

Maša Knehtl^{1,3}, Nejc Piko^{1,2}, Robert Ekart^{2,3}, Radovan Hojs^{1,3}, Sebastjan Bevc^{1,3}

1 Department of Nephrology, University Medical Center Maribor, Maribor, Slovenia

2 Department of Dialysis, University Medical Center Maribor, Maribor, Slovenia

3 Faculty of medicine, University of Maribor, Maribor, Slovenia

Introduction: Changes in heavy metals may affect the atherosclerotic state of patients on maintenance hemodialysis (HD). The aim of our study was to determine relationship between serum Zinc (Zn) values, ankle brachial index (ABI) as non-invasive diagnostic marker for atherosclerosis and mortality in chronic HD patients.

Methods: 61 HD patients were enrolled (mean age 61.2 ± 13.8 years, ranged 30-85 years). The ABI was determined using an automated measuring device (ABPI MD, MESI®, Slovenia), based on oscillometric method. Serum Zn values were measured by standard laboratory methods. The patients were divided into two groups using the median value of Zn (14.1 $\mu\text{mol/l}$) as a cut-off and observed until their death or September 5th, 2020 (average time of observation 2.8 years). Comorbidities, such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, smoking and use of oral nutritional supplements (ONS) were recorded. Survival rates were analyzed using Kaplan-Meier survival curves and Cox regression model was used to assess the influence of Zn, ABI, AH, DM, smoking, dyslipidemia and ONS.

Results: Zn values ranged from 9.2 to 23.5 $\mu\text{mol/l}$ and ABI values ranged 0.8 to 1.4. The difference of ABI values between the groups was found ($p=0.036$). The patients with lower Zn values had lower ABI. Mean survival time of patients with higher Zn values was 985 ± 277 days and with lower Zn values 1055 ± 143 days. Six (19.4%) patients with lower Zn values and five (16.7%) patients with higher Zn values died. Surprisingly, Kaplan-Meier survival analysis showed higher risk of death for patients with higher Zn values in observed period, but statistically insignificant. Moreover, in Cox multivariable regression model we failed to find any predictor of all-cause mortality in our patients. However, we found that more than 40% of our patient used ONS continuously and independently from Zn values.

Conclusions: Our results showed that lower serum Zn levels are associated with lower ABI in HD patients, but we found no impact of Zn values on patient survival. We can assume that the survival of our patients is probably affected by the consumption of Zn-containing ONS. Therefore, further prospective research is needed to confirm our prediction.

ODSTRANJEVANJE MIOGLOBINA S THERANOVO, THERALITE IN CITOSORBOM PRI BOLNIKIH Z RABDOMIOLIZO

REMOVAL OF MYOGLOBIN WITH THERANOVA, THERALITE AND CYTOSORB IN PATIENTS WITH RHABDOMYOLYSIS

***Milena Andonova**^{1,2}, **Alexander Jerman**¹, **Jakob Gubenšek**¹, **Vanja Peršič**¹,
Vladimir Premru¹*

1 Center for Acute and Complicated Dialysis, Department of Nephrology, University Medical Center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenia

Background: Severe rhabdomyolysis can occur due to injury/ischemia or other causes and can result in several potentially life-threatening complications, of which acute kidney injury (AKI) is one of the most important. We describe the use of medium cut-off Theranova membrane and Cytosorb adsorber as novel approaches for extracorporeal elimination of myoglobin in rhabdomyolysis-associated AKI and compare it to the standard, high cut-off Theralite membrane.

Methods: In this single-center retrospective study we examined patient records from April 2018 to August 2020 and included patients with AKI and severely increased myoglobin (>20.000 ug/L), who underwent one of the observed treatments. Basic epidemiologic data, type of the procedure used (Theralite, Theranova, Cytosorb), treatment time, serum myoglobin, albumin and creatinine were recorded at the start and the end of each procedure and reduction ratios (RR) were calculated. If laboratory data was not available or the quality was poor (e.g. the specimens were drawn too early or too late), the patients were excluded from analysis. Group-wise comparison was made with Welch one-way ANOVA and Kruskal-Wallis rank sum test for normally and non-normally distributed parameters, respectively.

Results: Fifteen patients were included (mean age of 60 years, 2 females and 13 males) and underwent 35 dialysis procedures (14 with Theralite membrane, 13 with Theranova membrane, and 8 with Cytosorb). Treatment duration was 10.8 h for Cytosorb, 8.3 h for Theralite and 4.6 h for Theranova (all significant differences). Pre-treatment serum levels of myoglobin and albumin were similar between the groups. Reduction ratios for myoglobin, as well as albumin and creatinine were comparable for all treatment modalities (RR for myoglobin 0.26, 0.19 and 0.55 for Cytosorb, Theralite and Theranova, respectively). With routine albumin substitution in Theralite group only, the decrease in albumin was small and comparable between the groups.

Conclusions: As a novel approach, the Theranova membrane allows for a rapid and efficient removal of myoglobin from the circulation compared to the longer duration of the Theralite and Cytosorb procedures. Neither Cytosorb nor Theranova require albumin substitution. In light of the pathogenic role in AKI, reducing exposure of the kidneys to myoglobin may improve renal recovery and patient outcome.

TELESNA AKTIVNOST IN KAKOVOST ŽIVLJENJA PRI HEMODIALIZNIH BOLNIKI

PHYSICAL ACTIVITY AND QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Tjaša Filipčič¹, Špela Bogataj^{2,3}, Jernej Pajek^{2,4}, Maja Pajek³

1 Faculty of Education, University of Ljubljana, Kardeljeva ploščad 16, Ljubljana, Slovenia

2 University Medical Centre Ljubljana, Department of Nephrology, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenia

3 Faculty of Sport, University of Ljubljana, Gortanova ulica 22, Ljubljana, Slovenia

4 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Korytkova ulica 2, Ljubljana, Slovenia

Background: Hemodialysis (HD) patients have lower functional abilities compared to healthy people and this is associated with lower physical activity in everyday life. This may affect their quality of life, but research on this topic is limited. Therefore, the present study aimed to determine the relationship between habitual physical activity and quality of life in HD patients.

Methods: Ninety-three HD patients and 140 healthy controls participated in the study. Quality of life was assessed using a 36 item medical outcomes study short-form health survey (SF-36). Human Activity Profile (HAP) questionnaire was used to assess habitual physical activity. The adjusted activity score (AAS) from HAP, age, gender, fat tissue index (FTI), lean tissue index (LTI) and Davies comorbidity score were analysed as possible predictors of the Physical Component Summary (PCS) of the SF-36 questionnaire. Three sequential linear models were used to model the PCS for HD patients and healthy subjects separately. In the first model (Model 1), PCS was regressed by gender and age, in the second model (Model 2) the LTI, FTI and Davies comorbidity scores were added. The full model (Model 3) also included AAS.

Results: After controlling for age and gender (ModelHD 1: $p=0.056$), LTI, FTI and Davies comorbidity score effects (ModelHD 2: $p=0.181$), the HAP AAS score accounted for 32% of the variation in PCS of HD patients (ModelHD 3: $p<0.001$). Consequently, the PCS of HD patients would be increased for a 0.431 point, if the AAS increases for one point. However, in healthy controls, AAS had a lower impact on PCS than in the HD sample ($B=0.359$ vs. 0.431), while the corresponding effects of age and gender (ModelH 1: $p<0.001$), LTI, FTI and Davies comorbidity score (ModelH 2: $p<0.001$) were adjusted for. The proportion of variation in PCS attributed to HAP AAS was 14.9% (ModelH 3: $p<0.001$).

Conclusion: The current study results showed that physical activity in everyday life as measured by HAP questionnaire is associated to a higher degree with the quality of life of HD patients than in healthy subjects. Routine physical activity programs are therefore highly justified and the nephrology community should play a leading role in this effort.

NIZKA STOPNJA PONOVIH ŽILNIH DOGODKOV PO UPORABI STENT-GRAFTA PRI REZISTENTNIH IN PONAVLJAJOČIH SE ZOŽITVAH NA IZTOČNEM TRAKTU ARTEIOVENSKE FISTULE

LOW RESTENOSIS RATE WHEN USING STENT-GRAFTS FOR RESISTANT AND REPEATED OUTFLOW STENOSIS IN ARTERIOVENOUS FISTULA

Tjaša Furlan¹, Boštjan Leskovar¹

1 Interni oddelek, Splošna bolnišnica Trbovlje, Rudarska cesta 9, Trbovlje, Slovenija

Uvod: Zožitev arkusnega dela cefalične vene je razmeroma pogost zaplet arteriovenskih fistul (AVF) z le eno odtočno fistulno veno. Pogoste zožitve so tudi na mestu anastomoze PTFE grafta in nativne vene. Zožitve teh segmentov močno vplivajo na delovanje AVF in na aktivnosti za zagotovitev trajnejšega delovanja AVF ter preprečitev tromboze AVF ali otekanja roke in pogosto zahtevajo večkratne znotrajžilne posege. Stent-grafti so s tkanino prevlečene žilne opornice, ki nakazujejo lastnost zmanjšanja hiperplazije endotela in nižjo stopnjo ponovnih zožitev kot navadne žilne opornice.

Metode: Med oktobrom 2017 in majem 2020 smo pri hemodializnih bolnikih s ponavljajočimi zožitvami AVF opravili diaskopsko ali ultrazvočno vodeno perkutano angioplastiko z vstavitvijo stent-grafta. Primerjali smo število posegov na AVF pred in po vstavitvi stent-grafta (dvosmerni T-test) ter ocenili predviden čas do prvega posega v področju stent-grafta (Kaplan-Meier).

Rezultati: Vključili smo 12 hemodializnih bolnikov, ki so imeli hemodinamsko pomembno ponavljajočo zožitev AVF (77 % bolnikov z zožitvijo arkusnega dela cefalične vene in 23 % bolnikov z zožitvijo venske anastomoze PTFE grafta). Vsi posegi so potekali brez posebnosti, zgodnjih ali poznih po-operativnih zapletov nismo opazili. Po vstavitvi stent-grafta smo ugotavljali pomembno nižje število posegov na zoženem področju (letno število posegov na AVF pred vstavitvijo stent-grafta: $1,4 \pm 0,8$, letno število posegov na AVF po vstavitvi stent-grafta: $0,08 \pm 0,28$; $p=0,000$). V povprečnem opazovalnem obdobju $17,6 \pm 9,9$ mesecev po vstavitvi stent-grafta smo opazovali le 1 akutni dogodek (zožitev, tromboza ali oteklina roke). Pričakovano delovanje AVF brez dodatnega posega po vstavitvi stent-grafta je bilo $31,8 \pm 2,1$ mesecev.

Zaključek: Zožitev arkusnega dela cefalične vene in venske anastomoze s PTFE graftom pogosto zahteva ponovne znotrajžilne posege z/brez trombendarteriektomije. Naši rezultati nakazujejo, da lahko z uporabo stent-graftov na omenjenih lokacijah pomembno vplivamo na podaljšanje časa od posega do ponovne intervencije. Čas do ponovne intervencije in posledično primarna ter sekundarna prehodnost, je v naši skupini opazovanih bolnikov, ob uporabi stent-grafta, pomembno daljši kot ga opisujejo avtorji v objavljenih člankih po opravljenem znotrajžilnem zdravljenju brez uporabe stent-graftov.

NAŠE IZKUŠNJE Z ŽILNIMI PRISTOPI IZJEMNO DOLGOLETNIH HEMODIALIZNIH BOLNIKOV – TRIJE PRIMERI

OUR EXPERIENCE WITH VASCULAR ACCESSSES OF EXTREMELY LONG-TERM HEMODIALYSIS SURVIVORS - A SERIES OF THREE CASES

Marija Malgaj Vrečko^{1,2}, Rafael Ponikvar^{1,2}, Jakob Gubenšek^{1,2}, Barbara Vajdič Trampuž^{1,2}, Vanja Peršič^{1,2}, Milena Andonova^{1,2}, Bojan Medved^{1,2}, Matej Zrimšek^{1,2}, Jadranka Buturović Ponikvar^{1,2}

1 Center for Acute and Complicated Dialysis, Department of Nephrology, University Medical Center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenia

Background: Reliable vascular access plays a central role in long-term survival of patients on chronic hemodialysis. We present our experience with vascular accesses of extremely long-term hemodialysis survivors.

Methods: Dialysis- and vascular access-related information was retrospectively collected from hospital charts of all patients on maintenance hemodialysis in University Medical Center Ljubljana being on hemodialysis for forty-two years or more.

Results: The first patient has been on hemodialysis for forty-seven years. In the past she had four arteriovenous fistulas (AVF) on both forearms and upper arms. The native radiocephalic AVF on the left forearm lasted for admiring thirty-five years and for many years she cannulated it herself. Her last AVF thrombosed in 2015 and since then she has been dialyzed through two single-lumen non-tunneled central venous catheters (CVCs) in her right jugular vein. She has not suffered from any catheter-related bloodstream infections. The second patient has been on hemodialysis for forty-three years. He had two AVFs on the left upper arm and a radiocephalic AVF on the right forearm, which thrombosed and was abandoned in 2014. Polytetrafluoroethylene (PTFE) stretch graft on the right upper arm was then created and to date he underwent seven successful thrombectomies. The third patient, who was on hemodialysis for forty-two years, died in April 2020 due to coronavirus disease 2019. He had nine AVFs on the forearm and upper arm regions on both sides and a PTFE stretch graft in the right femoral region, which was his last graft. Since an unsuccessful thrombectomy in 2009, one single-lumen non-tunneled precurved CVC in his left jugular vein (arterial line) and a peripheral vein (venous line) were used as a vascular access.

Conclusions: All presented patients had well-functioning AVFs for the vast majority of their time on hemodialysis. On the other hand, we have demonstrated that temporary CVCs could also be an optimal long-term vascular access, when the placement of an AVF is not feasible any more. Most importantly, all vascular access-related surgeries were performed by dedicated nephrologists in the local operating room in dialysis center, which enabled timely creation and state of the art vascular access care.

HEMOADSORPCIJA S CYTOSORBOM(R) PRI MAJHNIH OTROCIH - PRIKAZ TREH PRIMEROV

HEMOADSORPTION WITH CYTOSORB(R) IN SMALL CHILDREN – REPORT OF THREE CASES

Neva Bezeljak^{1,2}, Vanja Peršič^{1,2}, Darja Krevh Golubič³, Gorazd Mlakar³, Ivan Vidmar³, Milena Andonova^{1,2}, Alexander Jerman¹, Barbara Vajdič-Trampuž^{1,2}, Ana Župunski-Čede^{1,2}, Jakob Gubenšek^{1,2}

1 Centre for Acute and Complicated Dialysis, Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenija

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

3 Department of Pediatric Surgery and Intensive Care, University Medical Centre Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenija

Introduction: Cytosorb(R) is widely used for removal of inflammatory mediators and other endo- and exogenous molecules in adult population. We present our experience with CytoSorb(R) use in small children, treated in pediatric intensive care unit of University Medical Centre Ljubljana between 2018-2020.

Case reports: All children received hemoadsorption with CytoSorb(R) coupled with continuous venovenous hemodialysis (CVVHD, Prismaflex system, Gambro) in pre-filter (ST60 set, Gambro) position, after standard treatments for their underlying conditions had been insufficient. Extracorporeal circuit was prefilled with a 1:1 mixture of packed red blood cells and saline, with heparine added. Automated regional citrate anticoagulation was used, blood flow was 30-100 ml/min and dialysate flow 500 ml/h. The youngest child was 10 days old, 1.9 kg premature female with an acute liver failure due to gestational alloimmune liver disease. CVVHD was started for hyperammonia and CytoSorb(R) for hyperbilirubinemia. Normalization of ammonia and reduction of bilirubin was achieved, but treatment was discontinued after 6 hours due to uncontrollable sepsis and hemodynamic collapse. Because of irreversible multiorgan failure further treatment was withdrawn. The second child was 3 years old, 17 kg male with meningococcal sepsis. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) was started due to septic shock and Cytosorb with CVVHD was attached to the ECMO circuit. A significant decline of interleukine-6 (IL-6) was achieved without procedure-related side effect and the procedure was discontinued after 68 hours because of an improvement in patient's clinical status. The third child was 1 year old, 15 kg male with Wiskott-Aldrich syndrome, graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplant and Staphylococcus aureus sepsis. CVVHD was started due to hypervolemia and CytoSorb(R) was added after cytokine storm was diagnosed. IL-6 levels decreased significantly, but refractory hypotension persisted despite triple vasoactive support and the procedure was discontinued after 47 hours due to asystole.

Conclusions: Performing CytoSorb adsorption in small children is challenging, since large extracorporeal volume can contribute to hypotension at the time of connection or during the procedure. With skilled dialysis and intensivists teams, treatment with CytoSorb is feasible even in very small children. The overall outcome is relatively poor and related to severe underlying conditions.

HEMODIALIZA PRI ZASTRUPITVI S SALICILATI - PRIKAZ PRIMERA

HEMODIALYSIS FOR SALICYLATE INTOXICATION - CASE REPORT

Barbara Vajdič Trampuž¹, Ana Dovč¹, Damjan Grenc²

1 Klinično oddelek za nefrologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Center za klinično toksikologijo in farmakologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Uvod: Salicilati so učinkoviti analgetiki, antipiretiki in antiflogistiki. Najdemo jih v vsaki domači lekarni. V zadnjih letih so hude zastrupitve s salicilati postale redkejše. Predstavljam primer bolnika po namerni zaužitvi 45g acetilsalicilne kisline, ki smo ga zdravili s hemodializo.

Prikaz primera: 25 letni fant je večer pred pregledom na urgenci namerno zaužil 90 tablet Aspirina 500 mg. Eno uro po zaužitju tablet je občutil razbijanje srca, oblil ga je pot, postal je vrtoglav, opazil je piskanje v ušesih. Bilo mu je slabo, pojavila se je bolečina v epigastriju. Ob pregledu na urgenci (17 ur po zaužitju tablet), je navajal bolečino v epigastriju, slabost, slabši sluh, tinitus in vrtoglavico. Bil je orientiran, a vznemirjen, tremorozen, preznojen, tahipnoičen (30/min), tahikarden (120/min). Arterijski tlak je znašal 120/60, SpO₂ 98%. Laboratorijski izvidi so pokazali kombinacijo metabolne acidoze in respiracijske alkaloze (pH 7,46; pCO₂ 2,7 kPa, HCO₃ 14 mmol/L), povišan kreatinin 129 umol/L, povišan LDH 6,16 ukat/L, ostali izvidi so bili v mejah normalnega. Določena je bila koncentracija salicilatov, ki je bila 5,47 mmol/L (75,5 mg/dl). Vstavljena je bila nazogastrična sonda, prejel je 50g aktivnega oglja, pantoprazol 80 mg iv, bolnika so pričeli intenzivno hidrirati, alkalizirati. Po konzultaciji s toksikologom smo se odločili za dodatno zdravljenje s hemodializo. Vstavljena sta bila dva enolumenska dializna katetra (Medcomp 1L 20 cm in Medcomp 1L 15 cm) v desno femoralno veno. Opravljena je bila dializa (predpis dialize: citratna antikoagulacija, čas dialize 4h, dializator Fx 80, pretok krvi 280 ml/min, pretok dializne raztopine 500 ml/min, kalij v DR 4.0, Na v DR 140, bikarbonat v DR 30, kasneje znižan na 24 mmol/L). Gospod je bil tekom dialize hemodinamsko stabilen. Pulz se je tekom dialize znižal iz 122 na 100/min. Po zaključku hemodialize je bil pH 7.44, K 3,6, Na 139, bikarbonat 20, koncentracija salicilatov 2,33 mmol/L (32 mg/dl). Naslednje jutro je bil premeščen v Center za zastrupitve, kjer so beležili postopen upad koncentracije salicilatov, ledvična funkcija se je normalizirala, ponovne dialize ni več potreboval.

Zaključek: Večina hudih zastrupitev s salicilati je namernih. S hemodializo hitro in učinkovito znižamo serumsko koncentracijo salicilatov, hkrati pa popravimo pridružene elektrolitne in acidobazne nepravilnosti.

PREGLED VODENJA KOSTNO-MINERALNE BOLEZNI PRI DIALIZNIH BOLNIKI V IZVENBOLNIŠNIČNEM DIALIZNEM CENTRU NEFRODIAL NAKLO

THE OVERVIEW OF CKD MBD MANAGEMENT IN THE OUTPATIENT DIALYSIS CENTER NEFRODIAL NAKLO

Senka Černe¹, Boštjan Leskovar², Željka Večerić Haler³

1 Nefrodial Naklo, Center za dializo in nefrologijo, Kranjska cesta 18, 4202 Naklo, Slovenija

2 Splošna bolnišnica Trbovlje, Interni oddelek, Rudarska cesta 9, 1420 Trbovlje, Slovenija

3 Univerzitetni klinični center Ljubljana, KO za nefrologijo, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Background: The aim of the present study was to evaluate the management of CKD MBD and its outcomes in chronic hemodialysis (HD) patients in the outpatient dialysis center.

Methods: In this observational study 40 prevalent HD patients were included. All underwent ultrasound (US) examination of carotid arteries and heart with evaluation of calcination in common carotid artery, carotid bulb, internal carotid artery and mitral valve. Age, HD vintage, cumulative weekly dosage of phosphate binders, active vitamin D analogs, cinacalcet and biochemical parameters (Ca, P, PTH, AP, Cax P) were collected from the month of US examination in year 2014 until the end of 2019.

Results: During the observational period of 72 months we analyzed data of 24 (60%) males and 16 (40%) females, with mean age of $69,72 \pm 11,8$ years and mean hemodialysis vintage $10,35 \pm 5,4$ years. The average PTH was $293,6 \pm 174,4$ ng/l, CaxP product $3,37 \pm 0,66$ mmol/l² and level of 25 dihydroxycholecalciferol $21,2 \pm 11,6$ nmol/l. Vascular calcifications were detected in 39 patients (72.5%) and mitral calcifications in 25 (62.5%) patients. Overall 21 patients (52.5%) died, among them 12 deaths were attributed to cardiovascular reason. After a median follow-up of 72 months, the risk ratio for death in the group with mitral calcifications was 4.03; 95% confidence interval 3.2 to 4.8.; ($p=0.04$), the risk rate for death in the group with vascular calcifications was not statistically significant ($p=0.64$). Average cumulative weekly dosage of CaCO₃ was $1,05 \pm 1,3$ gr and calcitriol $0,3 \pm 0,5$ mcg. Calcium containing therapy, cholecalciferol as well as calcitriol were not associated with the presence of vascular or mitral calcifications, however patients treated with paricalcitol tend to have less calcifications of carotid arteries and mitral valve. Longer HD vintage and age were independent risk factors for vascular calcifications. In the observed period the patients were on average hospitalized for 56 days (4,2 -times per year).

Conclusions: This overview of CKD MBD management in our center revealed that most of the patients have PTH and CaxP within the recommended range, however we observed low levels of 25 dihydroxycholecalciferol. Majority of patients have vascular and/or mitral calcifications not influenced with calcium containing therapy, albeit associated with the higher risk of death.

FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI IN ODSTRANJEVANJE IZBRANIH ANTIBIOTIKOV S CYTOSORB®-OM TER CRRT – PREGLED LITERATURE

PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND REMOVAL OF SELECTED ANTIBIOTICS WITH CYTOSORB® AND CRRT - A LITERATURE REVIEW

Sara Kenda¹, Jakob Gubenšek², Tomaž Vovk³

1 Splošna bolnišnica »dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ulica padlih borcev 13a, 5290 Šempeter pri Gorici, Slovenija

2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

3 Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Uvod: Odmerjanje zdravil pri kritično bolnih, ki se zaradi akutne odpovedi ledvic zdravijo s kontinuiranimi metodami dialize (angl. CRRT) ter s hemoadsorbicijo s CytoSorb®-om, je zahtevno. V prispevku predstavljamo povzetek podatkov iz literature glede odstranjevanja nekaterih pogosto uporabljenih antibiotikov.

Metode: Za izbrane antibiotike (piperacilin s tazobaktamom, vankomicin, cefepim, meropenem, amoksisicilin s klavulansko kislino in imipenem s cilastatinom) smo v podatkovni bazi PubMed in s pomočjo brskalnika Google preiskali vse rezultate s ključnimi besedami »antibiotik + CytoSorb®« ter »antibiotik + CRRT«. Po pregledu podatkov smo pripravili preglednico, v kateri podajamo osnovne farmakokinetične parametre posameznih antibiotikov ter dostopne podatke o tem, ali se posamezen antibiotik odstranjuje iz krvi.

Rezultati: In vitro študije dokazujejo, da se s CytoSorb®-om lahko odstranjujejo piperacilin s tazobaktamom, vankomicin in meropenem. Podobne podatke nam dajejo tudi in vivo študije in prikazi primerov, pri čemer so le-ti omejeni. Obseg vezave in potreba po nadomeščanju odmerka nista opredeljena pri nobenem izmed izbranih antibiotikov. Za vankomicin je ena izmed raziskav pokazala, da pri sočasnem zdravljenju s CytoSorb®-om lahko prihaja do subterapevtskih odmerkov ter da je obseg vezave na CytoSorb® pri uporabi kontinuirane infuzije manjši kot pri intermitentnem odmerjanju. Za vankomicin se sicer v klinični praksi uporablja terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij (TDM – angl. therapeutic drug monitoring). Podatkov v literaturi o odstranjevanju antibiotikov s kontinuiranimi metodami dialize je več, vendar avtorji svetujejo različne odmerke antibiotikov ter pri večini antibiotikov spremljanje plazemskih koncentracij, ki pa se v klinični praksi za večino antibiotikov ne izvaja. Pri piperacilinu s tazobaktamom in vankomicinu se pri določenih tipih dializ svetuje kontinuirana infuzija antibiotika, saj tako lažje in hitreje dosežemo želene plazemske koncentracije in farmakokinetične/farmakodinamične indekse učinkovitosti. Najmanj podatkov o odmerjanju pri kontinuiranih oblikah dialize najdemo za amoksisicilin s klavulansko kislino, ki se pri kritično bolnih sicer manj uporablja.

Zaključek: Pri odmerjanju antibiotikov kritično bolnim, ki se sočasno zdravijo s kontinuirano metodo dialize ali/in CytoSorb®-om si lahko pomagamo z literaturnimi podatki, vendar so le-ti omejeni. V prihodnje bi bilo smiselno dodatno raziskovanje na področju odmerjanja zdravil pri teh bolnikih ter izvajanje TDM-a za vse omenjene antibiotike.

ZANESLJIVOST SLOVENSKE RAZLIČICE INDEKSA DIALIZNIH SIMPTOMOV PRI BOLNIKIHZDRAVLJENIH S HEMODIALIZO

RELIABILITY OF THE SLOVENIAN VERSION OF THE DIALYSIS SYMPTOM INDEX IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Tjaša Herič¹, Špela Bogataj¹, Jernej Pajek^{1,2}

1 Ljubljana University Medical Centre, Department of Nephrology

2 University of Ljubljana, Faculty of Medicine

Introduction: Most patients with end-stage renal disease in Slovenia and worldwide are treated with hemodialysis (HD). These patients suffer from physical and emotional symptoms of varying frequency and severity, and therefore their health-related quality of life (HRQOL) is much lower than that of the general population. However, in Slovenia, there is no reliable tool in Slovenian language for assessing symptoms of HD patients. Therefore, our aim was to translate and to determine the reliability of the Dialysis Symptom Index (DSI) questionnaire in the Slovenian HD population.

Materials & Methods: Fifty-six HD patients from Slovenia were included in the study (66.4 ± 11.0 years; 58.2% male gender). The DSI contains 30 items that target a specific physical or emotional symptom. The English version of the DSI was translated separately into Slovenian by three bilingual medical and nursing professionals. The reliability of the Slovenian version of the DSI was based on the internal consistency (the Cronbach alpha coefficient) and stability of the test-retest values (kappa values). The test-retest reliability of the index was performed after one week in order to assess the index's stability over time.

Results: The internal consistency reliability of the Slovenian DSI for HD patients, as assessed by Cronbach's α , ranged from 0.86 to 0.88 for physical and emotional subscales, respectively, and 0.92 for all 30 items combined. The item-total correlations were weaker for the seven items of constipation ($r = 0.11$), nausea ($r = 0.36$), vomiting ($r = 0.22$), numbness or tingling in feet ($r = 0.32$), swelling in legs ($r = 0.12$), headache ($r = 0.39$) and dry skin ($r = 0.36$), while the other 23 items had correlation coefficients of $r = 0.42$ - 0.72 . The Kappa statistics determined for each symptom appearing in the index for the test-retest ranged from 0.449 to 0.998. Fifteen items showed kappa values of ≥ 0.60 .

Conclusion: The results of the current study showed that the Slovenian version of the DSI is a reliable tool for assessing symptoms in the Slovenian HD population.

VKLJUČEVANJE IZVENBOLNIŠNIČNEGA DIALIZNEGA CENTRA V PALIATIVNO MREŽO OSKRBE BOLNIKOV V GORENJSKI REGIJI

INTEGRATION OF OUTPATIENT DIALYSIS CENTER INTO PALLIATIVE CARE NETWORK IN GORENJSKA REGION

Senka Černe¹, Mateja Lopuh²

1 Nefrodial Naklo, Center za dializo in nefrologijo, Kranjska cesta 18, 4202 Naklo, Slovenija

2 Splošna bolnišnica Jesenice, Center za interdisciplinarno zdravljenje bolečine in paliativno oskrbo, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice, Slovenija

S staranjem dializne populacije in porastom resnih komorbidnih stanj, ki zahtevajo celostno obravnavo dializnih bolnikov, se izvenbolnišnični dializni center v gorenjski regiji vse bolj vključuje v paliativno mrežo oskrbe bolnikov. Sodelovanje med mobilno paliativno enoto in izvenbolnišničnim dializnim centrom prikazujemo na primeru 66-letnega bolnika, akademskega slikarja, z razširjenim adenokarcinomom sigmoidnega kolona in z izčrpanimi možnostmi zdravljenja, ki so ga po odpustu iz regionalne bolnišnice napotili v izvenbolnišnični dializni center za nadaljevanje dializnega zdravljenja. V pogovoru z bolnikom smo se v luči upoštevanja njegovih vrednot soočili z odločitvijo, da si dializnega zdravljenja ne želi, saj mu jemlje preveč časa, ki bi ga sicer preživel s svojci. Novonastala ledvična okvara ni bila opredeljena, s CT prikazom trebuha je bila izključena obstrukcija. Ugotovili smo, da je bolnik anuričen in hipervolemičen, na UZ pregledu trebuha je bila vidna blaga dilatacija votlega sistema ledvice, ki med hospitalizacijo ni bila izražena. Ponudila se je možnost vstavitve nefrostome, kar bi gospodu omogočilo bivanje doma.

Povezali smo se z zdravnico iz mobilne paliativne enote, ki je prevzela oskrbo v domačem okolju. Gospod je bil hvaležen za tako odločitev in za upoštevanje njegove volje. Kljub povsem jasni paliativni situaciji smo izkoristili možnosti, ki jih ponuja napredek v medicinskem znanju za razrešitev obstrukcije in bolniku in njegovi družini omogočili kvaliteten čas v domačem okolju. Gospod je na ekipo naslovil ganljivo pismo, v katerem se je zahvalil za to, da je bil slišan.

Dani primer izpričuje potrebo po vzpostavitvi »paliativnega konzilija«, v katerem bi zdravnik iz paliativne enote povezal in vzpostavil komunikacijo med osebnim oziroma domskim zdravnikom, nefrologom v izvenbolnišničnem dializnem centru, bolnikom in njegovimi svojci pri oblikovanju individualnega načrta obravnave.

V zadnjih 5 letih smo s sodelovanjem paliativne službe pri 6 kroničnih dializnih bolnikih s spremljajočim paliativnim malignim obolenjem, hudim srčnim popuščanjem ali napredovalo demenco zmanjševali dializni program. Stalna strokovna povezava med nefrologom in paliativno ekipo je bolniku in svojcem bolnika nudila podporo in varnost, dializnemu osebju, ki je spričo večletnega zdravljenja dializnega bolnika tudi čustveno vpeto v proces odločanja, pa olajšalo odločitve.

PRIKAZ PRAKTIČNE OBRAVNAVE BOLNIKA S SUMOM NA COVID V IZVEBOLNIŠNIČNEM DIALIZNEM CENTRU

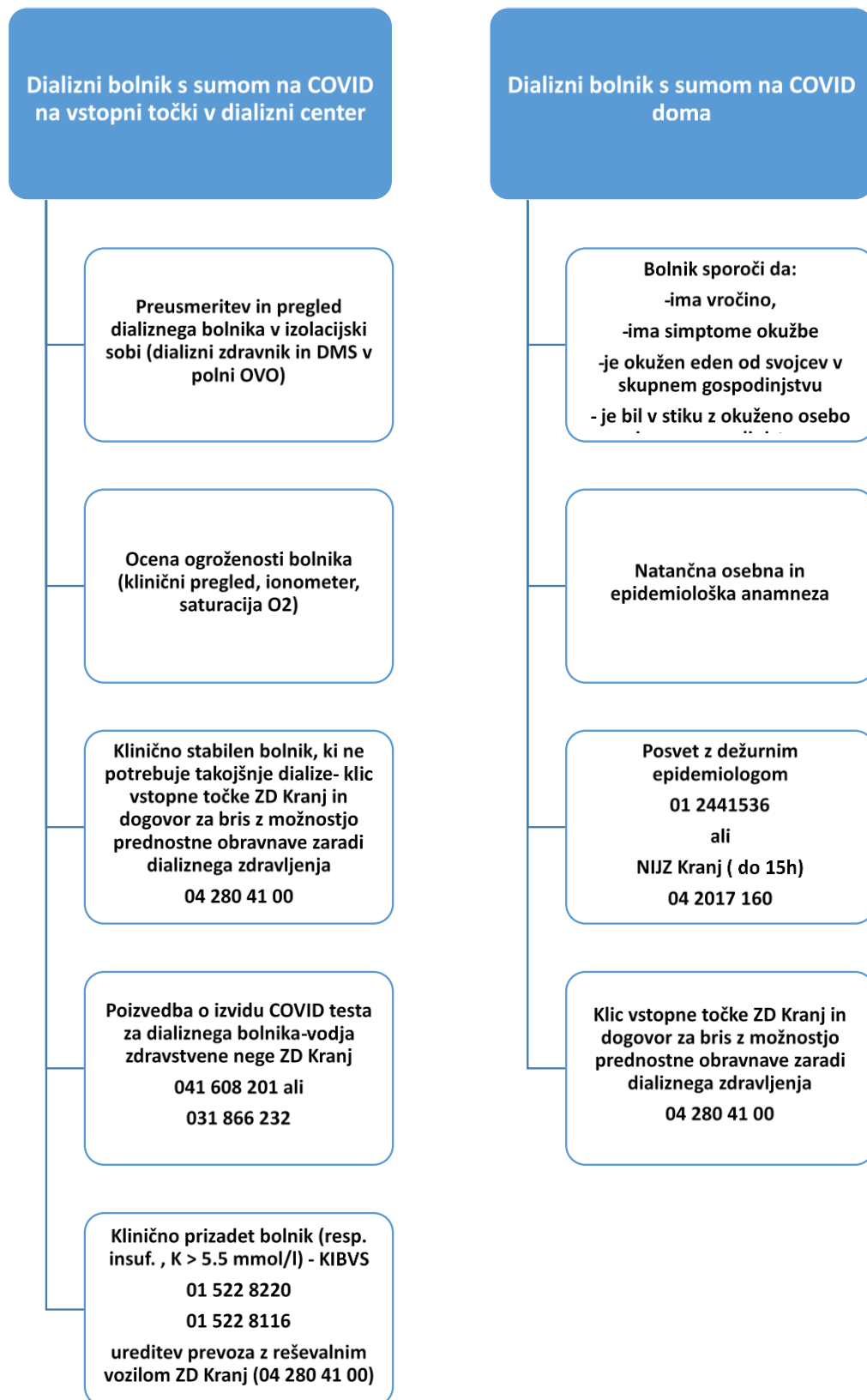
PRACTICAL APPROACH TO A DIALYSIS PATIENT WITH SUSPECTED COVID IN AN OUTPATIENT DIALYSIS CENTER

Senka Černe

Nefrodial Naklo, Center za dializo in nefrologijo, Kranjska cesta 18, 4202 Naklo

V obdobju priprave na epidemijo smo v izvenbolnišničnem dializnem centru Nefrodial Naklo glede na regionalne razmere pripravili algoritem obravnave dializnega bolnika s sumom na okužbo z virusom SARS-CoV-2 (Slika 1), ki obravnava dve poti z jasno napisanim sosledjem ukrepov. Ena pot prikazuje obravnavo bolnika s sumom na COVID po prihodu v center, druga pot pa navodila za primer klica od doma. Sledi praktični primer obravnave dializnega bolnika s sumom na COVID. 74 -letni dializni bolnik je bil ob prihodu v dializni center afebrilen, navajal je, da izkašlje bolj kot običajno, pred prihodom na dializo je vzel paracetamol. Pred tremi dnevi po dializi se je pojavila neobičajna utrujenost in produktiven kašelj, vendar brez vročine. Istočasno je zbolela žena z vročino in prehladnimi znaki. En teden pred tem je dopustoval na slovenski obali, v tem času je opravil dve počitniški dializi v dializnem centru SB Izola. Po zadnji dializi se je kljub slabemu počutju udeležil praznovanja rojstnega dne. Bolnika smo nemudoma preusmerili iz dializnega centra ven v izolacijsko sobo z ločenim vhodom, kjer sta dializna zdravnica in DMS v polni osebni varovalni opremi opravili triažo bolnika. Glede na klinično stanje (evpnoičen, sat.O2 98%, kalij 5 mmol/l) smo se z vstopno točko v ZD Kranj dogovorili za takojšen odvzem brisa. Bolnik se je na odvzem brisa odpeljal sam. Približno 8 ur po odvzemu smo izvedeli, da je bris pozitiven. Bolnik je bil že med zadnjo dializo v centru najverjetneje kužen, vendar je bil takrat asimptomatski. Evidentirali smo vse, ki so bili v zaščitenem stiku z bolnikom v času, ko se je dializiral in jih skladno z navodili epidemiologa obvestili in uredili odvzem brisa 7 dni po izpostavitvi. Bolnika smo po predhodnem dogovoru z infektologom napotili za sprejem na Kliniko za infekcijske bolezni in vročinska stanja.

Slika 1. Algoritem obravnave dializnega bolnika s sumom na okužbo z virusom SARS-CoV-2 z izvenbolnišničnem dializnem centru Nefrodial Naklo.



VLOGA LEDVIČNE FUNKCIJE PRI PREŽIVETJU BOLNIKOV PO PERKUTANI KORONARNI INTERVENCIJI DEBLA LEVE VENČNE ARTERIJE ZARADI AKUTNEGA KORONARNEGA SINDROMA

THE ROLE OF KIDNEY FUNCTION ON PATIENT SURVIVAL AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION FOR ACUTE CORONARY SYNDROME IN LEFT MAIN CORONARY ARTERY DISEASE

Igor Balevski¹, Sandra Burja², Tadej Petreski², Nejc Piko², Vigor Arva¹, Vojko Kanič¹, Sebastjan Bevc^{2,3}

1 Department of Cardiology and angiology, Clinic for internal medicine, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenia

2 Department of Nephrology, Clinic for internal medicine, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

3 Medical Faculty, University of Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenia

Background: Chronic kidney disease (CKD) is associated with a high burden of stable coronary artery disease and increased incidence of acute coronary syndrome (ACS). Left main coronary artery (LMCA) disease is the highest-risk lesion of ischemic heart disease, where revascularization with either percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG) is needed. Presence of CKD in these patients may increase the risk of complications and mortality associated with revascularization procedures (1-4). The aim of our study was to determine the role of CKD on survival of patients after undergoing PCI for ACS in LMCA disease.

Methods: In our retrospective study, 203 patients (68% male) were included. All patients underwent primary PCI of LMCA between January 1st, 2008 and December 31st, 2016. The patients were observed from the PCI until their death or September 25th, 2020 (average time of observation was 5.5 years). Mean age of included patients was 69.5±11.3 years (minimum 38 years, maximum 91 years). CKD was defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR)≤60 ml/min/1.73m² by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Comorbidities, such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), and dyslipidaemia were recorded. Survival rates were analyzed using Kaplan-Meier survival curves and Cox's regression model was used to assess the influence of CKD, AH, DM, and dyslipidaemia.

Results: One hundred sixty-six (81.8%) patients had AH, 59 (29.1 %) had DM, and 132 (64.9%) had dyslipidaemia. Eighty-one (39.9%) patients had eGFR≤60 ml/min/1.73 m² (CKD group). Mean survival time of patients in the CKD group was 1489 days±1474 days compared to 2357±1382 days for the non-CKD (p<0.0001). Sixty-seven (82.7%) CKD and 58 (47.5%) non-CKD patients died. Kaplan-Meier survival analysis showed higher risk of death for CKD patients (log rank test; p<0.001). In Cox multivariable regression model, CKD remained a predictor of all-cause mortality in our patients (HR was 2.087 (95% CI 1.443-3.021; P=0.0001)). Additionally, the impact of dyslipidaemia was also statistically significant (p=0.0001), while AH (p=0.930) and DM (p=0.252) showed no impact.

Conclusions: The results indicate an association between CKD and all-cause mortality in patients after undergoing PCI for ACS in LMCA disease.

NEFROTSKI SINDROM POVEZAN Z ZDRAVLJENJEM TOKSOPLAZMOZE PRI NOSEČNICI: PRIKAZ PRIMERA

NEPHROTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF TOXOPLASMOSIS IN A PREGNANT WOMAN: A CASE REPORT

Ana Župunski Čede¹, Lili Steblovnik², Andreja Aleš Rigler¹

1 Department of Nephrology, Division of Internal Medicine, University Medical Center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenia

2 Department of Perinatology, Division of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana, Slovenia

Background: Proteinuria in pregnancy is common and can achieve nephrotic range. In early pregnancy, nephrotic proteinuria with hypertension suggests intrinsic renal disease rather than pre-eclampsia. Nephrotic syndrome in pregnancy is rare, the causes being preeclampsia, glomerulonephritis, diabetes, renal vein thrombosis, amyloidosis, hereditary nephritis and drugs. Parasitic infections as toxoplasmosis can also be associated with nephrotic syndrome. Prompt diagnosis and proper management are crucial for maternal and fetal health. In general nephrotic syndrome in pregnancy causes few problems, if there is no hypertension or abnormal renal function. We present a case of nephrotic syndrome in a pregnant woman, associated with the treatment of toxoplasmosis.

Case: A 23-year-old healthy primigravid was hospitalized in 33rd week of gestation because of oedema and proteinuria. On the first gynaecologist visit, there was no proteinuria present. Since the serology results raised the suspicion of acute toxoplasmosis, spiramycin was started in the 9th week of gestation. Approximately one month before the conception she also noticed bilaterally enlarged cervical lymph nodes. During the pregnancy proteinuria gradually developed and in 32rd week of gestation she also noticed lower limb oedema. She was normotensive. Laboratory investigations upon admission showed urea 2,4 mmol/l, creatinine 46 µmol/l, albumin 24 g/l, haemogram and haepatogram were within normal limits, cholesterol 14,7 mmol/L, HDL-cholesterol 3,0 mmol/L, LDL-cholesterol 11,1 mmol/L, triglycerides 5,4 mmol/L. Urine sediment was normal, 24 hour proteinuria was 7,42 g. Immunoserology was negative. Since PCR for *Toxoplasma gondii* was negative, spiramycin was discontinued. Preeclampsia was ruled out, the condition of fetus was stable. She delivered a healthy 4500 g baby in 38th week of gestation. Six weeks after the labour the 24 hour proteinuria has fallen to 0,88 g and serum albumin was 43 g/L. Six months after the labour the 24 hour proteinuria was estimated to 0,165 g/day/1,73m².

Conclusions: Nephrotic syndrome in primigravid with no previous history of kidney disease, spontaneously resolved after discontinuation of spiramycin and pregnancy termination. Renal biopsy and steroids were not indicated. It is known, that spiramycin can be associated with acute interstitial nephritis, but to our knowledge there are no reports about the association with nephrotic syndrome.

PRIMERJAVA IZHODA LEDVIČNE BOLEZNI PRI BOLNIKI Z IgA NEFROPATIJO GLEDE NA VRSTO ZDRAVLJENJA

KIDNEY DISEASE OUTCOME DEPENDING ON THE CHOICE OF TREATMENT
FOR IgA NEPHROPATHY

Eva Jakopin¹, Nina Vodošek Hojs¹, Robert Ekart^{2,3}, Sebastjan Bevc^{1,3}

1 UKC Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

2 UKC Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za dializo, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenija

3 Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Taborska 5, 2000 Maribor, Slovenija

Uvod: IgA nefropatija je najpogostejši glomerulonefritis pri odraslih. Priporočeno specifično zdravljenje predstavlja metilprednizolon (MP). V raziskavi smo primerjali izhod ledvične bolezni pri bolnikih z IgA nefropatijo zdravljenih z MP (ZMP) ali brez MP (ne-ZMP).

Metode: V retrospektivni raziskavi smo pregledali dokumentacijo vseh bolnikov, ki so imeli opravljeno ledvično biopsijo v UKC Maribor v letih 2008-2020. Izbrali smo bolnike z dokazano IgA nefropatijo in pregledali njihovo zdravljenje. ZMP bolniki so bili zdravljeni po enaki, 6 mesečni shemi, s tremi pulzi MP v odmerku 1000 mg i.v. 1., 3. in 5. mesec, v vmesnem času pa peroralno v odmerku 0,4 mg MP/ kg telesne teže vsak drugi dan. Vsi so prejeli zavoro RAAS. ZMP bolnikom smo poiskali pare med ne-ZMP bolniki, ki so bili zdravljeni le z nespecifično, antiproteinurično terapijo. Posamezni pari so si bili sorodni po spolu, starosti, oGF, proteinuriji in MEST razredu po Oxfordski klasifikaciji ob ledvični biopsiji. Vsi so imeli arterijsko hipertenzijo. V analizi smo upoštevali njihove vrednosti sečnine, kreatinina, cistatina C, ocenjene glomerularne filtracije (oGF) in proteinurije ob ledvični biopsiji in po 18 mesecih.

Rezultati: V analiziranem obdobju smo IgA nefropatijo potrdili pri 73 bolnikih. Od teh smo jih 6 zdravili z MP, ostale pa z nespecifično, antiproteinurično terapijo. V obeh skupinah parov je bilo 5 moških (83,3%) in 1 ženska. ZMP bolniki so bili v povprečju stari $53,0 \pm 12,4$ let, ne-ZMP bolniki pa $52,3 \pm 12,9$ let. V obeh skupinah so imeli primerljive povprečne začetne vrednosti sečnine, kreatinina, cistatina C, oGF, proteinurije in MEST razred. Po 18 mesecih je prišlo do statistično značilnega znižanja proteinurije le v ZMP skupini ($p=0,026$). V obeh skupinah je prišlo do statistično značilnega upada oGF (ZMP: $p=0,008$; ne-ZMP: $p=0,013$), porasti vrednosti sečnine, kreatinina in cistatina C niso bile statistično značilno pomembne. Med skupinama parov statistično značilnih razlik v spremenljivkah nismo ugotovili.

Zaključek: Specifično zdravljenje IgA nefropatije je zaenkrat omejeno na MP. V naši raziskavi se je v opazovalnem obdobju v obeh skupinah ledvično delovanje poslabšalo, vendar brez razlik med skupinama. V ZMP skupini, je prišlo do pomembnega znižanja proteinurije, kar govori za ugoden vpliv zdravljenja z MP.

NADGRADNJA TERAPEVTSKEGA SPREMLJANJA KONCENTRACIJ CIKLOSPORINA Z UPORABO PAMETNE TEHNOLOGIJE MEMS CAP (MEDICATION EVENT MONITORING SYSTEM)

UPGRADE OF CYCLOSPORINE THERAPEUTIC DRUG MONITORING WITH THE USE OF SMART TECHNOLOGY MEMS CAP (MEDICATION EVENT MONITORING SYSTEM)

Mateja Stopinšek¹, Polonca Drogenik¹, Nina Vodošek Hojs², Eva Jakopin², Sebastjan Bevc^{2,3}

1 Univerzitetni klinični center Maribor, Centralna lekarna, Maribor, Slovenija

2 Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za interno medicino, Oddelek za nefrologijo, Maribor, Slovenija

3 Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta, Katedra za farmakologijo, Maribor, Slovenija

Uvod: V nefrologiji predstavlja ciklosporin temeljno imunosupresivno zdravilo. Za uspešnost zdravljenja v domačem okolju je sodelovanje bolnika ključno, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, kot je tudi v primeru uporabe ciklosporina. Od leta 2017 je v UKC Maribor terapija s ciklosporinom dodatno podprta s terapevtskim spremljanjem koncentracij (angl. Therapeutic Drug Monitoring, TDM). To storitev želimo nadgraditi z uporabo vsebnikov s pametnimi pokrovčki MEMS Cap, ki nam bodo omogočili natančen vpogled v bolnikovo zgodovino jemanja zdravila.

Metode: Zasnovali smo raziskavo, v kateri bomo že utečeno storitev TDM ciklosporina nadgradili z uporabo pametne tehnologije MEMS Cap. Gre za vsebnike, ki beležijo vsako njihovo odpiranje. Bolnikom bomo predpisane kapsule ciklosporina prepakirali v MEMS vsebnike. Ob rednih ambulantnih kontrolah bodo bolniki oddali kri za določitev koncentracije ciklosporina v krvi, hkrati pa bodo na kontrolo s seboj prinesli vsebnike. Vse podatke iz vsebnikov MEMS Cap bomo prenesli v računalnik in s tem pridobili informacije o bolnikovi sodelovalnosti ter urah jemanja zdravila. Ta podatek, skupaj z meritvijo koncentracije ciklosporina v krvi in uporabo farmakokinetičnega programa DoseMe, bomo uporabili za načrtovanje odmernega režima v prihodnje in tako optimizirali zdravljenje s ciklosporinom. Bolnikom bomo nato predali na novo napolnjene vsebnike s terapijo, ki bo zadoščala do naslednjega ambulantnega obiska. Vključili bomo vse bolnike, ki se v okviru ambulate Oddelka za nefrologijo UKC Maribor zdravijo s ciklosporinom.

Rezultati: Glede na prve rezultate (1 mesec po začetku spremljanja dveh nefroloških bolnikov na kronični terapiji s ciklosporinom) opažamo, da odstopanj pri jemanju kapsul ciklosporina v domačem okolju ni bilo, tudi meritve koncentracij ciklosporina v krvi so bile v pričakovanem območju. Objektivno vrednotenje rezultatov bomo podali po vključenem večjem številu bolnikov.

Zaključek: Osrednji namen naše raziskave je ugotoviti, ali nadgradnja storitve TDM z uporabo pametne tehnologije MEMS Cap omogoča boljšo optimizacijo zdravljenja s ciklosporinom. Z uvedbo nove storitve in ob ustrezni sodelovalnosti bolnikov pričakujemo manj nihanj v izmerjenih minimalnih koncentracijah ciklosporina, večjo zanesljivost izmerjenih koncentracij ter posledično natančnejšo interpretacijo in manj nepotrebnih/neustreznih prilagajanj odmerkov. Ob dobrem sodelovanju zdravnika in kliničnega farmacevta pričakujemo boljše vodenje bolnikov na terapiji s ciklosporinom.

HISTOMORFOLOŠKE IN KLINIČNE ZNAČILNOSTI BOLNIKOV Z BOLEZNIJO TANKE GLOMERULNE BAZALNE MEMBRANE

HISTOMORPHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS
WITH THIN GLOMERULAR BASAL MEMBRANE DISEASE

Aleksandra Pečovnik¹, Željka Večerić Haler², Maja Frelih¹, Jelka Lindič², Nika Kojc¹

1 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana, Slovenija

2 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, Ljubljana, Slovenija

3 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča: Bolezen tanke glomerulne bazalne membrane (GBM) je genetsko heterogena bolezen, za katero so podobno kot pri Alportovem sindromu značilne ultrastrukturne nepravilnosti GBM. V preteklosti je veljalo, da ima bolezen tanke GBM benigni potek, Alportov sindrom pa pogosto napreduje do končne ledvične odpovedi. Novejše raziskave so pokazale, da bolezen tanke GBM pri številnih bolnikih poteka z napredujočo kronično ledvično boleznijo, histomorfološko pa je pogosto prisotna fokalna segmentna glomeruloskleroza (FSGS).

Metode: Analizirali smo klinično predstavitev v času ledvične biopsije ter histomorfološke in ultrastrukturne značilnosti ledvičnih biopsij slovenskih bolnikov z boleznijo tanke GBM, in sicer od leta 2015 do avgusta 2020.

Rezultati: Bolezen tanke GBM smo ugotovili pri 57 bolnikih (32 ženskah in 25 moških). Pri 33 bolnikih je bila bolezen tanke GBM vodilna diagnoza, medtem ko smo pri 24 bolnikih bolezen odkrili kot pridruženo drugi vodilni ledvični bolezni (glomerulonefritis ANCA, nefropatija IgA, idiopatski nefrotski sindrom z minimalnimi spremembami, FSGS, tubulointersticijski nefritis, napredovala hipertenzivna nefroskleroza). Indikacije za ledvično biopsijo so bile: pri 4 bolnikih eritrociturija in pozitivna ANCA, pri ostalih kronični nefritični sindrom ali izolirana proteinurija. Pri nobenem od 4 bolnikov s pozitivnimi ANCA histološko ni bilo znakov za ANCA glomerulonefritis/vaskulitis, zato smo eritrociturijo in proteinurijo pripisali tanki GBM. Pri 28 bolnikih z vodilno diagnozo tanke GBM (55%) je bila v času postavitve histološke diagnoze prisotna hematurija, pri 31 (94%) tudi proteinurija (pri 9 bolnikih do 1 g/dan, pri 14 bolnikih med 1-3,0 g/dan, pri 4 bolnikih nad 3,0 g/dan). Pri 11 bolnikih (33%) je bila v času postavitve diagnoze glomerulna filtracija ocenjena pod 60 ml/min. Histomorfološko smo pri 29 bolnikih ugotovili globalno glomerulosklerozo, pri 14 bolnikih pa tudi segmentno glomerulosklerozo, perihilarno različico ali različico brez drugih oznak, kar je skladno s histomorfološko diagnozo FSGS. Povprečna debelina GBM pri posameznih bolnikih je znašala med 175 – 240 nm. Pri nobenem od bolnikov ni bilo prisotnih multilamelacij GBM, kar je značilno za Alportov sindrom.

Zaključki: Tretjina bolnikov z izolirano boleznijo tanke GBM ima ob postavitvi diagnoze znake napredovale ledvične okvare. Bolezen tanke GBM predstavlja pomemben delež

bolnikov s FSGS, ki je bila v preteklosti pogosto etiopatogenetsko neopredeljena oziroma uvrščena med sekundarno FSGS.

GLOMERULONEFRITIS IgA S TROMBOTIČNA MIKROANGIOPATIJA: ENA BOLEZEN ALI DVE?

IgA NEPHROPATHY WITH THROMBOTIC MICROANGIOPATHY: TWO SEPERATE DISEASES OR ONE ENTITY?

Andreja Aleš-Rigler¹, Nika Kojc², Nuša Avguštin Rotar¹, Špela Borštnar¹, Damjan Kovač¹, Jelka Lindič¹, Andrej Škoberne¹, Rok Vrevc¹, Željka Večerić-Haler¹, Maja Frelih²

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Uvod: Glomerulonefritis IgA običajno poteka kot kronični nefritični sindrom. Občasno pa poteka kot hitronapredujoči glomerulonefritis z izjemno visokim krvnim tlakom, tudi z maligno arterijsko hipertenzijo, ki hitro privede do končne ledvične odpovedi. V tem primeru z ledvično biopsijo poleg glomerulonefritisa ugotovimo znake trombotične mikroangiopatije.

Metode: Opravili smo retrospektivno raziskavo in pregledali biopsijske vzorce bolnikov z glomerulonefritsom IgA od leta 2010 do 2020. Analizirali smo tiste primere, ki so imeli sočasno prisotnost glomerulonefritisa IgA in trombotično mikroangiopatijo.

Rezultati: Od leta 2010 do 2020 smo glomerulonefritis IgA z ledvično biopsijo potrdili pri 523 bolnikih. 37 (27 moških in 10 žensk) jih je imelo ob sočasnem glomerulonefritisu IgA prisotno trombotično mikroangiopatijo, kar je 7% od vseh z glomerulonefritsom IgA. V 20 primerih je bil glomerulonefritis kroničen, sklerozirajoč, 4 so imeli sklerozirajoč in aktiven glomerulonefritis, v 5 primerih je bil glomerulonefritis izjemno aktiven, ekstrakapilaren, 6 bolnikov je imelo običajno sliko pretežno mezangioproliferativnega glomerulonefritisa. Skladna s histološkim izvidom je bila klinična slika. Bolniki s sklerotičnim glomerulonefritsom so ob pojavu bolezni ali nekaj mesecev po odkritju bolezni potrebovali nadomestno zdravljenje s hemodializo. Vsi so imeli zelo neurejen krvni tlak. En bolnik je po presaditvi kadavrskje ledvice utrpel trombotično mikroangiopatijo v sklopu humoralne zavrnitve. En bolnik je zaradi ponovitve glomerulonefritisa IgA na presajeni ledvici ponovno na nadomestnem zdravljenju s hemodializo. Pri 4 bolnikih smo odkrili pozitivna anti faktor H protitelesa, 2 bolnika sta imela nizek titer ANCA protiteles, brez prizadetosti ostalih organskih sistemov. En bolnik je imel znake sistemske trombotične mikroangiopatije, zdravljen je bil z eculizumabom.

Zaključki: Glomerulonefritis IgA s trombotično mikroangiopatijo je ob odkritju bolezni v bolj napredovali fazi, z več glomerulne skleroze kot običajno potekajoč glomerulonefritis IgA. Bolniki imajo ob odkritju bolezni napredovalo ledvično bolezen, ki kmalu zahteva nadomestno zdravljenje. Izstopa tudi neurejen krvni tlak, pogosto maligna arterijska hipertenzija. Nekaterim bolnikom v naši raziskavi smo odkrili prekomerno aktivnost alternativne poti komplementa oz. prisotnost protiteles proti faktorju H. Možno je, da je vzrok trombotične mikroangiopatije pri bolnikih z glomerulonefritsom IgA sočasna motnja v regulaciji alternativne poti komplementa.

POSLABŠANJE LEDVIČNEGA DELOVANJA ZARADI ZDRAVLJENJA Z INHALACIJAMI TOBRAMICINA PRI KRONIČNEM LEDVIČNEM BOLNIKU Z AA LEDVIČNO AMILOIDOZO IN BRONHIEKTAZIJAMI: PRIKAZ PRIMERA

DETERIORATION IN RENAL FUNCTION SECONDARY TO INHALED TOBRAMYCIN IN A CHRONIC KIDNEY PATIENT WITH AA RENAL AMYLOIDOSIS AND BRONCHIECTASIS: A CASE REPORT

Andreja Marn Pernet^{1,3}, Barbara Salobir^{2,3}

1 University Medical Center Ljubljana, Department of Nephrology, Zaloška 7, Ljubljana, Slovenia

2 University Medical Center Ljubljana, Department of Respiratory Disease and Allergy, Zaloška 7, Ljubljana, Slovenia

3 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Korytkova 2, Ljubljana, Slovenia

Introduction: Long standing inflammation in bronchiectasis can lead to the development of secondary amyloidosis by inducing the production and tissue deposition of secondary (AA) amyloid. The kidneys are typically affected, leading to progressive renal failure. A case of acute deterioration of chronic renal failure due to renal amyloidosis of the AA type caused by an extended course of inflammation treatment with inhaled tobramycin is reported.

Methods: A 68-year old male patient was diagnosed with AA renal amyloidosis secondary to bronchiectasis. His chronic renal insufficiency with baseline serum creatinine concentration of 278 $\mu\text{mol/L}$ was associated with high level of serum AA amyloid of 792 mg/L. Treatment with per oral antibiotics and antifungal drugs was inadequate and chronic airway colonization with multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* persisted. Aminoglycoside therapy was indicated. To reduce the nephrotoxic potential of this agent, tobramycin inhalation solution was used in our patient with moderate renal dysfunction.

Results: The treatment consisted of tobramycin inhalation for 28 days but was stopped on day 24 due to deterioration in renal function. The patient's serum creatinine rose to 484 $\mu\text{mol/L}$ and the peak serum concentration of tobramycin reached 7.98 $\mu\text{mol/L}$. Hemodialysis was not attempted because tobramycin and creatinine concentrations gradually decreased. Serum tobramycin and creatinine were 1.77 $\mu\text{mol/L}$ and 444 $\mu\text{mol/L}$ after 5 days, and 0.54 $\mu\text{mol/L}$ and 420 $\mu\text{mol/L}$ after 18 day, respectively. The serum AA amyloid decreased to 29,5 mg/L. The patient's serum creatinine returned to his baseline and renal function remained stable. **Conclusions:** Use of nebulized aminoglycosides, such as tobramycin inhalation solution is thought to decrease risk of nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. However, patients with decreased renal function on initiation of treatment should perhaps be monitored more closely for any signs of worsening renal function. Based on the clinical finding presented here, measurement of serum tobramycin concentration may be advised.

S PROTITELESI PROTI FAKTORJU H POVZROČENA LEDVIČNA BOLEZEN – NAŠE IZKUŠNJE

ANTI-FACTOR H ANTIBODY ASSOCIATED KIDNEY DISEASE – OUR EXPERIENCE

Maja Štucin⁴, Saša Simčič³, Nika Kojc², Maja Frelj², Miha Arnol¹, Nuša Avguštin Rotar¹, Špela Borštnar¹, Damjan Kovač¹, Tanja Kersnik Levart⁵, Jelka Lindič¹, Andreja Marn Pernat¹, Andrej Škoberne¹, Rok Vrevc¹, Željka Večerić-Haler¹, Andreja Aleš Rigler¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija.

2 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, 1000 Ljubljana, Slovenija.

3 Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Ljubljana, Slovenija.

4 Splošna bolnišnica Izola, Internistični oddelek, Izola, Slovenija.

5 Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija.

Uvod: Komplementni sistem je prirojen obrambni mehanizem. Sočasno pomaga pri odstranjevanju lastnih odmrlih celic in imunskih kompleksov. Posebej je pri tem pomembna alternativna pot komplementa, ki je stalno aktivna. Inhibitorji alternativne poti komplementa, najbolj pomemben je faktor H, preprečujejo poškodbo lastnih celic. Če pride do nepravilne aktivacije ali pomanjkljive inhibicije alternativne poti komplementa, nastane trombotična mikroangiopatija – atipični hemolitični sindrom (aHUS) ali glomerulopatija z odlaganjem C3 - C3 nefropatija. Protitelesa proti faktorju H povzročijo slabšo funkcijo faktorja H in v določenih pogojih, velikokrat ob predhodni okužbi, povzročijo aHUS ali C3 nefropatijo.

Metode: Opravili smo retrospektivno raziskavo bolnikov z ledvično boleznijo in pozitivnim izvidom anti faktor H protiteles od leta 2015 do 2020.

Rezultati: Od 26 bolnikov z anti faktor H protitelesi so 4 imeli ledvično bolezen že v otroštvu: 2 C3 nefropatijo, eden HUS in ena sistemski lupus eritematosus. V odrasli dobi sta 2 imela sliko trombotične mikroangiopatije (od tega 1 zgodaj po transplantaciji ledvice), 4 so imeli maligno arterijsko hipertenzijo (2 od teh sočasen glomerulonefritis IgA), 3 so imeli sočasno bolezen odlaganja monoklonskega imunoglobulina, 1 je imel imunotaktoidno nefropatijo, preostali so imeli sliko kroničnega nefritičnega sindroma in z biopsijo potrjen mezangioproliferativni ali membranoproliferativni glomerulonefritis z odlaganjem C3. 6 jih je imelo sočasno prisotna druga protitelesa. Pri 2 ob pojavu ledvične bolezni protitelesa proti faktorju H niso bila zaznana, temveč šele v remisiji bolezni. Pri 2 smo protitelesa proti faktorju H zaznali šele po presaditvi ledvice umrlega dajalca. Bolnike smo zdravili glede na klinično sliko s plazmaferezo, kortikosteridi, mikofenolat mofetilom, rituximabom in eculizumabom.

Zaključek: Protitelesa proti faktorju H ob določenih pogojih povzročijo trombotično mikroangiopatijo ali C3 nefropatijo. Občasno protiteles proti faktorju H ob pojavu bolezni ne zaznamo. Ob velikem sumu je potrebno, še posebej, če ne najdemo druge motnje komplementa, protitelesa proti faktorju H določati večkrat. To je pomembno predvsem pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev ledvice, saj visok titer protiteles ob presaditvi lahko povzroči trombotično mikroangiopatijo v zgodnjem obdobju po presaditvi.

POMEN NATANČNE OCENE LEDVIČNE FUNKCIJE V KLINIČNI PRAKSI

THE IMPORTANCE OF ACCURATE ESTIMATION OF RENAL FUNCTION IN
CLINICAL PRACTICE

***Sebastjan Bevc^{1,4}, Nejc Piko^{1,2}, Cvetka Krel¹, Jani Klavž³, Petra Novak³,
Jasmina Petek³, Maksimiljan Gorenjak³, Nina Vodošek Hojs¹, Eva Jakopin¹,
Robert Ekart^{2,4}, Radovan Hojs^{1,4}***

*1 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center
Maribor, Maribor, Slovenija*

*2 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor,
Maribor, Slovenija*

*3 Oddelek za laboratorijsko diagnostiko, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor,
Slovenija*

4 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

Uvod: Glomerulna filtracija (GF) je najširše sprejeta metoda opredeljevanja ledvičnega delovanja. Pri vsakodnevnem kliničnem delu se uporablja predvsem ocena GF (oGF – ang. estimated glomerular filtration rate (eGFR)) s pomočjo različnih enačb, ki temeljijo na izračunu očistka endogenih molekul - serumskega kreatinina in/ali cistatina C, ki pa nista idealna označevalca ledvičnega delovanja in imata oba pomanjkljivosti. V prispevku predstavljamo prve rezultate povezane z vzpostavitvijo metode merjenja GF (mGF – ang. measured GFR (mGFR)) z uporabo očistka ioheksola v UKC Maribor.

Metode: Po intravenski aplikaciji 5 ml ioheksola (Omnipaque, 300 mg/ml; GE Healthcare), kontrastnega sredstva, ki se v celoti izloča z GF, smo, glede na oGF po CKD-EPI kreatininski enačbi, v vnaprej predvidenem zaporedju odvzeli vzorce krvi bolnikom s KLB (n=17), bolnikom brez KLB (n=4) in prostovoljcem (n=5). V primeru oGF nad 40 ml/min/1,73m² smo odvzeli kri 120, 150, 180, 210 in 240 minut po aplikaciji. V primeru oGF pod 40 ml/min/1,73m² pa smo odvzeli vzorce krvi po 120, 180, 240, 300, 360, 420 in 480 minutah. Analiza vzorcev je potekala s pomočjo visoko ločljivostne tekočinske kromatografije (ang. High Performance Liquid Chromatography (HPLC)).

Rezultati: V analizo rezultatov smo vključili 11 žensk in 15 moških. Povprečna vrednost oGF bolnikov s KLB je bila 33,3 ml/min/1,73m², njihova povprečna vrednost mGF pa 29,3 ml/min/1,73m² (delta GF (oGF-mGF) = od -32 do +6 ml/min/1,73m²). Povprečna vrednost oGF bolnikov brez KLB je bila >90 ml/min/1,73m², njihova povprečna vrednost mGF pa 89,5 ml/min/1,73m². Povprečna vrednost oGF prostovoljcev je bila 78,4 ml/min/1,73m², njihova povprečna vrednost mGF pa 84,4 ml/min/1,73m². Analiza razlik oGF in mGF posameznih preiskovancev je pokazala, da je bila oGF v 12 (46%) primerih podcenjena in v 12 (46%) primerih precenjena glede na mGF. Interval odstopanja vrednosti oGF od mGF je znašal med 9 in 48%. Le dve oGF sta se povsem ujemali z mGF.

Zaključek: Analiza prvih rezultatov metode mGF z uporabo očistka ioheksola v UKC Maribor je pokazala veliko neskladnost med oGF in mGF. Metoda očistka ioheksola je trenutno zlati standard določanja ledvičnega delovanja, s katero bomo pri posameznih bolnikih lahko hitreje prepoznali ledvično okvaro, natančno spremljali ledvično delovanje in prilagajali odmerjanje zdravil ter pravočasno ukrepali.

NEFROPATIJA IgA POVZROČENA Z ADALIMUMABOM

IgA NEPHROPATHY IN A PATIENT TREATED WITH ADALIMUMAB

Tonja Mertelj¹, Nataša Smrekar², Nika Kojc³, Jelka Lindič⁴, Damjan Kovač⁴

1 Interna klinika, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

3 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

4 Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Glomerulonefritis IgA je najpogostejši imunsko kompleksni glomerulonefritis, ki pogosto privede do ledvične odpovedi. Nastane zaradi tvorbe nepravilno glikoziliranega imunoglobulina A. Pogosto je prva prezentacija bolezni makroskopska hematurija ob respiratorni ali gastrointestinalni okužbi. Nedavno se je izkazalo, da ga lahko sprožijo tudi nekatera biološka zdravila. Eno takšnih so zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF α), kot je adalimumab, ki so indicirani za zdravljenje številnih kroničnih vnetnih bolezni, med njimi tudi Crohnove bolezni (CB).

Pri 33-letnem bolniku je bila leta 2008 potrjena diagnoza CB, za katero je od leta 2009 prejemal adalimumab. Bolnik ni imel znanih izvenčrevesnih manifestacij CB, ledvično delovanje je imel ves čas normalno, serumski kreatinin manj kot 90 $\mu\text{mol/L}$, proteinurija ob začetku CB je bila odsotna. Ob pregledu v gastroenterološki ambulanti februarja 2016 ni navajal novih simptomov. CB je bila v remisiji z občasnim občutkom napetosti v ileocekalni regiji in epizodami slabega počutja. Ob pregledu so ugotovili poslabšanje ledvičnega delovanja (serumski kreatinin 141 $\mu\text{mol/l}$, ocenjena glomerulna filtracija 50 ml/min) eritrociturijo in proteinurijo na testnem lističu 3. Nadaljna diagnostika je pokazala ultrazvočno normalni ledvici, v urinu dizmorfne eritrocite, 24-urna proteinurija je bila 4,34 g, najvišji serumski kreatinin 169 $\mu\text{mol/l}$. Z ledvično biopsijo smo ugotovili ekstrakapilarni polmesečasti IgA glomerulonefritis. Zaradi suma na glomerulonefritis IgA povzročen z adalimumabom je bil le-ta ukinjen. Za zdravljenje nefropatije IgA je bil uveden metilprednizolon sprva pulzno tri dni po 500 mg i.v. in nato v peroralni obliki 32 mg dnevno s postopnim nižanjem odmerka do ukinitve. Po 8 mesecih se je proteinurija znižala na 0,09 g dnevno, serumski kreatinin na 109 $\mu\text{mol/L}$, perzistirala je blaga eritrociturija. Za nadzor CB je bil pred ukinitvijo metilprednizolona oktobra 2016 uveden vedolizumab. V nadaljnjih skoraj štirih letih spremljanja je ledvično delovanje stabilno, brez proteinurije, CB je v remisiji. **Zaključek:** adalimumab lahko sproži nastanek ali poslabšanje obstoječe nefropatije IgA, zato je pomembno, da pri bolnikih zdravljenih s tem zdravilom poleg osnovne bolezni redno spremljamo tudi ledvično delovanje in pregledujemo urin na morebitno eritrociturijo in proteinurijo. Z zgodnjim odkritjem bolezni, zamenjavo adalimumaba za alternativno zdravilo in usmerjenim zdravljenjem glomerulonefritisa lahko pomembno izboljšamo prognozo nefropatije IgA.

IZOLIRANA GLIKOZURIJA - PRIKAZ PRIMERA

A CASE OF ISOLATED GLYCOSURIA

Barbara Vajdič Trampuž¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Slovenija

Uvod: Izolirana ledvična glikozurija je stanje povečanega izločanje glukoze v urinu ob normalnem krvnem sladkorju in brez pridruženih drugih znakov okvare proksimalnega tubula.

Prikaz primera: Julija 2020 je bila v nefrološko ambulanto napotena 33 letna gospa z napotno diagnozo stanje po okužbi sečil in glikozurija. V družini ni bilo ledvičnih bolezni. Gospa je v preteklosti nekajkrat prebolela okužbo spodnjih sečil, sicer pa je bila brez pridruženih bolezni in brez redne terapije. Maja je bila obravnavana na urgenci zaradi okužbe sečil. V laboratorijskih izvidih so beležili normalen hemogram, visok CRP 245 mmol/L, blago hiponatriemijo in hipokaliemijo (Na 132, K 3,5), krvni sladkor je bil normalen (glu 6,1), dušični retenti so bili normalni, v urinu je bila prisotna proteinurija 3+, glikozurija 3+, metilketoni 2+, v sedimentu levkociturija in bakteriurija. Prejela je antibiotik ciprofloksacin in bila odpuščena v domačo oskrbo. Kot svetovano je pri izbranem zdravniku kontrolirala laboratorijske izvide, vnetje se je umirilo, krvni sladkor je bil normalen, vztrajala pa je izolirana glikozurija (glukoza 4+). Ob pregledu v nefrološki ambulanti smo ugotavljali dobro klinično stanje. Težave je zanimala. Urin je bil bister, mikcije nepekoče, nikturije ni navajala. Ponovili smo laboratorijske izvide; pomembnejši izvidi so v nadaljevanju navedeni: Glukoza 4,3 mmol/L; Sečnina 6,5 mmol/L; Kreatinin 54 µmol/L; Natrij 137 mmol/L; Klorid 105 mmol/L; Kalcij 2,21 mmol/L; Fosfat anorg. 1,02 mmol/L; Urat 220 µmol/L, Znižanje zmrzišča 526 mK, HbA1c 5,2 %; pH 7,35 1; HCO₃ 24,7 mmol/L; U-Glukoza 233,7 mmol/L; U-Kalij 44 mmol/L; U-Natrij 172 mmol/L; U-Klorid 225 mmol/L; U-Fosfati 16,5 mmol/L; U-Kalcij 5,2 mmol/L; U-Kreatinin 9,8 mmol/L; U-Glukoza 4 poE; U-Proteini 0,09 g/L; U-Znižanje zmrzišča 1992 mK. Preiskave so potrdile izolirano glikozurijo. Krvni sladkor in HbA1c sta bila normalna. V vzorcu urina je bilo 233 mmol/L glukoze (okrog 40g/L), ob nizko normalnem serumskem natriju je bil natrij v vzorcu urina visok (172 mmol/L). Drugih znakov okvare proksimalnega tubula ni bilo ni bilo.

Zaključek: Pri gospe gre najverjetneje za primarno ledvično glikozurijo. Gre za redko nebolezensko stanje, ki je posledica mutacije v SGLT transporterju v proksimalnem tubulu.

AKUTNA OKSALATNA NEFROPATIJA PRI BOLNIKU Z NEPREPOZNANO EKSOKRINO PANKREATIČNO INSUFICIENCO, USPEŠNO ZDRAVLJENA Z MULTIMODALNIM PRISTOPOM

ACUTE OXALATE NEPHROPATHY IN A PATIENT WITH UNRECOGNIZED EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY SUCCESSFULLY TREATED WITH A MULTIMODAL APPROACH

Rok Tilia¹, Andrej Škoberne^{1,2}

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

Uvod: Oksalatna nefropatija je redko in pogosto neprepoznano ledvično obolenje, ki se največkrat konča s končno ledvično odpovedjo (KLO). V nadaljevanju je predstavljen primer 68-letnega bolnika z akutno ledvično odpovedjo, ter asimptomatsko eksokrino pankreatično insuficienco, kateremu smo diagnosticirali oksalatno nefropatijo. Pri bolniku smo s širokim diagnostičnim pristopom in multifaktorskim zdravljenjem dosegli restitucijo ledvičnega delovanja.

Primer: 68-letni bolnik z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 na peroralni terapiji, je bil pregledan na IPP zaradi nekaj dni trajajočega slabega počutja, bruhanja in driske. V laboratorijskih izvidih je izstopala akutna ledvična okvara s kreatininom 1100 $\mu\text{mol/L}$, sečnino 50 mmol/L , metabolna acidoza s pH 6,9, bikarbonatom 4.3 mEq/L ter laktatom 1.83 mmol/L . Zadnji kreatinin 2 tedna pred sprejemom v bolnišnico je znašal 129 $\mu\text{mol/L}$. Toksikologija in imunoserologija sta bili negativni. Gospod je bil zaradi hude metabolne acidoze sprejet na intenzivno enoto, kjer so opravili prvo hemodializo in korekcijo acidoze. Po premestitvi na KO za nefrologijo smo se zaradi vztrajanja ledvične odpovedi ob obilni hidraciji, ter nefritičnega urinskega sedimenta odločili za ledvično biopsijo, ki je pokazala oksalatno nefropatijo. Zaradi nejasne etiologije oksaloze, smo opravili diagnostiko v smeri malabsorpcije maščob, kot najpogostejšega vzroka oksaloze. Znižana vrednost pankreatične elastaze v blatu je potrdila eksokrino pankreatično insuficienco. Pričeli smo z nadomeščanjem pankreatičnih encimov. Zaradi mešanoceličnega vnetnega infiltrata v ledvičnem tkivu smo se odločili za zdravljenje s peroralnim metilprednizolonom. V terapijo smo za preprečevanje kristalizacije dodali kalijev citrat, ter holestiramin za zmanjšanje maščobne malabsorpcije. Po uvedbi terapije smo opažali izboljšanje ledvičnega delovanja, bolnik ni bil več dializno odvisen. Ob odpustu iz bolnišnice je kreatinin znašal 430 $\mu\text{mol/L}$, sečnina 44,2 mmol/L . Po odpustu je bil spremljan v nefrološki ambulanti, kjer smo opažali postopno izboljšanje ledvičnega delovanja. Leto po odpustu je kreatinin znašal 145 $\mu\text{mol/L}$, sečnina 10,6 mmol/L , kar kaže na skorajda popolno restitucijo ledvičnega delovanja.

Zaključek: Oksalatna nefropatija je redek, a potencialno reverzibilen vzrok za KLO. V našem primeru je bila oksalatna nefropatija posledica neprepoznane eksokrine pankreatične insuficience. Po uvedbi multimodalne terapije smo dosegli zelo dobro izboljšanje ledvičnega delovanja. Ob akutni ledvični odpovedi nejasne etiologije je v diferencialni diagnozi smiselno pomisliti na možnost oksalatne nefropatije.

VPLIV LEDVIČNE FUNKCIJE NA PREŽIVETJE STAROSTNIKOV DIAGNOSTICIRANIH Z AKUTNO MIELOIČNO LEVKEMIJO

THE IMPACT OF KIDNEY FUNCTION ON SURVIVAL IN ELDERLY PATIENTS
DIAGNOSED WITH ACUTE MYELOID LEUKAEMIA

*Nejc Pulko¹, Tadej Petreski^{2,3}, Jasmina Hauptman¹, Nejc Piko^{2,4}, Zlatko Roškar¹,
Sebastjan Bevc^{2,3}*

1 Department of Haematology, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor, Slovenia

2 Department of Nephrology, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor, Slovenia

3 Faculty of Medicine, University of Maribor, Taborska ulica 8, Maribor, Slovenia

4 Department of Dialysis, Clinic for Internal Medicine, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor, Slovenia

Background: Acute myeloid leukaemia (AML) is an aggressive haematologic cancer that involves myeloid cells. Its treatment depends on patient age, performance status (PS), and other comorbidities. Elderly patients with comorbidities and poor PS receive treatment with hypomethylating agents or supportive care, less likely intensive chemotherapy. Several models are available to predict treatment related mortality, which all primarily focus on PS. Some studies have reported higher treatment toxicity with worse kidney function. Less is known about the impact of chronic kidney disease (CKD) on survival in elderly patients with AML.

Methods: We performed a retrospective analysis of 81 patients (51.9% male) aged over 65 years on their first visit to the haematology outpatient clinic in the UMC Maribor between 2014 and 2019 when the diagnosis AML was established. The median observation period lasted 108 days (IQR 292, maximum 1169). Patients' documentation was examined for previous illnesses, PS was calculated, a complete blood count, basic biochemistry profile, and a bone marrow biopsy were done. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the CKD-EPI creatinine equation and CKD was defined as eGFR < 60 ml/min/1,73m².

Results: The median age of patients was 75 years (IQR 14, maximum 93). The mean eGFR was 59.5±24.0 ml/min/1.73m². CKD was present in almost half of patients (49.4%). The CKD group was significantly older than the non-CKD group, median 81 and 72 years (p = 0.02), respectively. The most common comorbidities were cardiovascular disease (58.0%), diabetes mellitus (13.6%), and previously diagnosed malignant disease other than AML (11.1%). Altogether, 69 (85.2%) patients died during the observation period. Kaplan-Meier survival analysis showed statistically lower survival for CKD compared to non-CKD patients (Log-Rank $\chi^2 = 6.736$; p = 0.009). Cox regression model, adjusted for age, comorbidities, and treatment, revealed the main predictors for patient survival to be PS, AML type, and blast percentage.

Conclusions: Our results indicate that elderly CKD patients have a worse survival when diagnosed with AML, however CKD was not one of the main predictors in patient survival. Further studies should be done to evaluate possible interventions and tailor chemotherapy regimen to kidney function in these patients.

KONZERVATIVNA IN PALIATIVNA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z NAPREDOVALO KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

CONSERVATIVE AND PALLIATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSIVE CHRONIC KIDNEY DISEASE

Tanja Belčič Mikič¹, Bojan Vujkovic², Jelka Lindič¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec, Slovenija

Uvod: V svetu se večja število bolnikov, ki se namesto za začetek dialize odločajo za konzervativno podporno zdravljenje ali opuščajo dializo, saj je pri polimorbidnosti dolžina življenja podobna, kvaliteta življenja pa različna. V naši raziskavi smo preverili poznavanje zakonskih predpisov, odnosa do konzervativnega zdravljenja, opustitve dialize in paliativne obravnave pri bolnikih z napreduvala kronično ledvično boleznijo v Sloveniji.

Metode: Raziskavo smo med nefrologi izvedli s pomočjo elektronskega vprašalnika, prirejenega po predlogi evropske raziskave »European Renal Best Practice survey«.

Rezultati: Na vsa vprašanja je odgovorilo 41 članov SND, 59 % je bilo žensk, večina (55 %) je bilo starih od 35 do 50 let z delovno dobo več kot 10 let (57 %) v hospitalni dejavnosti (50 %). Da je pravica do paliativne oskrbe urejena zakonsko, jih je vedelo 39 %. Postopek o vnaprej izraženi volji je poznalo 32 %, dolžino veljavnosti 41 % vprašanih, a po oceni nefrologov 79 % bolnikov ni seznanjenih s to možnostjo, čeprav naj bi zdravniki kar v 98 % poznali temelje avtonomije bolnikov. 11 % zdravnikov je poročalo o bolnikih, ki so na svojo željo opustili dializno zdravljenje. 86 % jih nima izdelanega postopka o opustitvi dialize, odločitev v 86 % sprejme konzilij na predlog bolnika ali svojcev (76 %). Če bi bolnikovi volji svojci nasprotovali, bi opustilo dializo le 48 % nefrologov. Več bolnikov z napreduvala kronično ledvično boleznijo bi se po mnenju nefrologov odločilo za konzervativno zdravljenje, če bi bila na voljo boljša oskrba teh bolnikov. 84 % vprašanih je menilo, da zdravstveni delavci niso dovolj seznanjeni z možnostmi paliativne oskrbe v svoji regiji, samo 2 % je imelo izdelan načrt paliativne obravnave, čeprav je 57 % takih bolnikov odpuščenih domov. Izobraževanja o paliativni oskrbi se je v zadnjih treh letih udeležilo 59 % nefrologov, večina na nacionalnem srečanju ali v svoji ustanovi (88 %).

Zaključek: Nefrologi moramo educirati bolnike o vseh načinih zdravljenja, upoštevati avtonomijo bolnikov in imeti jasne usmeritve glede konzervativne ali paliativne oskrbe pri opustitvi dialize.

UREJENOST KRVNEGA TLAKA PRI BOLNIKIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO V NEFROLOŠKI AMBULANTI UKCL

BLOOD PRESSURE CONTROL IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
IN THE NEPHROLOGY OUTPATIENT CLINICS, UMCL

Polona Kolenc¹, Damjana Stariha¹, Marija Mikša¹, Majda Gorenji¹, Olivera Šterk¹, Senka Kovač¹, Milica Podobnik¹, Andreja Marn Pernet^{1,2}

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za nefrologijo, Zaloška 7, Ljubljana, Slovenija

2 Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Korytkova 2, Ljubljana

Uvod: Bolniki s kronično ledvično boleznijo (KLB) imajo pogosto zvišan krvni tlak (KT) $\geq 140/90$ mmHg, izmerjenim v ambulanti, ali $\geq 130/80$ mmHg, pridobljen s pomočjo celodnevne sledenja KT (CSKT). Ta metoda predstavlja 24-urno, dnevno in nočno neprekinjeno merjenje krvnega tlaka, zato je najbolj zanesljiva za oceno KT predvsem pri ledvičnih bolnikih. V tem prispevku predstavljamo urejenost KT bolnikov v nefrološki ambulanti UKC Ljubljana od 2017-2020.

Metode: V nefrološki ambulanti smo za CSKT uporabili napravo Mobile-O-Graph 24 h PWA (I.E.M. GmbH Nemčija). Bolniku smo najprej v ambulanti izmerili sedeči KT. Nato smo mu navezali napravo za CSKT. Naslednji dan smo posnete podatke prenesli v računalniški program. Zabeležili smo zdravila, ki jih je bolnik prejemal za znižanje KT in opravili laboratorijske preiskave za oceno ledvičnega delovanja (serumsko koncentracijo kreatinina in OGF po EPI-CKD).

Rezultati: CSKT smo opravili pri 31 bolnikih. Stari so bili od 20 do 86 let, povprečno 59 ± 18 let. Moških je bilo 55%. Sedem bolnikov je imelo normalno ledvično delovanje z glomerulno filtracijo nad $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ostali so imeli KLB stopnje 2-5. Med njimi jih je bilo 39% s KLB 3 in 16% s KLB 4-5. Povprečna koncentracija kreatinina je znašala $139 \pm 130 \mu\text{mol/L}$. Najpogostejša ledvična bolezen je bila hipertenzijska okvara v 55% (renovaskularna pri dveh). Ostale ledvične bolezni so bile diabetična ledvična bolezen, glomerulonefritis, avtosomno dominantna policistična bolezen ledvic, KLB po akutni ledvični odpovedi ali neopredeljene. Dnevni povprečni sistolični KT je znašal 134 ± 17 , diastolični pa 82 ± 13 mmHg. Nočni sistolični KT je bil 128 ± 17 in diastolični KT 74 ± 12 mmHg. Vendar je bilo nočno znižanje sistoličnega KT le 6 mmHg (4,5%) in diastoličnega KT 8 mmHg (9,8%). Pomembno višje vrednosti KT so imeli bolniki izmerjenega v ambulanti, kjer je bil sistolični KT 150 ± 22 in diastolični 85 ± 16 mmHg. Povprečno so prejemali $2 \pm 1,6$ antihipertenzijskih zdravil.

Zaključek: Naša raziskava je pokazala, da je KT pomembno višji v nefrološki ambulanti kot je KT, pridobljen s CSKT. Dobro bi bilo pogosteje spremljati urejenost KT s 24-urno metodo. Glede na slednjega je hipertenzija pri naših bolnikih kar dobro urejena, le nočni upad je nezadosten.

AKUTNA LEDVIČNA OKVARA ZARADI HIPERKALCIEMIJE PO UPORABI NADOMESTKOV VITAMINA D PRI BOLNICI S SUMOM NA SARKOIDOZO-PRIKAZ PRIMERA

HYPERCALCEMIA AND ACUTE KIDNEY INJURY DUE TO VITAMIN D TOXICITY IN
YOUNG FEMALE WITH SUSPECTED SARCOIDOSIS

Valentina Černetič Korelec¹, Andreja Marn Pernat^{1,2}

1 University Medical Center, Ljubljana, Department of Nephrology, Zaloška 7,
Ljubljana, Slovenia

2 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Korytkova 2, Ljubljana, Slovenia

Background: Exogenous vitamin D toxicity is predominantly connected with active vitamin D analogues, used to treat hypocalcemic disorders, including hypoparathyroidism, osteomalacia and end-stage renal failure. But this is rare in otherwise healthy people taking vitamin D supplements. We present a clinical case of marked hypercalcemia and acute kidney injury in a young female with suspected sarcoidosis.

Methods: The 37-year old female patient was referred to Nephrology outpatient clinic urgently due to acute renal failure. Her blood check up at general health care practitioner showed a raised creatinine level of 157 $\mu\text{mol/L}$. Her clinical exam was unremarkable. Urinalysis showed only mild leukocyturia. Her laboratory tests later showed markedly elevated calcium level of 2.96 mmol/L , while iPTH was utterly suppressed to less than 3 pg/ml . A history of suspected sarcoidosis due to elevated ACE and chitotriosidase raised suspicion of endogenous vitamin D toxicity. The serum concentration of free 25 hydroxyvitamin D was 162 nmol/L . Then she admitted taking vitamin D supplements in a dosage approx. 10.000 IU/day. A therapy was self indicated, no such recommendation was found in previous medical documentation.

Results: Vitamin D supplement was immediately stopped. The patient was treated with saline infusion intensively. Laboratory results at the discharge showed normal serum calcium level of 2.36 mmol/L and serum creatinine concentration decreased to 100 $\mu\text{mol/L}$. The patient will have complete blood check up next week to see if restoration of kidney function is complete.

Conclusions: In past decade vitamin D has been increasingly recognised to have several beneficial effects and is now easy accessible in pharmacies and stores. Generally, vitamin D supplementation is considered safe even when self prescribing. But there is a risk group of patients with abnormal vitamin D metabolism, including granuloma-forming disorders and lymphomas. In these conditions, an additional mechanism of endogenous vitamin D metabolism disorder may potentially increase the risk of hypercalcemia secondary to vitamin D toxicity.

COVID-19 NA BOLNIŠKEM ODDELKU KO ZA NEFROLOGIJO – KAJ SE LAHKO NAUČIMO?

COVID-19 ON CLINICAL DEPARTMENT OF NEPHROLOGY – WHAT CAN WE LEARN ABOUT IT?

Špela Borštnar^{1,2}, Željka Večerić-Haler^{1,2}

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenija

84-letni bolnik z E. Coli urosepso je bil 13.3.2020 premeščen na KO za nefrologijo (KON) iz Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja (KIBVS). Imel je tudi respiratorno simptomatiko, ki je bila pripisana srčnemu popuščanju. Ker je ponovno postal visoko febrilen, je bil osmi dan (20.3.2020) odvzet bris na SARS CoV-2, ki je bil pozitiven. V času hospitalizacije je bil v večdnevem stiku v sobi s 5, začetne 2-3 dni še s 3 bolniki. Bolniki v sobah niso uporabljali zaščitnih mask, so jih pa nosili, če so sobo zapustili (npr. ob odhodu na diagnostične preiskave). Od zdravstvenega osebja KON je bilo v stiku z bolnikom 11 zdravnikov, 19 medicinskih sester in tehnikov. Poleg tega je imel bolnik stik še s 23 osebami (strežnice, spremstvo, osebje na RTG,...). Osebje je sprva uporabljalo kirurško masko in razkuževanje rok, po dokazani prvi okužbi smo za rizične kontakte uporabljali polno osebno varovalno opremo. Od 5 bolnikov, ki so bili največ časa v isti sobi z okuženim bolnikom, so 4 imeli pozitiven bris na SARS CoV-2, dva bolnika od teh sta umrla na KIBVS. Zadnji bolnik iz te sobe, dializni bolnik, je imel 21.3.2020 bris na SARS CoV-2 negativen, 23.3.2020 je bil odpuščen, 26.3.2020 je doma utrpel primarni srčni zastoj z neuspešno reanimacijo. Od še 3 kontaktov, je še eden, tudi dializni bolnik, zbolel 24.3.2020 z respiratorno simptomatiko, bris na SARS CoV-2 je bil 2x negativen. Tudi on je utrpel srčni zastoj z uspešno reanimacijo, naslednji dan je umrl. Ostala dva kontakta nista zbolela. Obdukcija pri vseh umrlih bolnikih ni bila napravljena. Od zaposlenih je za Covid-19 zbolela ena medicinska sestra, ki je bila v tesnem kontaktu.

Na podlagi lastnih izkušenj je mogoče izpeljati nekaj zaključkov: 1. Bolniki imajo med hospitalizacijo stik s (pre)velikim številom zaposlenih; 2. Kužnost je v zaprtem prostoru brez uporabe zaščitnih mask zelo visoka; 3. Kirurške maske nudijo dobro zaščito zdravstvenih delavcev; 4. Pojavlja se vprašanje pomembnosti negativnega brisa pri kontaktih; 5. Umrljivost je pri polimorbidnih bolnikih visoka; 6. Pri dializnih kontaktih bi morali biti pozorni na nenadni srčni zastoj. Obdukcija je v takšnih primerih zaželena iz varnostnih in učnih razlogov.

KRIOGLOBULINEMIČNI GLOMERULONEFRITIS IN VASKULITIS PRI BOLNIKU S SISTEMSKO SKLEROZO IN SEKUNDARNIM SJÖGRENOVIM SINDROMOM

PATIENT WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND SECONDARY SJÖGREN SYNDROME COMPLICATED BY CRYOGLOBULINEMIC GLOMERULONEPHRITIS AND VASCULITIS

Nika Kojc¹, Milan Car¹, Maja Frelih¹, Andreja Aleš Rigler²

1 Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

2 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

Background: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by vascular alterations and autoimmune activation leading to widespread organ fibrosis. SSc microangiopathy include loss of small vessels and proliferative obliterative vasculopathy; however, vascular inflammation indicating association with systemic vasculitis is rare. Unusual vascular manifestations in SSc patients might be associated with systemic vasculitis including cryoglobulinemic vasculitis. We report a case of mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis and vasculitis, confirmed by kidney and skin biopsy, in a patient with systemic sclerosis with calcinosis, Reynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasias (CREST) syndrome and secondary Sjögren syndrome.

Case presentation: A 67-year-old man with diabetes mellitus type I and SSc presented with fatigue, abdominal pain, occasional diarrhea, anemia, purpura of arms and legs, and worsening renal function. Urine examinations showed only mild hematuria with scarce erythrocytic casts and low proteinuria, which more pointed to tubulointerstitial disease. ANA was positive, ENA was negative and ACMA antibodies were present. ANCA was negative, but mixed cryoglobulinemia 1857 mg/l (IgG and IgM) was noticed. C4 component of complement was lowered. Serology tests for hepatitis B and C were negative. Skin biopsy indicated immune complex vasculitis. Diffuse proliferative and exudative immune complex glomerulonephritis with double contour formation and diffuse necrotizing vasculitis of small interlobular arteries and arterioles, and acute tubular injury was detected on histopathologic examination. Ultrastructurally, there were not only subendothelial and mesangial deposits consistent with cryoglobulinemic glomerulonephritis but also glomerular chronic thrombotic microangiopathy related to SSc. After treatment with plasmapheresis, rituximab and methylprednisolone pulses renal function improved, but proteinuria transiently increased into nephrotic range and laboratory signs of thrombotic microangiopathy occurred, so dosage of methylprednisolone was diminished. Seven months later, when renal function worsened again (serum creatinine 330 $\mu\text{mol/l}$, cryoglobulins 250 mg/l), kidney rebiopsy revealed residual immune complex glomerulonephritis and chronic thrombotic microangiopathy without active vascular lesions, but marked interstitial fibrosis and tubular atrophy developed. Biopsy of small salivary glands confirmed secondary Sjögren's syndrome.

Conclusions: Appropriate clinico-serological investigation including cryoglobulins detection is crucial in SSc patients with suspicious small vessel vasculitis. Worsening of renal function in SSc patients might be associated with cryoglobulin-related vasculitis and glomerulonephritis, even in the absence of marked hematuria and proteinuria, which could be confirmed only by renal biopsy.

NOSEČNICA S KRVAVEČIM ANGIOMIOLIPOMOM LEDVICE IN PONAVLJAJOČIM SE PNEVMOTORAKSOM

A PREGNANT PATIENT WITH A BLEEDING ANGIOMYOLIPOMA AND RELAPSING PNEUMOTHORAX

Vlasta Malnarič Marentič¹, Žiga Piletič¹

1 Medicinski sektor, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

Ozadje: Predstavljamo primer 34-letne bolnice, ki je v 19. tednu nosečnosti obiskala urgentno internistično ambulanto zaradi bolečin po levi strani prsnega koša in trebuha. S slikovnimi preiskavami smo potrdili krvaveči angiomiolipom (AML) policistično spremenjene leve ledvice ter spontani pnevmotoraks levo, ki je potreboval torakalno drenažo. Angiomiolipom smo spremljali.

Metode: Na podlagi klinične slike smo posumili na tuberozno sklerozo (TS), redko avtosomno dominantno dedno bolezen pri kateri so AML eden od glavnih kriterijev za klinično postavitve diagnoze. Še eden od glavnih kriterijev je limfangioleiomiomatoza (LAM) pljuč, ob kateri se zaradi cistično spremenjenega parenhima pljuč pojavljajo spontani pnevmotoraksi.

Rezultati: Zanimalo nas je, ali gre za sporadično LAM z AML v obeh ledvicah, ali za TS, zato smo iskali še druge glavne in pomožne klinične kriterije za morebitno diagnozo TS. Natančnejša slikovna ali invazivna diagnostika ob aktivni nosečnosti zaenkrat ni bila možna.

Sklepi: LAM, AML in TS so redke bolezni, ki se pogosteje pojavljajo pri ženskah v rodni dobi, njihovi zapleti pa so lahko življenje ogrožujoči. Pomembno je, da na možnost teh bolezni pomislimo ter jih pravočasno prepoznamo, saj so se v zadnjih letih pojavile tudi nove terapevtske možnosti.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN PROGNOZA MULTICISTIČNO DISPLASTIČNE LEDVICE PRI OTROCIH

CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS OF MULTICYSTIC DYSPLASTIC
KIDNEYS IN CHILDREN

Matjaž Kopač¹

*1 Clinical department of nephrology, University children's hospital Ljubljana,
University Medical Centre Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Slovenia, EU*

Background: To evaluate clinical features, complications and prognosis of multicystic dysplastic kidneys in children.

Methods: In this retrospective study clinical features of 80 children with unilateral multicystic dysplastic kidneys were analyzed. They were evaluated at the Clinical department of nephrology of University children's hospital Ljubljana between years 2012 and 2019. Data were obtained from electronic health care records.

Results: There were 50 boys (62,5 %) and 30 girls (37,5 %) with unilateral multicystic dysplastic kidneys. They were detected with antenatal ultrasound in 50 of them (62,5 %), in the first months of life in 13 of them (16,3 %), data were not available in others. Mean follow-up time was 7,8 years (standard deviation 5,2). None of them had hypertension. 35 children (43,8 %) had associated congenital genitourinary anomalies, most commonly vesicoureteral reflux (13 (16,3 %) of them), followed by cryptorchidism (12 (15 %) of them) and hydronephrosis and/or hydroureter (in 7 (8,8 %) of them. 5 of them had chromosomopathy (6,3 %). 8 children (10 %) had urinary tract infection. Only one of them had decreased kidney function (due to dysplasia of the contralateral kidney), but all the others had normal kidney function (in 4 of them no data were available due to technical reasons). Urinalysis was normal in 72 children (90 %) while 4 (5 %) had microhematuria, 2 (2,5 %) had proteinuria and 1 had both. Family history was positive on anomalies of the kidney and urinary tract in 17 of them (21,3 %). We observed spontaneous involution of multicystic dysplastic kidney in 30 children (37,5 %), with mean age of 3,9 years at involution (standard deviation 3,4). Nephrectomy was done in 10 patients (12,5 %).

Conclusions: Unilateral multicystic dysplastic kidney has a very good prognosis if the contralateral kidney is normal. It affects boys more commonly than girls. Most of them are detected antenatally or very early in life. Associated congenital genitourinary anomalies are common. Most of these children do not suffer from urinary tract infections, hypertension, kidney dysfunction or other complications. Spontaneous involution relatively often occurs in the first years of life in these children.

KLINIČNE IZKUŠNJE PRI SLOVENSKIH PEDIATRIČNIH BOLNIKIHZ AVTOSTOMNO RECESIVNO POLICISTIČNO BOLEZNIJO LEDVIC

CLINICAL EXPERIENCES WITH AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE IN SLOVENIAN PEDIATRIC PATIENTS

Anja Fon Gabršček¹, Anamarija Meglič², Gregor Novljan^{2,3}, Tanja Kersnik Levart² and Rina R Rus²

1 Zdravstveni dom Tolmin, Prešernova ulica 6a, Tolmin, Slovenija

2 Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, Ljubljana, Slovenija

Background: Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is an inherited ciliopathy caused by PKHD1 gene mutations. We aimed to review clinical characteristics, management, and outcomes in patients with ARPKD.

Methods: All patients with ARPKD, treated at the Pediatric Nephrology Department of the University Children's Hospital in Ljubljana between 1980 and 2020, were included in the study. Genetic testing was performed in all patients. The data were assessed retrospectively by reviewing the patient's medical records.

Results: We included thirteen patients in the study. Prenatal diagnosis was established in 3 (23%) patients. In 4 (31%) patients, the diagnosis was confirmed in the first few days of life, and 6 (46%) patients manifested later during childhood. The average age at diagnosis was 23 months (range: 1 month - 4.3 years). The gender distribution was equal, with 6 (46%) male and 7 (54%) female patients. Family history was positive in 3 patients (23%), and there were no consanguinity cases. Six (46%) babies were borne prematurely, 4 (31%) needed mechanical ventilation after birth. Arterial hypertension was present at diagnosis in 8 (62%) patients and developed later in all other patients. Ten (77%) patients required multi-drug treatment for blood pressure control. Two (15%) patients presented with end-stage renal disease (ESRD). Four (31%) patients had hyponatremia. Liver function was affected in 12 (92%) patients and was the predominant clinical concern in two of them. Portal hypertension was found in 7 (54%) children. Initial sonography revealed enlarged kidneys in 12 (92%) patients, hyperechoic kidneys or poor cortico-medullary differentiation in 10 (77%), kidney cysts in 10 (77%), liver abnormalities in 5 (38%), and liver cysts in 2 (15%) patients. Liver biopsy revealed congenital hepatic fibrosis in two (15%) patients. Growth retardation was detected in 4 (31%) patients. Unilateral nephrectomy was necessary before dialysis in one patient. Five (38%) patients received maintenance dialysis. Kidney and liver transplantation was performed in one (8%) patient. Two (15%) patients died because of sepsis or respiratory failure.

Conclusion: ARPKD is a progressive disease, leading to ESRD and renal replacement treatment. Our data confirm the phenotypic variability of ARPKD in Slovenian patients.

KLINIČNA PREDSTAVITEV SLOVENSKE KOHORTE OTROK S PRIROJENIMI NAPAKAMI LEDVIC IN SEČNIH POTI

CLINICAL PRESENTATION OF SLOVENIAN COHORT OF CHILDREN WITH CONGENITAL ANOMALIES OF KIDNEY AND URINARY TRACT (CAKUT)

Jakob Zapušek¹, Boris Zagradišnik², Nataša Marčun Varda³

1 Department of Paediatrics, General Hospital Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec

2 Laboratory of Medical Genetics, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000, Maribor, Slovenia

3 Department of Paediatrics, Nephrology Unit, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000, Maribor, Slovenia

Objectives: Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) are common pathology in paediatric nephrology and one of the important causes of chronic kidney disease in children. The aim of our study was to find out the clinical presentation of our children with CAKUT, their treatment and complications.

Methods: From July 2018 to May 2020 a large clinical study was performed with cohort of CAKUT patients from the Northeast region of Slovenia. 324 CAKUT patients with all the relevant clinical data available, were included in the study and clinically screened. In addition, cohort included patients, in whom, after parent consent, a blood sample for DNA isolation was taken, allowing further genetic studies to be compared to phenotype findings. In all included children their clinical characteristics, diagnostic methods, treatment and complications were collected. The study was approved by National Ethics Committee.

Results: The most common CAKUT was vesicoureteral reflux (VUR), diagnosed in 273 children (84.2%), followed by hydronephrosis due to pyeloureteral junction stenosis in 76 children (23.4%), dilation of pelon in 43 (13.3%), megaureter in 27 (8.3%), duplex collecting system in 19 (5.6%) and hypoplastic kidney in 12 included children (3.7%). All other CAKUT's together were present less frequently, diagnosed in 32 cases (9.9%). Regarding diagnostics, ultrasound was done in 100% of patients, voiding cystourethrogram in 316 (97.5%) and dynamic renal scintigraphy in 22 (6.8%) of them. Urologist was consulted in 137 (42.3%) cases. All cohort members were treated accordingly to their diagnosis and severity. Observation only was sufficient in 48 (14.8%) of patients, antibiotic prophylaxis was needed in 138 (42.6%), endoscopic treatment of VUR with injection of synthetic or natural materials (collagen, Vantris, Deflux) in 109 (33.5%) and classic surgical procedure in 29 (9%) patients. Complications were few, mainly before the year 2010. Reflux nephropathy was diagnosed in 19 patients (5.8%), hypertension in 17 patients (5.2%) and chronic renal disease in 11 patients (3.3%).

Conclusions: The most common CAKUT, diagnosed in our patients, was VUR. Their diagnostic and treatment management were in accordance with the newest global standards. The complication rate was relatively low, especially in the last decade.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN ZDRAVLJENJE OTROK Z MOTNJAMI MIKCIJE V UKC MARIBOR

CLINICAL PRESENTATION AND TREATMENT OF SLOVENIAN COHORT OF CHILDREN WITH ENURESIS

Sonja Golob Jančič¹, Martina Filipič¹, Mladen Crnobrnja¹, Nataša Marčun Varda¹

1 Department of Paediatrics, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, Maribor, Slovenia

Background: Enuresis is a common problem in the childhood and can present as diurnal or only night time voiding. Our aim was to evaluate clinical presentation of patients referred to the Paediatric Clinic with voiding disorders and our treatment regime and success in enuresis in the 10-year period between 2006 and 2016.

Methods: We examined all patients' files of children with voiding disorders referred to our clinic between 2006 and 2016 retrospectively. We examined 830 files and 226 patients had only daytime voiding problems therefore met exclusion criteria. 604 patients with enuresis were evaluated for treatment strategy and treatment success for patients that made more than one visit was evaluated (n= 440). We used International children's continence society standardisation document to evaluate success according to wet night reduction in percentage: no success (<50%), partial success (50-99%) complete success (100%).

Results: Average age of the patients was 7,18 years ($\pm 2,62$), 55,3% (334) were boys and 44,7% (270) girls. On their first visit they had on average 24 wet nights per month (median 30), on their last visit patients had in average 7,9 wet nights a month (median 2 nights a month). 37,0 % had complete success, 37,5 % of patients had partial success and 25,5% had no success. Average decline of wet nights was 69,1 %. Treatment with urotherapy (98%) and desmopressin (72%) were the most used treatment method and combination of both is in our study superior to treatment with alarm or psychological treatment. Urotherapy and urotherapy with parental waking were most successful treatment combinations.

Conclusions: Our cohort is characteristically comparable to the literature. Our treatment success is comparable to that cited in the literature. Lack of data and patient compliance are main problems in evaluating treatment success. The purpose of this evaluation is to define the current state and upgrade our clinical practice. Prospective randomized study should be made to better evaluate our clinical work.

LEDVIČNA PRIZADETOST PRI NAŠIH BOLNIKI S TUBEROZNO SKLEROZO

RENAL IMPAIRMENT IN OUR CHILDREN WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Sonja Golob Jančič¹, Martina Filipič¹, Nataša Marčun Varda¹, Peter Gradišnik¹, Andreja Osterc Koprivšek¹

1 Department of Paediatrics, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor, Slovenia

Objectives: Tuberous sclerosis is a neurocutaneous syndrome with heterogeneous clinical picture starting in childhood. It often presents with neurologic symptoms and cognitive impairment as well as with renal manifestations. The latter can begin in infancy and increase with age, involving cystic renal disease and angiomyolipomas. The aim of our study was to determine the extent of renal impairment and other clinical characteristics as well as treatment of children with tuberous sclerosis, followed-up in our department.

Methods: Ten patients with tuberous sclerosis (median age of 13.5 years) were included in our study. Their history, clinical characteristics, including renal manifestations, and treatment were highlighted. In addition, the results of genetic analysis were checked.

Results: Renal manifestations, mostly angiomyolipomas, were noticed in six of our patients. In 2 patients renal impairment was found to be substantial. However, at the moment decreased renal function is present in only one. In two thirds of patients skin pathology was found, both cardiac rhabdomyomas and retinal hamartomas were present in 3 and brain lesions in 7 patients. In 7 patients epileptic seizures and in 3 cognitive disorders were diagnosed, with 4 and 2 of them necessitating antiepileptic or psychiatric therapy, respectively. In 2 patients systemic everolimus was used and in one of them, embolization due to renal haemorrhage was performed. In 2 patients topical everolimus for skin lesions was also prescribed. Until now, genetic analysis was performed in 7 patients and was positive in 5 and negative in 2 of them.

Conclusions: Our results confirmed that renal impairment in tuberous sclerosis patients is often present. However, in most of the paediatric patients renal function is stable and the treatment is rarely needed.

HENOCH-SCHÖNLEIN VASKULITIS PRI SLOVENSKIH OTROCIH

VASCULITIS HENOCH-SCHÖNLEIN IN A COHORT OF SLOVENIAN CHILDREN

Mirjam Močnik¹, Nataša Marčun Varda¹

1 Department of Paediatrics, Nephrology Unit, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

Background: Vasculitis Henoch-Schönlein (VHS), the most common systemic vasculitis in children, can present with nephritis and possibly progress to chronic kidney disease. The aim of our study was to find out the clinical presentation of children with VHS, admitted to our hospital, their treatment, renal involvement and present renal sequelae.

Methods: The data of patients with VHS, admitted to our hospital between 2005 and 2018, their clinical characteristics, renal involvement and treatment at first presentation, relapses and present renal status were retrospectively collected. The parameters were compared with previously published research.

Results: 123 children were included in the study. At first presentation, skin purpura was present in all patients, joints swelling in 52.8%, gastrointestinal problems in 19.5% and renal impairment in 10% of them. Most often, patients were treated with supportive therapy. In 61.8% nonsteroidal anti-inflammatory drugs and in 13% corticosteroids were used. Nineteen patients (15.4%) relapsed, most often due to skin purpura (84.2%) and kidney manifestations (42.1%). In addition to corticosteroids, in one patient corticosteroid pulses have been introduced and in 6.5% of patients ACE inhibitors have been used for prolonged period. All children with kidney involvement have been followed-up. At present, in only one adolescent kidney function is decreased with important proteinuria.

Conclusions: In our cohort of children with VHS, similar organ involvement as in other published studies was found out. The presence of skin purpura was uniformly detected, but other manifestations were found less often than in similar studies, although in a similar order. Compared to other studies, we more often decided only for supportive therapy. In addition, a smaller proportion of returnees was recorded. Moreover, only in small proportion of children with initial renal involvement, relapses were found out and corticosteroid treatment introduced. Despite presently favourable renal status of these children, further follow-up is needed

VITAMIN D PRI OTROCIH Z ARTERIJSKO HIPERTENZIJO

VITAMIN D IN CHILDREN WITH HYPERTENSION

Zarja Polak Zupan¹, Živa Radulović¹, Aljoša Tomazini¹, Nataša Marčun Varda²

1 Medicinska Fakulteta, Univerza v Mariboru, Maribor, Slovenija

2 Klinika za pediatrijo, Enota za nefrologijo in arterijsko hipertenzijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Slovenija

Uvod: Vitamin D je eden izmed ključnih vitaminov človeškega organizma, ki igra pomembno vlogo pri številnih fizioloških in posledično tudi patoloških procesih. Namen raziskave je bil ugotoviti morebitne korelacije in razlike v vrednostih vitamina D v krvi med skupinami prekomerno težkih otrok z arterijsko hipertenzijo, otrok z normalno telesno težo in arterijsko hipertenzijo ter kontrolno skupino zdravih otrok z normalno telesno težo.

Metode: Vsem vključenim preiskovancem smo določili vrednosti vitamina D v krvi, antropometrične parametre (telesno težo, višino, indeks telesne mase), starost, spol in krvni tlak. Rezultate smo analizirali s statističnim orodjem SPSS z uporabo testa t za neodvisne vzorce in Pearsonovega korelacijskega testa.

Rezultati: V raziskavi je sodelovalo 120 otrok, starih med 4 in 18 let, od tega 46 otrok z arterijsko hipertenzijo in prekomerno telesno težo (skupina A), 40 otrok z arterijsko hipertenzijo in normalno telesno težo (skupina B) ter 34 otrok brez povišanega krvnega tlaka in telesno težo v mejah normale (skupina C), ki so predstavljali kontrolno skupino. Rezultati so pokazali razliko v vrednostih vitamina D med adipoznimi otroci s povišanim krvnim tlakom in normalno težkimi hipertoniki, ki ni dosegla statistične signifikantnosti ($p=0,084$), kjer so bile povprečne vrednosti vitamina D skupine A 61,2 nmol/l, skupine B pa 69,3 nmol/l. Med kontrolno skupino (povprečna vrednost vitamina D 77,7 nmol/l) in skupino adipoznih hipertonikov smo dokazali statistično pomembno razliko ($p=0,001$). Rezultati so pokazali tudi razliko v vrednostih vitamina D med kontrolno skupino in skupino B, ki pa ni bila signifikantna ($p=0,117$). Dokazali smo tudi korelacijo med vrednostjo vitamina D in sistoličnim krvnim tlakom ($r=-0,288$; $p=0,01$) oz. vitaminom D in težo ($r=-0,155$; $p=0,045$). Znotraj posameznih skupin smo največjo korelacijo dokazali pri hipertonikih z normalno telesno težo in sicer med vrednostjo vitamina D in sistoličnega tlaka ($r=-0,338$; $p=0,033$).

Zaključek: Pilotna študija kaže, da se vrednosti vitamina D v krvi med vsemi preiskovanimi skupinami razlikujejo, signifikantno pa med skupino pretežkih otrok z arterijsko hipertenzijo in kontrolno skupino. Največjo korelacijo smo dokazali med vrednostmi vitamina D in sistoličnega tlaka. Rezultati tako nakazujejo na pomembnost dodajanja vitamina D pri pediatrični populaciji s povišanim krvnim tlakom in tudi adipoznostjo.

HITROST PULZNEGA VALA IN MARKERJI LEDVIČNE FUNKCIJE – CISTATIN C, KREATININ IN MIKROALBUMINURIJA PRI OTROCIH

PULSE WAVE VELOCITY AND SERUM CYSTATIN C, SERUM CREATININE AND MICROALBUMINURIA IN CHILDREN

Mirjam Močnik¹, Nataša Marčun Varda¹

1 Department of Paediatrics, Nephrology Unit, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia

Background: Chronic kidney disease is well established cardiovascular risk factor. Studies in adults have shown an association between mildly decreased kidney function or even normal values of kidney function markers and pulse wave velocity (PWV), a measure of arterial stiffness. The aim of our study was to evaluate associations between chronic kidney disease markers, PWV and central hemodynamic parameters in children and adolescents at risk for subclinical kidney damage.

Methods: 168 children and adolescents with hypertension, obesity or hypercholesterolemia were included and the laboratory data has been collected retrospectively. Subjects were further subdivided into four groups consisting of children and adolescents with hypertension (Group 1), obesity (Group 2), hypercholesterolemia (Group 3) and group with combination of listed risk states (Group 4). PWV has been measured using applanation tonometry (SphygmoCor, SCOR-Vx, Australia).

Results: In multiple regression analysis of all subjects with PWV as dependent variable age and diastolic blood pressure were statistically significant. Pearson correlation test demonstrated statistically significant correlation between PWV and serum creatinine in group of all subjects ($r=0.184$, $p=0.018$). Further subdivision showed the correlation was important only in Group 4 ($r=0.370$, $p=0.002$). In Group 2 there was a correlation between PWV and microalbuminuria ($r=0.822$, $p=0.023$). Additionally, correlations between kidney function markers and central hemodynamic parameters showed significant correlations between serum creatinine and heart rate ($r=-0.232$, $p=0.001$) as well as some associated parameters (augmentation index, standardized at heart rate 75/min, ejection duration, subendocardial viability ratio).

Conclusions: Our study demonstrated correlation between serum creatinine and PWV in children with combined risk factors for atherosclerosis and further for subclinical kidney damage. Further prospective research is needed to confirm the findings.

PREHOD KRONIČNIH NEFROLOŠKIH PEDIATRIČNIH BOLNIKOV K ZDRAVNIKOM INTERNISTOM OZIROMA ZDRAVNIKOM DRUŽINSKE MEDICINE

TRANSITION OF CHRONIC PEDIATRIC NEPHROLOGICAL PATIENTS TO ADULT
CARE

Mirjam Močnik¹, Sonja Golob Jančič¹, Nataša Marčun Varda¹

*1 Department of Paediatrics, Nephrology Unit, University Medical Centre Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor, Slovenia*

Background: Fortunately, many children with chronic diseases survive into adulthood, meaning that there is an increasing need for an appropriate transition from a pediatrician to adult care. Pediatric treatment is family-oriented and is based on parental involvement, meanwhile the treatment of adult patients is patient-centered and requires autonomous and independent decision-making. The goal of the transition is an integrated, developmentally appropriate and coordinated transition from pediatric to further treatment, which requires a lot of patient education.

Methods: A questionnaire about patient readiness for the transition was sent to all patients aged 18 years and older, who visited our department for a check-up in the last year. Some patients, aged 17, were included as well. The questionnaire included different questions about their readiness for the transition, such as knowing the disease they are being followed and treated for, the medications they are taking, etc. SPSS Statistics (IBM, version 22) was used for basic statistical analyses.

Results: 88 questionnaires were returned. The average age of participants was 19.1 years and were followed at our department in average for 7 years. They were mostly high school (52.3%) or college students (40.9%), living with their parents (94.3%). 15.9% do not know, what disease they have, and 14.8% are not aware of its long-term consequences. About one third regularly takes medications and mostly they know what they are taking on their own, but 12.5% of them do not know the side effects of the medications. 43.2% visit doctor with their parents and 17.0% will do the same after transition. They are mostly aware of alcohol and drug effect on their health, but one third does not know how the disease is affecting their profession choice and reproductive health. 43.2% of the asked do not know who will continue with their care and 45.5% still have a primary pediatrician. Mostly they were satisfied with the care at our department and expect similar treatment after transition.

Conclusions: Regular education about the transition is the key for successful transfer of pediatric patients to adult care. Much more has to be done to ready our patients for further treatment.

VPLIV VZPODBUJEVALCA VAGUSNEGA ŽIVCA NA KRVNI TLAK IN SRČNO FREKVenco PRI OTROCIH Z EPILEPSIJO

EFFECT OF VAGUS NERVE STIMULATION ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN CHILDREN WITH EPILEPSY

Matjaž Kopač¹, Zvonka Rener-Primec²

1 Department of nephrology, Division of Paediatrics, University Medical Centre Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Slovenia

2 Department of child, adolescent and developmental neurology, Division of Paediatrics, University Medical Centre Ljubljana, Bohoričeva 20, 1000 Ljubljana, Slovenia

Background: To study the influence of parasympathetic stimulation on blood pressure and heart rate in pediatric patients with pharmaco-resistant epilepsy treated with vagus nerve stimulation.

Methods: Two female patients with pharmaco-resistant epilepsy, aged 18 and 8 years, were evaluated prospectively. 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was done in both of them, prior to and post the surgical implantation of vagus nerve stimulation device. 205 blood pressure measurements were done in this way. Both patients were without seizures and used the same drugs at the time of study thus eliminating their potential influence on blood pressure and heart rate. We compared mean blood pressure and heart rate in both patients, prior to and post vagus nerve stimulation device implantation (expressed as mean +/- standard deviation) and tested the statistical significance of difference with a student's t-test.

Results: Mean blood pressure in older patient was 106.1/66.8 mmHg (+/- 14.8/14.7 mmHg) prior to and 105.0/64.5 mmHg (+/- 10.5/10.6 mmHg) post vagus nerve stimulation device implantation. Mean blood pressure in younger patient was 97.1/58.1 mmHg (+/- 9.8/9.9 mmHg) prior to and 101.0/60.8 mmHg (+/- 8.5/10.3 mmHg) post vagus nerve stimulation device implantation. The difference in mean blood pressures was statistically non-significant in both patients. Mean heart rate in older patient was 77 beats per minute (bpm) (+/- 13.8 bpm) prior to and 71 bpm (+/- 11.5 bpm) post vagus nerve stimulation device implantation, a statistically significant difference ($p=0.009$) Mean heart rate in younger patient was 84 bpm (+/- 16.4 bpm) prior to and 83 bpm (+/- 17.1 bpm) post vagus nerve stimulation device implantation, a statistically non-significant difference.

Conclusions: The vagus nerve stimulation did not result in a significant change of blood pressure in our patients. However, it caused a significant reduction of heart rate in one of them. The limitation is a small number of patients and the presence of normal blood pressure and heart rate at baseline. Their reduction could perhaps be significant in patients with elevated blood pressure and heart rate. But this is not approved method for treatment of hypertension, therefore such a study would be ethically disputed at this moment.

PARACOCCUS YEEI: REDEK POVZROČITELJ PERITONITISA PRI BOLNIKU NA PERITONEALNI DIALIZI

PARACOCCUS YEEI: A RARE CAUSE OF PERITONITIS IN A PATIENT ON PERITONEAL DIALYSIS

Nejc Piko^{1,2}, Sebastjan Bevc^{2,3}, Radovan Hojs^{2,3}, Robert Ekart^{1,3}

1 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

2 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

3 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

Uvod: Okužbe so eden izmed vodilnih vzrokov umrljivosti pri bolnikih na peritonealni dializi (PD). Najpogostejši povzročitelji so po Gramu pozitivne bakterije (na primer *Staphylococcus epidermidis* in *Staphylococcus aureus*), redkeje enterobakterije in glive. *Paracoccus yeei* je po Gramu negativen aeroben oportunistični kokobacil, ki ga pogosto najdemo v zemlji, pasjih in mačjih izločkih. Je redek povzročitelj okužb, ogroža predvsem imunsko oslabele bolnike, pri katerih lahko povzroča artritis, miokarditis, keratitis ali okužbe kože. V navedenem prispevku avtorji prikažemo redek primer s *Paracoccus yeei* povzročene peritonitisa pri bolniku na PD.

Prikaz primera: 40-letni bolnik, zdravljen z avtomatizirano PD zaradi končne ledvične odpovedi ob IgA glomerulonefritisu, je bil sprejet na Oddelek za nefrologijo Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Maribor zaradi splošno slabega počutja ter motnega peritonealnega izpirka. Bolečine v trebuhu ali drugih težav ob sprejemu ni navajal. Ugotavljali smo blago povišan C-reaktivni protein (16 mg/L) ter visoko število levkocitov v peritonealnem izpirku (2930x10⁶/ml). Peritonealni izpirek smo poslali na mikrobiološko analizo ter nemudoma pričeli z empiričnim dvotirnim antibiotičnim zdravljenjem s cefamezinom in ceftazidimom intraperitonealno. Iz peritonealnega izpirka smo izolirali *Paracoccus yeei*. Zaradi odsotnosti standardiziranih antibiogramov za navedeno bakterijo smo po pregledu literature in po konzultaciji z mikrobiologi nadaljevali z antibiotično terapijo s ceftazidimom. Ugotavljali smo izboljšanje kliničnega stanja, upad označevalcev vnetja v serumu ter upad števila levkocitov v peritonealnem izpirku. Ker se pacient ukvarja z rejo psov (potencialen dejavnik tveganja za okužbo s *Paracoccus yeei*), smo opravili re-edukacijo glede ustrezne nege in pravilnega izvajanja PD. Tretji dan hospitalizacije je bil odpuščen domov, nadaljeval je z avtomatizirano PD po ustaljenem režimu.

Zaključek: *Paracoccus yeei* je redek, a pomemben povzročitelj peritonitisa pri bolnikih na PD. Na okužbo s *Paracoccus yeei* moramo pomisliti v primeru ponavljajoče izpostavitve bolnika psom ali mačkam, ki so glavni prenašalci navedene bakterije

VARNOST IN UČINKOVITOST VIŠJEGA VNOSA PREHRANSKE VLAKNINE IN PROBIOTIKOV NA POJAV GASTROINTESTINALNIH SIMPTOMOV PRI DIALIZNIH BOLNIKI

SAFETY AND EFFICACY OF INCREASED INTAKE OF DIETARY FIBRE AND PROBIOTICS ON GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

Aljoša Kuzmanovski¹, Špela Bogataj¹, Jernej Pajek¹

1 University Medical Centre, Zaloška cesta 7, Ljubljana, Slovenia

Background: Many patients with end-stage renal disease who undergo haemodialysis (HD) experience gastrointestinal (GI) symptoms. The aim of this study was to investigate the safety and efficacy of increased dietary fibre and probiotic intake in dialysis patients. This pilot test of fibre and probiotics tolerability and safety was undertaken as part of a study on MCO membranes and diet modification to alleviate residual uremic syndrome in HD patients. There is a potential of increased fibre intake to reduce the absorption of colon-derived uremic toxins.

Methods: A total of 21 subjects participated in the study (11 HD patients (66.9±11.1 years), 10 healthy controls (56.7±5.7 years)). They were asked to take 10 g of dietary supplement containing fibre and probiotics daily for 7 consecutive days (2×5g of dietary supplement containing 3,7g of fibre (*Plantago ovata* Forsk and inulin) and 2×10⁹ CFU of various probiotic bacteria species. At baseline and study end they answered a questionnaire regarding the frequency of their bowel movements, GI symptoms and stool consistency.

Results: The frequency of bowel movements did not change for the HD patients or the control group after the intervention (median=1 bowel movement/day for both groups before and after the intervention). However, there was a weak tendency towards an increased frequency of bowel movements in the HD patients (mean value±SD; baseline=0.9/day±0.44; study end=1.0/day±0.5 (p=0,18)) and in the control group (baseline=1.0/day±0.39; study end=1.2/day±0.57 (p = 0,29)). After the intervention, we observed fewer GI symptoms in HD patient group (5 (45%) of patients reported reduced GI symptoms, 2(18%) of patients reported slightly increased symptoms, others reported no change) with the difference borderline statistically significant (p=0.06, McNemar's test). The stool consistency did not change after the intervention in HD patients nor in the control group and was rated as ideal stool by the Bristol Stool Chart.

Conclusion: Increased intake of dietary fibre and probiotics was well tolerated and safe. We observed a potential benefit of this intervention on reduced incidence of various GI symptoms.

PREHRANSKA POT PRI DIALIZNEM BOLNIKU V PRAKSI

NUTRITIONAL ASSESSMENT OF DIALYSIS PATIENTS: A PRACTICAL APPROACH

Alijana Trošt Rupnik

Dializni center Nefrodial Dragomer, Šolska ulica 3, 1351 Brezovica pri Ljubljani, Slovenija

Smrtnost dializnih bolnikov kljub napredku v tehniki dializnega zdravljenja ostaja visoka. Pomemben napovednik obolevnosti in umrljivosti je t.i. PEW («protein-energy wasting»), ki je po nekaterih podatkih prisoten pri 28 – 54 % teh bolnikov. Zato celostna obravnava dializnega bolnika vključuje tudi skrbno spremljanje prehranskega statusa in pravočasno ukrepanje. Glede na to, da se doslej nobena od laboratorijskih in antropometričnih metod ni izkazala kot celovita ocena prehranskega statusa, se tudi v naših centrih poslužujemo več načinov za oceno le-tega. Vsak bolnik ob sprejemu opravi klinični pregled. Ta zajema tudi meritev telesne teže in višine, ki nam služi za izračun indeksa telesne mase (ITM). Ob prvi dializi odvzamemo vzorce krvi, iz katerih med drugim določimo serumsko koncentracijo proteinov in albumina, celokupni holesterol in TIBC. Izmerimo BCM (body composition monitor) in fazni kot ter izpolnimo MIS protokol («malnutrition inflammation score»). Vsak bolnik prejme prehranski dnevnik, katerega izpolni za tri dni. Tekom prvih dializnih postopkov stopi v kontakt s t.i. prehransko sestro, ki bolnika natančno povpraša po njegovih prehranjevalnih navadah: zaužiti vrsti in količini hrane, številu obrokov, količini zaužite tekočine... Prejme tudi navodila za jemanje fosfatnih vezalcev. Bolnik izpolni tudi prehransko anketo. Na osnovi odgovorov in laboratorijskih rezultatov se z bolnikom in/ali svojcem (navadno oseba, ki nakupuje in pripravlja hrano) ponovno pogovorimo o ustrezni prehrani ter mu izročimo informativne materiale. Če je v centru na voljo PRODI, zaužito hrano tudi kalorično in beljakovinsko kvantitativno ovrednotimo in spremljamo. V primeru, da zgoraj naštetih kazalci govorijo v prid nedohranjenosti, bolniku poleg predlogov za spremembe v prehrani predpišemo prehranski dodatek. Izbira lahko med napitkom (različen za diabetike in nediabetike) in jajcem. Navedene kazalce nato redno spremljamo v predhodno določenih časovnih intervalih: BCM, fazni kot in ITM merimo mesečno, MIS izpolnjujemo na tri mesece, celokupni holesterol pa enkrat letno. Rezultate prikazujemo v obliki tabel in grafov, iz katerih zelo hitro razberemo gibanje parametrov oz. »odziv« bolnika na naše ukrepe, katere po potrebi še »okrepimo«.

Prehransko ocenjevanje in monitoring z uporabljenimi orodji pomaga ne le pri ustreznem vnosu hranil, pač pa tudi pri izboljšanju kvalitete življenja ter zmanjšanju obolevnosti in umrljivosti dializnih bolnikov.

PREHRANSKI STATUS, TELESNA SESTAVA IN KISLINSKA OBREMENITEV TELESA S HRANO PRI DIALIZNIH BOLNIKI

NUTRITIONAL STATUS, BODY COMPOSITION AND DIETARY ACID LOAD AMONG PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Kristina Petrovič¹, Sara Serdož¹, Željka Večerić Haler², Bojan Knap²

1 Biotehniška fakulteta, Jamnikarjeva ulica 101, 1000 Ljubljana

2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

V sklopu magistrskega dela smo analizirali prehranski status 170 bolnikov s kronično ledvično odpovedjo, ki prihajajo na hemodializno zdravljenje v Univerzitetni Klinični center v Ljubljani. S klinično študijo smo želeli ugotoviti ali prehrana bolnikov ustreza njihovim potrebam po hranilih. Zanimalo nas je tudi kakšno telesno sestavo imajo bolniki in ali je le-ta povezana s kakovostjo prehranjevanja. Preverili smo kakšna je kislinska obremenitev telesa s hrano pri bolnikih in ali ima vpliv na telesno sestavo. Izvedli smo bioimpedančne meritve telesne sestave, izvedli smo prehranski intervju, ocenili smo prehranski status bolnikov s pomočjo vprašalnika MIS (ang. Malnutrition inflammation score). Kislinsko obremenitev smo ocenili z izračunom PRAL (ang. Potential renal acid load) in NEAP (ang. Estimated net endogenous acid production). Povprečni indeks mišičnega tkiva pri ženskah je $11,03 \pm 2,30$ kg/m² in pri moških $13,86 \pm 3,28$ kg/m². Povprečen delež maščobnega tkiva pri ženskah je $36,28 \pm 10,37$ % in pri moških $29,29 \pm 10,60$ %. Povprečen fazni kot pri ženskah je $3,72 \pm 1,06$ ° in pri moških $4,25 \pm 1,20$ °. Povprečen dnevni energijski vnos znaša $22,58 \pm 6,19$ kcal/kg tm in povprečen dnevni vnos beljakovin znaša $0,91 \pm 0,28$ g/kg tm. Povprečen dnevni vnos vlaknin je $15,21 \pm 5,26$ g. Povprečen PRAL je $13,24 \pm 9,16$ mEq/dan in povprečen NEAP je $67,77 \pm 16,51$ mEq/dan. Povprečen serumski albumin je $37,94 \pm 5,12$ g/L. Glede na rezultate meritev v našem vzorcu lahko zaključimo, da imajo dializni bolniki v povprečju slab prehranski status, kar je posledica pomanjkljivega prehranjevanja, saj bolniki ne zadostijo svojim potrebam po energiji in beljakovinah. Prisotnost energijsko-beljakovinske podhranjenosti dokazujejo tudi nizke vrednosti serumskega albumina ter povprečen indeks mišične mase pod priporočeno vrednostjo. Poleg tega delež maščobne mase nad priporočeno vrednostjo nakazuje na sarkopenično debelost. Kislinska obremenitev telesa s hrano med bolniki je visoka, kar nakazuje na visok vnos živil, ki višajo kislinsko obremenitev. Glede na rezultate naše raziskave PRAL ni imel vpliva na telesno sestavo, saj na telesno sestavo v prvi vrsti vpliva zadosten vnos energije, beljakovin in vzdrževanje telesne aktivnosti.

VNOS FOSFATA S PREHRANO PRI BOLNIKI ZDRAVLJENIH S PERITONEALNO DIALIZO

DIETARY PHOSPHATE INTAKE ASSESSMENT IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Maša Škrlep¹, Bojan Knap²

1 Biotechnical Centre Naklo, Strahinj 99, 4202 Naklo, Slovenija

2 University Medical Center, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Evaluation of dietary intake of patients on peritoneal dialysis is necessary for understanding the elevated phosphate levels, as well as protein intake monitoring, which struggles to meet current dietary guidelines. 20 patients on peritoneal dialysis were randomly selected in Dialysis Centre of University Clinical Centre of Ljubljana. A food propensity questionnaire has been carried out with three unannounced 24-hour dietary recalls per participant through a web-based application "Open platform for clinical nutrition" and picture book. Body composition has been measured with bio impedance spectroscopy. Average caloric intake of 20 patients was (25.6 ± 6.4) kcal/kg body weight per day, average protein intake was (0.9 ± 0.3) g/kg body weight per day. They were inadequate according to the dietary recommendations for dialysis patients on PD. Average intake of analysed micro-nutrients (K, P, Na) corresponds to the recommendations for dialysis patients which is surprisingly according to high levels of serum phosphorus (1.6 ± 0.4 mmol/L) and intact parathyroid hormone (450 ± 393 ng/L) which is associated with hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism. Phosphorus intake was moderately to strongly correlated with the dietary energy intake ($p = 0,0001$). The correlation between dietary phosphorus intake and serum phosphorus was insignificant ($p = 0,509$). The correlation between dietary phosphorus to dietary protein ratio was 0,159. Dietary report showed 60 % of animal protein intake and 40 % of plant protein intake. Dietary phosphorus and protein intake ratio was (16 ± 3.6) mg/g. Inorganic phosphate from additives were not detected in all item because of lack of information in database.

Food databases, available in the form of online applications (OPEN), are needed in order to provide optimal nutrition. Patients still lack proper nutritional knowledge, hence new educational technics and help will be needed in the future. Detecting inorganic phosphate is difficult due to lack of information in databases and specific bioavailability and absorption.

VPLIV DEBELOSTI NA RAZMERJE SUBENDOKARDIALNE VIABILNOST

THE IMPACT OF OBESITY ON SUBENDOCARDIAL VIABILITY RATIO

Nejc Piko^{1,2}, **Sebastjan Bevc**^{1,3}, **Radovan Hojs**^{1,3}, **Franjo Najj**^{3,4}, **Robert Ekart**^{2,3}

1 Department of Nephrology, Clinic for internal medicine, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenia

2 Department of Dialysis, Clinic for internal medicine, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenia

3 Medical faculty, University of Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenia

4 Department of Cardiology and Angiology, Clinic for internal medicine, University Medical Centre Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenia

Background: Increased arterial stiffness is the consequence of atherosclerosis and is linked with myocardial ischemia. Applanation tonometry non-invasively measures carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and pulse wave analysis (PWA) from which subendocardial viability ratio (SEVR) can be derived. The effect of obesity on arterial stiffness is mainly through the high prevalence of traditional atherosclerosis risk factors in these patients, with some studies showing an impact through changes in endothelial function as well.

Methods: 125 patients (64% male, 36% female) who were hospitalised due to planned coronary angiography at the Department of Cardiology and Angiology (University Medical Centre Maribor) between January 1st 2018 and February 1st 2020, were included. Basic demographic data and comorbidities were recorded. Arterial stiffness parameters were derived with applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor Medical, Ltd., Sydney, Australia). Patients were divided into group 1 (Body Mass Index (BMI) < 30 kg/m², n=77) and group 2 (BMI ≥ 30 kg/m²; n=48) and then compared. For statistical analysis, SPSS® version 22 was used.

Results: Patients in group 1 were younger (63.3±9.9 vs 66.±8.0 years, p=0.033), had higher SEVR (170.0±34.4 vs 154.5±29.7 years, p=0.011) and lower cfPWV (9.4±2.6 vs 11.7±2.7 m/s, p=0.0001). Patients in group 1 had slightly higher estimated glomerular filtration rate (eGFR) by using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation (77.3±17.0 vs 72.3±18.0 ml/min/1,73m², p=0.126) and lower presence of macrovascular coronary artery disease (CAD) (64.9 vs 72.9%, p=0.43). Ankle-brachial index values were nearly identical in group 1 and 2 as well (1.05±0.1 vs 1.04±0.1, p=0.712). There were no differences in traditional atherosclerosis risk factors and other arterial stiffness parameters. Multiple regression analysis with SEVR as dependent variable and BMI, gender, eGFR, CAD, and smoking status as independent variables, showed a statistically significant impact of BMI (B=-0.250, p=0.004) and female gender (B=-0.253, p=0.006) on SEVR values.

Conclusion: Higher BMI and female gender are independently associated with lower SEVR, even in absence of macrovascular CAD. This could be due to accelerated endothelial dysfunction often observed in these patients.

POZNAVANJE PREHRANE PRI BOLNIKI S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

DIETARY KNOWLEDGE OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Niko Dretnik¹, Zvonka Fekonja², Cvetka Krel¹, Sebastjan Bevc^{1,3}

1 Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, Slovenija

2 Fakulteta za zdravstvene vede, Univerza v Mariboru, Žitna ulica 15, 2000 Maribor, Slovenija

3 Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor, Slovenija

Uvod: Poznavanje prehrane in upoštevanje diete pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) je življenjskega pomena. Posebna pozornost velja živilom, ki vsebujejo kalij, fosfat, beljakovine in sol.

Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti poznavanje in upoštevanje dietne prehrane bolnikov s KLB, vodenih v nefrološki ambulanti.

Metode: V raziskavo smo vključili naključnih 50 kroničnih ledvičnih bolnikov vodenih v nefrološki ambulanti Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Uporabili smo v ta namen ustvarjen anketni vprašalnik, ki so ga bolniki prostovoljno izpolnili neposredno pred obravnavo v nefrološki ambulanti. Vprašalnik je poleg demografskih vprašanj vseboval 19 vprašanj, ki so se navezovala na poznavanje posameznih živil in prehransko svetovanje.

Rezultati: Večina bolnikov (80%), je bilo starejših od 65 let. Le 20 (40%) bolnikov je imelo v preteklosti prehransko svetovanje s strani dietetika oziroma medicinske sestre. Skoraj tretjina, 16 (32%) bolnikov je bilo mnenja, da bi potrebovali dodatno prehransko svetovanje, 26 (52%) da takšnega svetovanja ne potrebujejo. Z binomskim testom dveh vzorcev, smo potrdili razliko med deležem bolnikov s KLB s prehranskim svetovanjem, ki so upoštevali dietno prehrano (28%) in deležem tistih, ki so dietno prehrano upoštevali brez svetovanja (14%) ($p = 0,0304$). Upoštevanje diete je z višanjem stopnje izobrazbe sicer naraščalo, vendar je bila razlika v povprečni oceni upoštevanja diet med bolniki s osnovnošolsko izobrazbo in univerzitetno izobrazbo majhna (5,4 vs 7 na lestvici 1-10). Statistično značilne razlike med deležem bolnikov deležnih prehranskega svetovanja in deležem tistih brez prehranskega svetovanja pri poznavanju vsebnosti kalija, fosfata, beljakovin in soli v živilih diete nismo ugotovili (46% vs 37%; $p = 0,114$).

Zaključek: Rezultati naše raziskave kažejo, da bolniki s KLB deležni prehranskega svetovanja bolj upošteva dietno prehrano, vendar je poznavanje vsebnosti kalija, fosfata, beljakovin in soli v živilih diete še vedno pomanjkljivo. Pomembnega vpliva stopnje izobrazbe bolnikov na upoštevanja diet nismo našli. Rezultati razkrivajo potrebo in skrb za nadaljnjo prehransko svetovanje in iskanje rešitev za izboljšanje poznavanja prehrane pri bolnikih s KLB.

GENSKI POLIMORFIZMI RECEPTORJA VITAMINA D PRI BOLNIKIH S PRESAJENO LEDVICO

VITAMIN D RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Emilija Reshkova¹, Dimitar Stefanovski¹, Gjoko Risteski¹, Miha Arnož¹, Tanja Blagus³, Katja Goričar³, Vita Dolžan³, Gregor Mlinšek²

1 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

2 Department of nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

3 Pharmacogenetic laboratory, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia

Background: Vitamin D obtained from sun exposure, foods and supplements is biologically inert. Kidneys and liver transform it into an active form (1,25OH D₃) called calcitriol. This is a pleiotropic hormone whose effects go beyond its traditional role in calcium homeostasis. The biological effects of calcitriol are expressed after the activation of vitamin D receptor (VDR). The VDR gene is highly polymorphic. Several studies have examined individual polymorphisms in various diseases and conditions. We investigated the role of VDR polymorphisms in kidney transplant recipients.

Methods: Our retrospective study included 143 patients from Slovenian national cohort of patients with a functioning kidney graft. Clinical and laboratory data were obtained from patient's medical records. They included cytomegalovirus (CMV) infection, polyoma BKV infection and new onset diabetes after transplantation (NODAT) in the first posttransplant year, as well as serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), donor specific antibodies and kidney biopsy at the end of the first posttransplant year. We used competitive allele specific polymerase chain reaction using KASPar assays to determine common functional polymorphisms of the VDR gene: rs11568820 (Cdx2), rs4516035 (GATA), rs2228570 (FokI), rs1544410 (BsmI), rs731236 (TaqI) and rs739837 (BglI). Nonparametric tests and logistic regression were used to assess the associations between these polymorphisms and patient's characteristics.

Results: The VDR rs4516035 polymorphism was associated with increased serum creatinine and decreased eGFR at the end of the first posttransplant year in the additive ($P = 0.001$ and $P = 0.008$, respectively) and dominant ($P < 0.001$ and $P = 0.003$, respectively) genetic models. Pairwise comparisons of heterozygotes and homozygotes for the normal allele (TC vs TT) and between homozygotes for the polymorphic allele and homozygotes for the normal allele (CC vs TT) showed a statistically significant difference ($P = 0.003$ and 0.005 , respectively) in serum creatinine and eGFR at the end of the first posttransplant year. None of the investigated VDR polymorphisms were significantly associated with kidney rejection, CMV or BKV infection and NODAT in the first posttransplant year.

Conclusions: The VDR rs4516035 (GATA) polymorphism is significantly associated with increased serum creatinine and decreased eGFR at the end of the first posttransplant year.

VPLIV HITRE UKINITVE GLUKOKORTIKOIDOV NA NAPREDOVANJE KRONIČNIH HISTOPATOLOŠKIH SPREMEMB PRESAJENE LEDVICE V PRVEM LETU PO PRESADITVI

THE EFFECT OF RAPID GLUCOCORTICOID WITHDRAWAL ON THE
PROGRESSION OF CHRONIC HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN THE
TRANSPLANTED KIDNEY IN THE FIRST YEAR AFTER TRANSPLANTATION

Tim Hropot¹, Manca Oblak², Gregor Mlinšek², Nika Kojc³, Maja Frelih³, Miha Arnol^{1,2}

1 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov Trg 2, Ljubljana, Slovenija

2 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana, Slovenija

3 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana, Slovenija

Uvod: Glukokortikoidi (GK) so del standardnega imunosupresijskega zdravljenja po presaditvi ledvice. Zaradi številnih neželenih učinkov v klinični praksi uporabljamo protokol hitre ukinitve GK v prvem tednu po presaditvi. V naši raziskavi smo preverili, ali je hitra ukinitvev GK povezana z napredovanjem kroničnih histopatoloških sprememb presajene ledvice v prvem letu po presaditvi.

Metode: V historično kohortno opazovalno raziskavo smo vključili 140 odraslih bolnikov, ki so v obdobju 2013–2018 prejeli ledvico umrlega darovalca. Bolnike smo razdelili v skupino, katerim smo GK ukinitvi v prvem tednu po presaditvi in skupino, ki je nadaljevala z GK zdravljenjem. Na temelju meril po Banffu smo iz ničelnih biopsij pred presaditvijo in nadzornih biopsij eno leto po presaditvi s semikvantitativno lestvico (0 do 3) ocenjevali kronične spremembe intersticija (ci), tubulov (ct), žil (cv), glomerulov (cg) in arteriolohialinozo (ah).

Rezultati: Prvi teden po presaditvi smo GK ukinitvi pri 84 bolnikih (60 %), 56 bolnikov (40 %) je nadaljevalo zdravljenje z GK. V prvem letu po presaditvi smo akutno zavrnitev dokazali pri 7 bolnikih (8%) s hitro ukinitvijo GK in 13 bolnikih (23%), ki so nadaljevali z GK ($P=0,0137$). Novo-nastala donor-specifična protitelesa smo dokazali pri 11 bolnikih (13%) s hitro ukinitvijo GK ter pri 5 bolnikih (9%), ki so nadaljevali zdravljenje z GK ($P=0,448$). V primerjavi z ničelno biopsijo smo pri bolnikih s hitro ukinitvijo GK v nadzorni biopsiji eno leto po presaditvi ugotovili značilno večje vrednosti kazalcev ct ($1,1\pm 0,34$ vs. $0,76\pm 0,51$; $P<0,0001$), ci ($0,76\pm 0,61$ vs. $0,46\pm 0,65$; $P=0,0011$) in ah ($1,4\pm 0,61$ vs. $1,3\pm 0,68$; $P=0,0366$), značilnih razlik v vrednostih kazalcev cg in cv nismo opazali. Pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje z GK sta bila v primerjavi z ničelno biopsijo v nadzorni biopsiji značilno večja kazalca ct ($1,1\pm 0,54$ vs. $0,83\pm 0,42$; $P=0,0018$) in ci ($1,0\pm 0,82$ vs. $0,56\pm 0,54$; $P=0,0006$), medtem ko značilnih razlik v vrednostih kazalcev ah, cg in cv nismo opazali. Med obema skupinama bolnikov v prvem letu po presaditvi nismo ugotovili značilnih razlik v spremembah Banffskih kazalcev ct, ci, ah, cv in cg.

Zaključki: V prvem letu po presaditvi ledvice smo ugotovili pomembno napredovanje kroničnih tubulointersticijskih sprememb, vendar hitra ukinitvev GK ni bila povezana z izrazitejšim napredovanjem histopatoloških sprememb.

POLIOMA JC NEFROPATIJA PRI BOLNIKU S PRESAJENO LEDVICO: PRIKAZ PRIMERA

POLYOMA JC NEPHROPATHY IN A KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENT: A CASE REPORT

Nejc Piko¹, Manca Oblak², Miha Arnoš^{2,3}, Gregor Mlinšek²

1 Oddelek za dializo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor

2 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

3 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod: Med poliomaviruse uvrščamo 13 virusov, najpogostejši povzročitelji okužb pri človeku so poliomavirus BK, poliomavirus JC, humani poliomavirus 7 ter poliomavirus MC (Merklovih celic). Pri imunsko oslabeledih lahko povzročajo hemoragični cistitis, zožitev sečevoda, nefropatijo, redke so okužbe drugih organov (pnevmonitis, hepatitis, retinitis). V večini primerov povzroča okužbe poliomavirus BK. Poliomavirus JC je vzročno povezan s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), v redkih primerih pa lahko okvari tudi presajeno ledvico.

Prikaz primera: 24-letnemu bolniku s končno ledvično odpovedjo zaradi obstruktivne nefropatije smo opravili presaditev ledvice umrlega darovalca. Prejel je imunosupresivno zdravljenje za standardno imunološko tveganje (baziliksimumab, takrolimus, mofetil mikofenolat in metilprednizolon). Nadzorna biopsija presajene ledvice 6 mesecev po presaditvi ni pokazala znakov za zavrnitev, zato smo metilprednizolon postopno ukinili. Nadzorna ledvična biopsija 12 mesecev po presaditvi je pokazala subklinično T-celično tubulointersticijsko zavrnitev (Banff 4/IA). Prejel je metilprednizolon v obliki intravenskih pulzov in nato v vzdrževalnem peroralnem odmerku. Na nadzorni rebiopsiji 2 leti po presaditvi je bila vidna subklinična kronična T-celična tubulointersticijska zavrnitev. Zvečali smo odmerek takrolimusa. Nadaljnja tri leta je bilo ob tretirni imunosupresiji delovanje presadka stabilno s koncentracijami kreatinina 90-110 $\mu\text{mol/L}$. Za tem pa smo opažali postopno slabšanje delovanja presadka s postopnim porastom kreatinina do 150 $\mu\text{mol/L}$. Verižna reakcija s polimerazo (PCR) na DNA poliomavirusa BK v urinu in serumu je bila negativna. Histopatološki izvid ledvične biopsije je presenetljivo pokazal tubulointersticijske spremembe z inkluzijskimi telesci ter pozitivnim imunohistokemičnim barvanjem na SV40, kar je govorilo v prid poliomavirusne nefropatije. Navidezni paradoks smo razrešili z določitvijo PCR na DNA poliomavirusa JC, ki je bila pozitivna. V urinu smo dokazali 30,000.000 kopij/mL, v plazmi pa 3.180 kopij/mL. Mikofenolat smo zamenjali za everolimus, zmanjšali smo odmerek takrolimusa, dodatno je prejel intravenske imunoglobuline v odmerku 2g/kg telesne teže. Število kopij poliomavirusa JC v plazmi se je postopno zmanjšalo in je ob zadnji ambulantni kontroli znašalo 470 kopij/mL. Delovanje presajene ledvice se je strabiliziralo. Bolnik je bil asimptomatski in brez nevroloških izpadov, ki bi govorili v prid progresivne multifokalne levkoencefalopatije.

Zaključek: Okužba s poliomavirusom JC je redek, a pomemben vzrok poslabšanja delovanja presajene ledvice. Opisani primer je edini zabeležen primer poliomavirusne JC nefropatije v Sloveniji

GLOMERULNA IN TUBULOINTERSTICIJSKA OKVARA LEDVIČNEGA PRESADKA V POVEZAVI S FOSKARNETOM

GLOMERULAR AND TUBULOINTERSTITIAL FOSCARNET NEPHROPATHY OF
KIDNEY ALLOGRAFT WITH GLOMERULAR DESTRUCTION AND CRESCENT
FORMATION

Jerica Pleško¹, Damjan Kovač^{2,3}, Dušan Ferluga¹, Zoran Arsov⁴, Nika Kojc¹

1 Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana

2 Department of Nephrology, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana

3 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana

4 Department of Condensed Matter Physics, Jozef Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia

Introduction: Drugs can induce kidney injury by various mechanisms. A number of poorly soluble drugs, including foscarnet, can crystallize within renal tubules causing tubular injury and inflammation. Foscarnet (trisodium phosphonoformate hexahydrate) is a second-line agent for treatment of ganciclovir resistant viral infections due to common adverse effect on kidney function. We present biopsy and autopsy findings of foscarnet – associated nephropathy in a transplanted kidney with a particular emphasis to histopathology and electron micrographic peculiarities of drug crystal deposits.

Case report: A 72-year-old Caucasian male patient received a deceased donor kidney after 3 years of hemodialysis. Regarding positive donor and negative recipient cytomegalovirus serostatus, he started with valganciclovir prophylaxis. Four months later, he presented with clinical signs of infection (fever, watery diarrhea and abdominal pain) and CMV DNA were detected in peripheral blood by PCR. Despite continued oral valganciclovir therapy, the CMV burden raised (32091 IU/ml). After the virus resistance to Ganciclovir was confirmed by sequential gene analysis (UL-97 gene mutation), he started with two intravenous foscarnet applications with prehydration for three weeks. The latest foscarnet application complicated with several infections and kidney graft failure (serum creatinine 285 $\mu\text{mol/l}$). An autopsy was performed when he died 17 months after transplantation and 6 weeks after the second foscarnet application. The biopsy of transplanted kidney revealed large precipitation of yellowish, rectangular crystals preserved mainly in frozen sections and partially in Epon semi-thin sections. On light microscopy, glomeruli showed large precipitations associated with destruction and fibrinoid necrosis. One third of glomeruli showed extracellular crescents accompanied by focal glomerular multinucleated giant cells reaction. Precipitations of crystals are present in 20% of proximal tubules with necrosis of proximal tubule epithelium and release of crystals in the interstitium, accompanied by granulomatous tubulointerstitial nephritis. There were no evidence of acute or chronic rejection. The presence of foscarnet deposits in glomeruli and tubules was confirmed by attenuated total reflection Fourier transform infrared (ATR-FTIR). Electron microscopy showed numerous rectangular flat plate-like crystals measuring from 100nm x 80nm to 970nm x 830nm in stacks in glomeruli.

Conclusions: The transplant biopsy remains the gold standard in distinguishing between foscarnet crystalline glomerular and/or tubulointerstitial lesions, various forms of rejection and other causes of reduced kidney function.

SOČASNA PRESADITEV TREBUŠNE SLINAVKE IN LEDVICE - 11-LETNE IZKUŠNJE NACIONALNEGA CENTRA

COMBINED PANCREAS AND KIDNEY TRANSPLANTATION – 11 YEARS OF EXPERIENCE IN ONE NATIONAL CENTER

Katja Bernad¹, Aleš Tomažič², Damjan Kovač¹

1 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za nefrologijo, Zaloška 7, Ljubljana

2 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Zaloška 7, Ljubljana

Uvod: Sladkorna bolezen je v razvitem svetu najpogostejši vzrok za ledvično odpoved. Sočasna presaditev trebušne slinavke in ledvice je metoda zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in izbranih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, katero v Sloveniji izvajamo od leta 2009.

Metode: Analizirali smo sočasne presaditve trebušne slinavke in ledvice opravljene v obdobju od 20.2.2009 do 31.9.2020.

Rezultati: V Sloveniji smo v omenjenem obdobju opravili 24 sočasnih presaditev trebušne slinavke in ledvice (17 moških, 7 žensk). Prejemniki so bili stari od 29 do 55 let (povprečno 42 ± 7 let), darovalci pa 12 do 52 let (povprečno 32 ± 11 let). Čakalna doba od uvrstitve na seznam za presaditev do prejema organov je bila od 0 do 44 mesecev. 1 bolniku smo presadili organa pred začetkom dialize.

Čas hladne ishemije trebušne slinavke je bil 7 do 17 ur, povprečno $11 \pm 2,7$ ur, čas 2. tople ishemije pa med 18 in 98 minutami, povprečno 48 ± 18 minut. Časi hladne ishemije ledvice so med 6 in 16 urami, povprečno 11 ± 3 ure, čas 2. tople ishemije pa 30 do 119 minut, povprečno 55 ± 19 minut.

Enoletno in triletno preživetje trebušnih slinavk znaša 77,8% (n=18). Vsi bolniki, ki so imeli po enem letu delujočo trebušno slinavko, so ob zadnjem ambulantnem pregledu insulinsko neodvisni. Enoletno in triletno preživetje ledvic znaša 95,3% (n=21). Kreatinin po 1 letu je povprečno 100 ± 43 $\mu\text{mol/L}$, po 3 letih pa 98 ± 34 $\mu\text{mol/L}$.

Zaradi zapletov je bilo potrebno odstraniti 5 trebušnih slinavk, in sicer po eno zaradi dehiscence, venske tromboze, pankreatitisa, ishemične okvare in akutne zavrnitve. Dva bolnika sta umrla, eden 6 let po presaditvi z delujočo trebušno slinavko in ledvico, drugi pa zaradi mukormikoze v zgodnjem obdobju po presaditvi.

Zaključek: Glede na naše dosedanje izkušnje je sočasna presaditev trebušne slinavke in ledvice učinkovita metoda zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in ledvično odpovedjo. Število presaditev je v povprečju Eurotransplanta (1 presaditev/leto/milijon prebivalcev). Enoletno preživetje trebušnih slinavk je nekoliko slabše kakor v velikih transplantacijskih centrih, kar je najverjetneje posledica majhnega števila presaditev.

POVEZAVA UROMODULINA IN mikroRNA Z LEDVIČNO FUNKCIJO PRI BOLNIKIH S PRESAJENO LEDVICO

ASSOCIATION OF UROMODULIN AND microRNAs WITH KIDNEY GRAFT FUNCTION IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Špela Borštnar^{1,2}, Nika Kojc³, Emanuela Boštjančič³, Živa Pipan Tkalec³, Damjan Kovač^{1,2}, Jelka Lindič^{1,2}, Željka Večerić-Haler^{1,2}

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

2 Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenija

3 Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana, Slovenija

Uvod: V zadnjih letih so bile številne raziskave usmerjene v razvoj biomarkerjev za pravočasno odkrivanje ter sledenje bolezenskih procesov presajene ledvice. Za mnoge izmed za bolezen specifičnih biomarkerjev, pa se žal izkaže, da odražajo zgolj funkcijo presajene ledvice in ne konkretne patologije. Uromodulin in mikroRNA (miRNA) se v zadnjih letih raziskovanja pogosto omenjata kot potencialni biomarker pri bolnikih s presajeno ledvico. Cilj naše raziskave je bil ugotoviti, ali je izražanje serumske koncentracije uromodulina (s-uromodulin) in izbranih miRNA značilno povezano z ledvično funkcijo pri bolnikih s presajeno ledvico.

Metode dela: Pri 100 bolnikih s presajeno ledvico smo določili koncentracijo s-uromodulina in izražanje šestih izbranih miRNA (miR-29c, miR-126, miR-146a, miR-150, miR-155 in miR-223). Vsi bolniki so imeli stabilno delovanje presadka, a različnih stopenj kronične ledvične bolezni (KLB). Ledvično delovanje smo ocenili z rutinskimi parametri (kreatinin, sečnina, cistatin C in CKD EPI enačbami za oceno glomerulne filtracije (GFR)) in natančno izmerili z očistkom krom etilendiaminetetraoetne kisline.

Rezultati: Izražanje vseh izbranih miRNA je bilo neodvisno od delovanja presajene ledvice ($p \geq 0,06 - 0,30$). Ravno nasprotno je bil s-uromodulin značilno povezan tako s parametri ledvične funkcije, kot tudi z izmerjeno GFR ($p < 0,001$). S-uromodulin je bil pomembno zvišan pri kontrolni skupini bolnikov brez presajene ledvice v primerjavi z bolniki s presajeno ledvico ($p < 0,001$). Subanaliza transplantiranih bolnikov z različnimi stopnjami KLB je pokazala, da je s-uromodulin znižan že pri bolnikih z normalno funkcijo presadka (KLB 1) in se z vsako napredujočo stopnjo KLB še dodatno zniža.

Zaključek: miR-29c, miR-126, miR-146a, miR-150, miR-155 in miR-223, ki sicer odražajo imunske mehanizme vpletene v endotelijsko okvaro in napredovanje fibroze, lahko uporabimo kot zanesljive biomarkerje patološkega dogajanja, saj je njihovo izražanje povsem neodvisno od funkcije presadka. Preliminarni rezultati analize izražanja miRNA v ledvičnem tkivu pri podskupini bolnikov z indikacijsko biopsijo kažejo, da izbrane miRNA ločijo med rekurencio glomerulonefritisa in humoralno rejekcijo, kar nameravamo preveriti še na celotni skupini bolnikov. S-uromodulin je znižan že v zgodnjem poteku tubulointersticijske poškodbe, ko so do sedaj uporabljeni markerji za oceno delovanja presadka še v mejah normale, kar kaže na njegovo potencialno koristno vlogo pri zaznavanju zgodnje (subklinične) zavrnitve presajene ledvice.

UPORABA IN DELOVANJE HEMODIALIZNE ARTERIOVENSKE FISTULE PRI BOLNIKI PO PRESADITVI LEDVICE

HEMODIALYSIS ARTERIOVENOUS FISTULA USE AND FUNCTION AFTER
KIDNEY TRANSPLANTATION

Barbara Vajdič Trampuž¹, Miha Arno¹, Jadranka Buturović-Ponikvar¹

1 Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana, Slovenija

Introduction: There is lack of data regarding a hemodialysis arteriovenous fistula (AVF) use and long term patency after kidney transplantation. The aim of this historical cohort study was to evaluate functional status and utility of an AVF in kidney graft recipients.

Methods: The study cohort included 626 recipients of a kidney transplant with a functional AVF at the time of transplantation.

Results: The study cohort included 626 Slovenian kidney graft recipients (47% male, mean age 47, range 18 to 77 years) between January 2000 and December 2015, with functioning AVF at the time of transplantation. By the time of writing this abstract we reviewed 58% (363/626) of the study cohort for the use of an AVF and its complications. An AVF was used as a vascular access for hemodialysis or plasmapheresis in 80 patients. Hemodialysis was performed in 64 patients (after DGF or graft failure or both) and plasmapheresis was performed in 16 patients (for FSGS or AMR). Furthermore an AVF was also used in 24 patients as a vascular access for therapy. Complications occurred in 65% of patients (237/363). The most common complications were spontaneous thrombosis and aneurysms in 143 cases. More serious complications occurred in 94 patients involving thrombosis with thrombophlebitis (49) or central vein or artery involvement (5), venous hypertension (7), distal hypoperfusion (7), high flow (23), trauma (3). Data for AVF functional status was available for 479 (76%) patients. Among all AVFs, 78% were located in the forearm and 22 % in the upper arm or in the elbow. The mean duration of AVF patency was 125 ± 80 months, ranging from 6 to 444 months after AVF creation. From 479 recipients with functioning AVF at the time of transplantation, 51 % of AVF (246/479) were still functional at the time of analysis. An AVF closure occurred after a mean time of 45 ± 42 months (range from 0 to 192 months) after transplantation, 79 closures occurred in the first year post KTx.

Conclusion: An AVF remains functional after kidney transplantation in half of the patients and is still useful as a vascular access for hemodialysis, plasmapheresis or therapy.

ULTRAZVOČNI PARAMETRI PRI TRANSPLANTIRANIH LEDVICAH V ČASU PROTOKOLNIH IN INDIKACIJSKIH BIOPSIJ V LETIH 2014-2019

ULTRASOUND PARAMETERS IN PROTOCOL AND INDICATION KIDNEY BIOPSIES OF PATIENTS WITH TRANSPLANTED KIDNEY FROM 2014-2019

Urška Markovič¹, Andreja Aleš Rigler², Miha Arnoš², Jadranka Buturovič-Ponikvar²

1 Department of nephrology and dialysis, General hospital Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, Slovenj Gradec, Slovenia

2 Clinical department of nephrology, University clinical centre Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana, Slovenia

Background: Color Doppler ultrasound (US) and resistive index (RI) measurement is noninvasive and easily accessible method to evaluate the kidney transplant. The meaning of RI in transplanted kidney is not completely defined. We tried to evaluate the link among US parameters in classical US investigation, investigation with linear probe and correlation of clinical and pathohistological findings.

Methods: We retrospectively analysed protocol and indication biopsies of transplanted patients in Centre for kidney transplantation in years 2014-2019, the clinical informations of patients and parameters of ultrasound measurements in clinically stable state after the transplantation and at the time of biopsy. In 2018-2019, we analysed the parameters with linear ultrasound probe in parallel.

Results and conclusion: Since only the partial results of the analysis are done, it is possible that elevated RI is more reflective of hemodynamic status of the patients than in correlation of specific type of rejection.

SPONZORJI / Sponsors




LTRUIZEM DO**C**ROTA VELIKODUŠNO !

KAJ VAS
SPODBUDI K
DAROVANJU?



www.postanidarovalec.si

 Postani darovalec?

 Kaj pa Tebe spodbudi, da daruješ?

Kampanjo podpira podjetje Astellas Pharma d.o.o.
Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana
Datum priprave: November 2019.
TX_2019_0058_AB

 **astellas**



ZAŠČITIMO BOLNIKE S SB2 PRED SRČNO-ŽILNIMI IN LEDVIČNIMI ZAPLETI

**Poleg HbA_{1c} pomislimo tudi na zmanjšanje tveganja za srčno
popuščanje in ledvične bolezni.**

HbA_{1c} = glikiran hemoglobin SB2 = sladkorna bolezen tipa 2

©2019 AstraZeneca. Vse pravice pridržane.

Samo za strokovno javnost. Dodatne informacije so na voljo pri AstraZeneca, UK Limited,
podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, t. 01/51 35 600
SI-0751, datum priprave: november 2019

AstraZeneca 

join

Life/2021

your
nephrology
campus

register
now



Life/2021 webinar series features 18 valuable sessions with topics of immediate relevance for clinical practice. Join your nephrology webinars here: nephrologycampus.com

Your Life/2021 Chairmen:

Prof. Dr. C. Wanner
University Hospital
Würzburg – Germany

Prof. Dr. P. Stenvinkel
Karolinska University Hospital
Stockholm – Sweden



ERA-EDTA's endorsement is for the promotion of education in general, therefore the specific content of the event/course is the responsibility of the organiser.

ZAŠČITA TRANSPLANTIRANIH BOLNIKOV pred posledicami CMV-okužbe¹

Zdravilo Megalotect® je indicirano za preprečevanje kliničnih manifestacij zaradi citomegalovirusne okužbe pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, zlasti pri tistih po transplantaciji.¹ Smrtnost pri souporabi CMV imunoglobulinov v terapiji naj bi bila manjša, kot je poročana pri monoterapiji s protivirusnimi zdravili.²

Literatura: 1. Megalotect® Povzetek glavnih značilnosti zdravila; 2. Alexander BT, et al. *Pharmacotherapy*.2010;30(6):554-61

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Megalotect® / humani imunoglobulin proti citomegalovirusu

Ime zdravila: Megalotect 100 e./ml raztopina za infundiranje. **Sestava zdravila:** En ml vsebuje: 50 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunoglobulina G), z vsebnostjo protiteles proti citomegalovirusu (CMV) 100 e.* (*enote referenčnega Paul-Ehrlich-Institut standarda). Ena viala z 10 ml vsebuje: 500 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunoglobulina G) z vsebnostjo protiteles proti CMV 1.000 e. Ena viala s 50 ml vsebuje: 2.500 mg humanih plazemskih beljakovin (od tega vsaj 96 % imunoglobulina G) z vsebnostjo protiteles proti CMV 5.000 e. Porazdelitev podrazredov IgG (približne vrednosti): 65 % IgG1, 30 % IgG2, 3 % IgG3, 2 % IgG4. Vsebnost imunoglobulina A (IgA) je omejena na □ 2.000 mikrogramov/ml. Izdelano iz plazme človeških darovalcev. **Terapevtske indikacije:** Profilaksa kliničnih manifestacij okužbe s citomegalovirusom pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za zavarovanje imunske odzivnosti, še posebej pri bolnikih po presaditvi. Pri uporabi za profilakso okužbe s CMV je treba razmisliti o sočasni uporabi ustreznih zdravil za zdravljenje virusnih infekcij. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Enkratni odmerek je 1 ml na kilogram telesne mase. Zdravilo je treba začeti dajati na dan presaditve. V primeru presaditve kostnega mozga je lahko predvidena tudi uvedba profilakse do 10 dni pred presaditvijo, še posebej pri bolnikih, seropozitivnih na CMV. Skupno je treba dati najmanj 6 enkratnih odmerkov z razmikom 2 do 3 tedne. **Pediatrična populacija:** Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih (0-18 let) je enako kot pri odraslih, saj se odmerjanje za vsako indikacijo določi glede na telesno maso in prilagodi glede na klinični izid prej navedenih stanj. **Način uporabe:** Intravenska uporaba. Zdravilo Megalotect je treba intravensko infundirati 10 minut z začetno hitrostjo 0,08 ml/kg telesne mase/uro. V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, lahko hitrost infundiranja za preostanek infuzije postopno zvišujemo do največ 0,8 ml/kg telesne mase/uro. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino (humani imunoglobulin proti citomegalovirusu) ali katero koli pomožno snov. Bolniki s selektivnim pomanjkanjem IgA, ki so razvili protitelesa proti IgA, saj lahko dajanje zdravil, ki vsebujejo IgA, privede do anafilaksije. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno evidentirati ime in številko serije uporabljenega zdravila. **Previdnostni ukrepi:** Morebitnim zapletom se je pogosto mogoče izogniti s tem, da se prepričate: da bolniki niso občutljivi na humani imunoglobulin, tako da najprej počasi injicirate zdravilo (0,08 ml/kg telesne mase/uro), da se bolnike natančno spremlja glede kakršnih koli simptomov v celotnem času infundiranja. Še posebej bolnike, ki pred tem še niso prejeli humanih imunoglobulinov, bolnike, ki prehajajo z zdravila s humanimi imunoglobulini za intravensko uporabo (i.v. Ig) ali bolnike, pri katerih je preteklo daljši čas od prejšnjega infundiranja, je treba spremljati v bolnišnici med prvim infundiranjem in prvo uro po njem, da zaznate morebitne znake neželenih učinkov. Vse druge bolnike je treba spremljati vsaj 20 minut po dajanju zdravila. Pri vseh bolnikih je pri dajanju i.v. Ig potrebno naslednje: zadostna hidracija pred začetkom infundiranja i.v. Ig, spremljanje izločanja urina, spremljanje ravnih kreatinina v serumu, izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke. V primeru neželenega učinka je treba zmanjšati hitrost infundiranja ali prekiniti infundiranje. Potrebno zdravljenje je odvisno od narave in intenzivnosti neželenega učinka. **Reakcija na infuzijo:** Določeni neželeni učinki (npr. glavobol, pordečanje, mrzlica, mialgija, piskanje v pljučih, tahikardija, bolečina v križu, navzea in hipotenzija) so lahko povezani s hitrostjo infundiranja. Priporočene hitrosti infundiranja se je treba natančno držati. V celotnem času infundiranja je treba bolnike natančno spremljati in opazovati glede kakršnih koli simptomov. Do neželenih učinkov lahko pride pogosteje: pri bolnikih, ki prvič prejemajo humani imunoglobulin, ali v redkih primerih pri prehodu z drugega zdravila s humanim imunoglobulinom ali po preteku dolgega obdobja od prejšnjega infundiranja; pri bolnikih, ki imajo nezdravljeno okužbo ali osnovno kronično vnetje. **Preobčutljivost:** Preobčutljivostne reakcije so redke. Anafilaksija se lahko razvije pri bolnikih: z nezaznavnim IgA, ki imajo protitelesa proti IgA; ki so prenašali predhodno zdravljenje s humanim imunoglobulinom. V primeru šoka je treba uvesti standardno zdravljenje za šok, skladno z veljavnimi smernicami. **Trombembolija:** Previdnost je potrebna pri predpisovanju in infundiranju i.v. Ig pri bolnikih s preveliko telesno maso in bolnikih s predobstoječimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke. Pri bolnikih s tveganjem za trombotične neželene učinke je treba zdravila z i.v. Ig dajati ob najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku. **Akutna ledvična odpoved:** Pred infundira-

njem i.v. Ig in v primernih intervalih po njem je treba oceniti ledvične parametre. Pri bolnikih s tveganjem za akutno odpoved ledvic je treba zdravila z i.v. Ig dajati ob najmanjši možni hitrosti infundiranja in v najmanjšem možnem odmerku, ki še pride v poštev. V primeru okvare ledvic je treba razmisliti o ukinitvi i.v. Ig. **Sindrom aseptičnega meningitisa (AMS - Aseptic meningitis syndrome):** V povezavi z zdravljenjem z i.v. Ig so poročali o sindromu aseptičnega meningitisa. **Hemolitična anemija:** Zaradi povečane sekvestracije rdečih krvnih celic lahko po zdravljenju z i.v. Ig nastopi hemolitična anemija. **Prejemniki i.v. Ig je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov hemolize. Nevtropenija/levkopenija:** Po zdravljenju z i.v. Ig so poročali o prehodnem zmanjšanju števila nevtrofilcev in/ali epizodah nevtropenije, včasih hudih. To običajno nastopi v nekaj urah ali dneh po dajanju i.v. Ig in spontano izveni do 14 dni. **S transfuzijo povezana akutna okvara pljuč (TRALI - Transfusion related acute lung injury):** Pri bolnikih, ki so prejeli i.v. Ig, so nekajkrat poročali o akutnem nekardiogenem pljučnem edemu [s transfuzijo povezani akutni okvari pljuč (TRALI)]. Za TRALI so značilne huda hipoksija, dispneja, tahipneja, cianoza, zvišana telesna temperatura in hipotenzija. Simptomi TRALI se običajno razvijejo med transfuzijo ali v 6 urah po njej, pogosto v 1-2 urah. Zato je treba prejemnike i.v. Ig spremljati glede pojava pljučnih neželenih učinkov in v tem primeru takoj ustaviti infundiranje i.v. Ig. **Vpliv na serološke preiskave:** Po dajanju imunoglobulina lahko prehodni porast raznih pasivno prenesenih protiteles v bolnikovi krvi povzroči zavajajoče pozitivne rezultate seroloških testov. Pasivni prenos protiteles proti eritrocitnim antigenom, npr. A, B in D, lahko vpliva na nekatere serološke teste za eritrocitna protitelesa, na primer direktni anti-globulinski test (DAT, direktni Coombsov test). **Prenosljivi povzročitelji:** Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejanje posameznih donacij in zmesi plazme na prisotnost specifičnih označevalcev okužbe ter učinkovite postopke za onemogočenje/odstranitev virusov pri izdelavi zdravila. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni. Ti ukrepi veljajo za učinkovite, ko gre za viruse z ovojnicjo, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter za virus brez ovojnice hepatitisa A (HAV). Učinkovitost uporabljenih ukrepov je lahko omejena, ko gre za viruse brez ovojnice, kot je na primer parvovirus B19. Obstajajo pomirjujoče klinične izkušnje o tem, da se virus hepatitisa A ali parvovirus B19 ne prenašata z imunoglobulini, in domnevamo tudi, da vsebnost protiteles pomembno prispeva k varnosti pred virusi. **Pediatrična populacija:** Posebna opozorila in previdnostne ukrepe za uporabo, navedene pri odraslih, je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji. **Interakcije:** **Živa oslabiljena virusna cepiva:** Dajanje imunoglobulina lahko za najmanj 6 tednov in do 3 mesece zmanjša učinkovitost živih oslabiljenih virusnih cepiv, kot so cepiva proti ošpicam, rdečkam, mumpsu in noricam (varičeli). Po dajanju zdravila Megalotect morajo preteči 3 mesece pred cepljenjem z živimi oslabiljenimi virusnimi cepivi. V primeru ošpic lahko zmanjšana učinkovitost traja do 1 leto. Zato je treba pri bolnikih, ki se cepijo proti ošpicam, preveriti stanje protiteles. **Diuretiki Henlejeve zanke:** Izogibanje sočasni uporabi diuretikov Henlejeve zanke. **Pediatrična populacija:** Pričačuje se, da lahko tudi pri pediatrični populaciji pride do iste interakcije kot pri odraslih. **Povzetek neželenih učinkov:** Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemolitična anemija, anafilaktični šok, anafilaktična reakcija, anafilaktoidna reakcija, preobčutljivost, glavobol, omotica, bruhanje, izpuščaj, eritem, z zdravilom povzročene erupcije, pruritus, artralgija, akutna ledvična odpoved, mrzlica, pireksija, utrujenost, zvišanje ravnih kreatinina v krvi. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost. **Imetnik dovoljenja za promet:** Biotest Pharma GmbH Landsteinerstrasse 5, 63303 Dreieich, Nemčija. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 09/2019.

REPLAGAL®

Dolgoročna zaščita srca/ledvic pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo

Zdravilo REPLAGAL je edina terapija za Fabryjevo bolezen s podatki, ki kažejo **dolgoročne (do 10-letne) koristi** pri več kardioloških parametrih, ki vplivajo na **obolevnost in preživetje**.^{1*-3}

Struktura srca



Srčna funkcija



Kardiološki simptomi



Zaslужim
si zaščito

Zmanjšanje vnetja in majhna možnost za imunogenost sta lahko osnova za koristne učinke zdravila REPLAGAL na srčne manifestacije Fabryjeve boleznij.⁴⁻⁶

Zaščitni učinki zdravila REPLAGAL na srce lahko prispevajo k njegovim zaščitnim učinkom na ledvice.^{1, 7, 8†}

Zdravilo REPLAGAL je indicirano za dolgoročno encimsko nadomestno zdravljenje pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve boleznij (pomanjkanje α -galaktozidaze A).⁴

*Ugotovitve enocentričnih retrospektivnih analiz iz opazovalne študije.
†Na podlagi retrospektivne analize podatkov iz registra.

1. Kampmann C, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:125.
2. Schiffmann R, et al. *J Pediatr.* 2010;156(5):832-837.
3. Beck M, et al. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:21-27.
4. Povzetek glavnih značilnosti zdravila REPLAGAL. November 2017.
5. Chen KH, et al. *Can J Cardiol.* 2016;32(10):1221.e1-1221.e9.
6. Rozenfeld P, Feriozzi S. *Mol Genet Metab.* 2017;122(3):19-27.
7. Sharma A, et al. *Heart Fail Rev.* 2015;20(6):689-708.
8. Feriozzi S, et al. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2017;5:360.



Avtorske pravice © 2020 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Vse pravice pridržane. Vse blagovne znamke so last njihovih ustreznih lastnikov.

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Blewiesova 50, 1000 Ljubljana
tel: +386 (0)59082480, e-naslov: info-si@takeda.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Datum priprave: Oktober 2020 | APROM/SI/REP/0001

THINK HEART **REPLAGAL®**
agalzidaza alfa

Preden predpišete zdravilo Replagal, prosimo, preberite celotni in zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Replagal 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje.

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila

Ime zdravila: Replagal 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje **Kakovostna in količinska sestava:** 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 1 mg agalidaze alfa*. Ena viala s 3,5 ml koncentrata vsebuje 3,5 mg agalidaze alfa. *agalidaza alfa je humani protein α -galaktozidaza A, izdelan s tehnologijo genskega inženiringa v humani celični liniji. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Replagal je indicirano za dolgoročno encimsko nadomestno zdravljenje pri bolnikih s potrjeno diagnozo Fabryjeve bolezni (pomanjkanje α -galaktozidaze A). **Odmerjanje in način uporabe** Zdravljenje z zdravilom Replagal mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje s obravnavo bolnikov s Fabryjevo boleznijo ali drugimi dednimi presnovnimi boleznimi. **Odmerjanje** Zdravilo Replagal dajte v odmerku 0,2 mg/kg telesne mase vsak drugi teden s 40-minutno intravensko infuzijo. **Posebne populacije** *Starejši bolniki* Študije pri bolnikih, starejših od 65 let, niso bile opravljene, zato trenutno ni mogoče priporočiti režima odmerjanja pri teh bolnikih, saj varnost in učinkovitost zdravila še nista ugotovljeni. *Bolniki z jetrno okvaro* Pri bolnikih z jetrno okvaro študije niso bile opravljene. *Bolniki z ledvično okvaro* Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagajanje odmerkov ni potrebno. Hude poškodbe ledvic (eGFR [receptor za epidermalni rastni faktor] < 60 ml/min) lahko omejujejo odziv ledvic na encimsko nadomestno zdravljenje. Pri bolnikih na dializi ali po presaditvi ledvic so na voljo omejeni podatki. Prilagoditev odmerka ni priporočljiva. *Pediatrična populacija* Varnost in učinkovitost zdravila Replagal pri otrocih, starih od 0 do 6 let, še nista dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. V kliničnih študijah pri otrocih, starih od 7 do 18 let, ki so dobivali odmerke zdravila Replagal 0,2 mg/kg vsak drugi teden, ni bilo nepričakovanih varnostnih težav (glejte poglavje 5.1). **Način uporabe** Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem poglavje 6.6. Povzetka glavnih značilnosti zdravila Raztopino infundirajte 40 minut z uporabo intravenskega kanala z vgrajenim filtrom. Skozi isti intravenski kanal ne smete infundirati hkrati zdravila Replagal in drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Idiosinkratične reakcije, povezane z infundiranjem* 13,7 % odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Replagal v kliničnih preskušanjih, je izkusilo idiosinkratične reakcije, povezane z infundiranjem. Štirje od 17 (23,5 %) pediatričnih bolnikov, starih 7 let ali več in vključenih v klinična preskušanja, so imeli vsaj eno reakcijo na infundiranje v 4,5 letih zdravljenja (srednje trajanje približno 4 leta). Trije od 8 (37,5 %) pediatričnih bolnikov, mlajših od 7 let, so imeli vsaj eno reakcijo, povezano z infundiranjem, v srednjem času opazovanja 4,2 let. Odstotek reakcij, povezanih z infundiranjem je bil pri ženskah manjši kot pri moških. Najpogostejši simptomi so okorelost, glavobol, navzeja, zvišana telesna temperatura, pordelost obraza in utrujenost. O resnih infuzijskih reakcijah so poročali občasno; med njihovimi simptomi so bili zvišanje telesne temperature, okorelost, tahikardija, urtikarija, navzea/bruhanje, angionevrotski edem s stiskanjem grla, stridor in otekanje jezika. Med drugimi simptomi, povezanimi z infundiranjem, sta lahko omotica in hiperhidroza. Pregled srčnih dogodkov je pokazal, da so lahko reakcije na infundiranje povezane s hemodinamičnim stresom, ki sproži srčne dogodke pri bolnikih z obstoječimi srčnimi manifestacijami Fabryjeve bolezni. Reakcije, povezane z infundiranjem, so se na splošno pojavljale v prvih 2 do 4 mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Replagal, vendar so poročali o njihovem začetku tudi pozneje (po enem letu). Ti učinki so se s časom zmanjšali. Če se pojavijo blage ali zmerne akutne infuzijske reakcije, mora bolnik takoj poiskati medicinsko pomoč in je treba uvesti ustrezne ukrepe. Infuzijo lahko začasno prekinete (za 5 do 10 minut), dokler simptomi ne izzvenijo, potem pa lahko nadaljujete z njo. Blagi in prehodni učinki morda ne bodo zahtevali zdravniške oskrbe ali prekinitev infuzije. Poleg tega dodatno peroralno ali intravensko predhodno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi 1 do 24 ur pred infuzijo lahko prepreči kasnejše reakcije v primerih, ko je potrebno simptomatsko zdravljenje. *Preobčutljivostne reakcije* Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah. Če se pojavijo hude preobčutljivostne ali anafilaktične reakcije, takoj prekinite dajanje zdravila Replagal in uvedite ustrezno zdravljenje. Upošteвайте trenutno veljavne medicinske standarde za urgentno zdravljenje. *Protitelesa proti proteinu* Kot pri vseh proteinskih farmacevtskih izdelkih lahko bolniki tudi v tem primeru začno izdelovati protitelesa proti proteinu. Odziv z majhnim titrom protiteles IgG so opazili pri približno 24 % moških bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Replagal. Na podlagi navedenih podatkov je ta odstotek manjši (7 %) pri moških pediatričnih bolnikih. Kaže, da so se ta protitelesa IgG razvila po približno 3-12 mesecih zdravljenja. Po 12 do 54 mesecih zdravljenja je bilo 17 % bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Replagal, še vedno pozitivnih na protitelesa, pri 7 % pa so se kazali znaki imunske tolerance, kar se je kazalo kot izginjanje protiteles IgG s časom. Preostalih 76 % bolnikov je bilo ves čas negativnih na protitelesa. Med študijo je bil 1 od 16 moških pediatričnih bolnikov, starejših od 7 let, pozitiven za protitelesa IgG proti agalidazi alfa. Pri tem bolniku ni bilo opaziti nobenega povečanja incidence neželenih učinkov. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 7 let, je bilo 0 od 7 moških bolnikov pozitivnih za protitelesa IgG proti agalidazi alfa. V kliničnih preskušanjih so poročali o mejni pozitivnosti za protitelesa IgE, nepovezani z anafilaksijo, pri zelo omejenem številu bolnikov. *Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic* Obstoječa obsežna poškodba ledvic lahko zmanjša odziv ledvic na encimsko nadomestno zdravljenje, kar bi lahko bila posledica ireverzibilnih osnovnih patoloških sprememb. V takšnih primerih bo upadanje ledvične funkcije še vedno ostalo v pričakovanih okvirih naravnega napredovanja bolezni. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Zdravila Replagal ne smete dajati sočasno s klorokvinom, amiodaronom, benokvinom ali gentamicinom, saj lahko te snovi zavirajo intracelularno delovanje α -galaktozidaze. Ker je sama α -galaktozidaza A encim, je malo verjetno, da bi lahko prihajalo do interakcij z drugimi zdravili s pomočjo posredovanja citokroma P450. V kliničnih študijah ob sočasni uporabi zdravila Replagal in zdravil proti nevropatični bolečini (kot so karbamazepin, fenitoin in gabapentin) pri večini bolnikov ni bilo znakov interakcij. **Neželeni učinki:** **Povzetek varnostnega profila** Najpogosteje opisane neželene reakcije so bile z infuzijo povezane reakcije, ki so se pojavile pri 13,7 % odraslih bolnikov, zdravljenih z zdravilom Replagal v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni. **Seznam neželenih reakcij:** Navedene neželene reakcije, o katerih so poročali pri 177 bolnikih, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z zdravilom Replagal; med njimi je bilo 21 bolnikov z anamnezno ledvične bolezni v končni fazi, 24 pediatričnih bolnikov (7-17 let) in 17 žensk, ter neželene reakcije, o katerih so spontano poročali v obdobju trženja. Podatki so navedeni po organskih sistemih in pogostosti (zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$). O neželenih reakcijah, razvrščenih kot pogostost »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), so spontano poročali v obdobju trženja. V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Glede na število zdravljenih bolnikov je pojav določenega neželenega pojava že pri enem samem bolniku opredeljen kot občasen. Pri posameznem bolniku se je lahko pojavilo tudi več neželenih reakcij. Pri agalidazi alfa so ugotovili naslednje neželene reakcije: **Presnovne in prehranske motnje** pogosti: periferni edem. **Bolezni živčevja:** zelo pogosti: glavobol; pogosti: omotica, disgevizija, nevropatične bolečine, tremor, hipersomnija, hipestezija, parestezije; občasni: parozmija. **Očesne bolezni** pogosti: zmanjšan reflex roženice, povečano solzenje. **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta** pogosti: tinitus, poslabšanje tinitusa. **Srčne bolezni** pogosti: tahikardija, palpitanje; ni znano: srčne aritmije (atrijska fibrilacija, ventrikularne ekstrasistole, tahiaritmija), miokardna ishemija, srčna odpoved. **Žilne bolezni** zelo pogosti: pordelost; pogosti: hipertenzija; ni znano: hipotenzija. **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora** pogosti: kašelj, hripavost, stiskanje v žrelu, dispneja, nazofaringitis, faringitis, povečano izločanje iz grla, rinoreja; občasni: zmanjšana nasičenost s kisikom. **Bolezni prebavil** zelo pogosti: navzea; pogosti: driska, bruhanje, trebušne bolečine/nelagodje. **Bolezni kože in podkožja** pogosti: akne, eritem, pruritus, izpuščaj, livedo reticularis; občasni: angionevrotični edem, urtikarija; ni znano: hiperhidroza. **Bolezni mišičnoskeletnega sistema in vezivnega tkiva** pogosti: nelagodje v mišicah in sklepih, mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v udih, periferno otekanje, artalgija, otekanje sklepov; občasni: občutek teže. **Bolezni imunskega sistema** občasni: anafilaktična reakcija, preobčutljivost. **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije** zelo pogosti: mrzlica, zvišana telesna temperatura, bolečina in neprijeten občutek, utrujenost; pogosti: poslabšanje utrujenosti, občutek vročine, občutek mraza, astenija, bolečine v prsih, stiskanje v prsih, gripi podobna bolezen, izpuščaj na mestu injiciranja, občutek nelagodja. **Opis izbranih neželenih reakcij** Reakcije, povezane z infundiranjem, o katerih so poročali v obdobju trženja, lahko vključujejo srčne dogodke, kot so srčne aritmije (atrijska fibrilacija, prekatne ekstrasistole, tahiaritmija), miokardno ishemijo in srčno odpoved pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo, pri kateri so prizadete srčne strukture. Najpogosteje so bile blage reakcije, povezane z infundiranjem, ki so vključevale mrzlico, piresijo, pordečenje, glavobol, navzeo, dispnejo, tremor in pruritus. Simptomi, povezani z infundiranjem, lahko vključujejo tudi omotico, hiperhidrozo, hipotenzijo, kašelj, bruhanje in utrujenost. Poročali so o preobčutljivosti, vključno z anafilaksijo. *Bolniki z boleznijo ledvic* Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z anamnezno ledvične bolezni v zadnji fazi, so bili podobni tistim, o katerih so poročali pri splošni populaciji bolnikov. *Pediatrična populacija* Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih (otrocih in mladostnikih), so bili na splošno podobni neželenim učinkom, o katerih so poročali pri odraslih. Vendar pa so bile reakcije, povezane z infundiranjem (piresija, dispneja, bolečina v prsnem košu), in eksacerbacija bolečine pogostejše. **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih** Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omočga namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Zdravstvene delavce se spodbuja k poročanju o vsakem sumu neželenih učinkov tudi na e-pošto imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: drugsafety@shire.com **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Švedska **Predstavnstvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:** Baxalta d.o.o., Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Tel.: +386 (0) 59082480, Fax: + 386 (0) 59082489 **Številka dovoljenja za promet z zdravilom:** EU/1/01/189/001-003 **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila** H/Rp - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpustu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Datum zadnje revizije besedila:** 21. 11. 2017 **Datum priprave:** 2. 7. 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>



Avtorske pravice © 2019 Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Vse pravice pridržane. Vse blaginjske znamke so last njihovih ustreznih lastnikov.

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Bleivsisova 30, 1000 Ljubljana
Tel.: +386 (0)59082480, e-naslov: info-si@takeda.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Datum priprave: Oktober 2020 | APROM/SI/REP/0001

THINK HEART REPLAGAL®
agalidaza alfa

Za nemoten pretok krvi.

Fragmin®

(dalteparin)

- ZDRAVLJENJE AKUTNE GLOBOKE VENSKE TROMBOZE IN PLJUČNE EMBOLIJE
- NESTABILNA BOLEZEN KORONARNIH ARTERIJ (NESTABILNA ANGINA PEKTORIS IN MIOKARDNI INFARKT BREZ ZOBCA Q V EKG-JU)
- PODALJŠANO ZDRAVLJENJE SIMPTOMATSKE VENSKE TROMBEMBOLE (PROKSIMALNA GLOBOKA VENSKA TROMBOZA IN/ALI PLJUČNA EMBOLIJA) IN DOLGOTRAJNO PREPREČEVANJE NJENE PONOVIJTE PRI BOLNIKI Z RAKOM
- PREPREČEVANJE KOAGULACIJE V ZUNAJTELESNEM SISTEMU V ČASU HEMODIALIZE IN HEMOFILTRACIJE PRI BOLNIKI Z AKUTNO ODPOVEDJO LEDVIC ALI KRONIČNO LEDVIČNO INSUFICIENCO
- PREPREČEVANJE VENSKIH TROMBEMBOLE OB KIRURŠKIH POSEGIH IN DALJŠA PROTITROMBOTIČNA ZAŠČITA V PRIMERU ORTOPEDSKEGA KIRURŠKEGA POSEGA ZA VSTAVITEV ENDOPROTEZE KOLKA
- TROMBOPROFILAKSA PRI BOLNIKI Z OMEJENO MOBILNOSTJO ZARADI AKUTNIH BOLEZNIŠKIH STANJ

BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

FRAGMIN 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml raztopina za injiciranje

Sestava in oblika zdravila: Natrijev dalteparinat, raztopina za injiciranje, napolnjene injekcijske brizge po 2.500 i.e./0,2 ml, 5.000 i.e./0,2 ml, 7.500 i.e./0,3 ml, 10.000 i.e./0,4 ml, 12.500 i.e./0,5 ml, 15.000 i.e./0,6 ml, 18.000 i.e./0,72 ml, ter ampula po 10.000 i.e./ml natrijevega dalteparinata. Jakost zdravila je podana v mednarodnih enotah anti-Xa (i.e.). **Indikacije:** Zdravljenje akutne globoke venske tromboze in pljučne embolije, nestabilna bolezen koronarnih arterij (nestabilna angina pectoris in miokardni infarkt brez zobca Q v EKG-ju), podaljšano zdravljenje simptomatske venske trombembolije (VTE) in dolgotrajno preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom, preprečevanje koagulacije v zunajtelesnem sistemu v času hemodialize in hemofiltracije pri bolnikih z akutno odpovedjo ledvic ali kronično ledvično insuficienco, preprečevanje venskih trombembolij ob kirurških posegih in daljša protitrombotična zaščita v primeru ortopedskega kirurškega posega za vstavitvev endoproteze kolka, tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo zaradi akutnih bolezenskih stanj. **Odmernjanje in način uporabe:** Hemodializa in hemofiltracija (glede na obstoj povečanega tveganja za krvavitve): ena i.v. bolusna injekcija s 5.000 i.e. ali i.v. bolusna injekcija 30-40 i.e./kg, potem pa i.v. infuzija 10-15 i.e./kg telesne mase/uro; ali i.v. bolusna injekcija 5-10 i.e./kg telesne mase, potem pa i.v. infuzija 4-5 i.e./kg telesne mase/uro. **Preprečevanje VTE ob kirurških posegih (glede na velikost tveganja):** na dan posega, 1-2 uri pred operacijo, 2.500 i.e. s.c., potem pa 2.500 i.e. s.c. vsako jutro, ali 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. vsak naslednji večer, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, običajno 5-7 dni ali dlje. Lahko damo tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 8-12 ur kasneje. Potem vsako jutro damo 5.000 i.e. **Načrtovane operacije kolka:** 5.000 i.e. s.c. na večer pred posegom in 5.000 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. Lahko tudi 2.500 i.e. s.c. 1-2 uri pred posegom in 2.500 i.e. 4-8 ur kasneje. Možen je tudi pooperativni začetek: 2.500 i.e. s.c. 4-8 ur po posegu. V pooperativnem obdobju 5.000 i.e. na dan, dokler bolnik ni popolnoma pokreten, najbolje najmanj 5 tednov po operaciji. Pri uporabi epiduralne ali spinalne/subarahnoidne anestezije se ga ne sme dati 1-2 uri pred operacijo, ampak mora v teh primerih med zadnjim odmerkom Fragmina in med aplikacijo anestezije miniti 12 ur. Prav tako mora miniti 12 ur med zadnjim odmerkom Fragmina in odstranitvijo epiduralnega katetra. **Zdravljenje akutne venske tromboze in pljučne embolije:** 200 i.e./kg telesne mase s.c., enkrat na dan (enkratni dnevni odmerek ne sme presegati 18.000 i.e.) ali 100 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. **Nestabilna bolezen koronarnih arterij:** 120 i.e./kg telesne mase s.c., dvakrat na dan. Največji odmerek je 10.000 i.e. vsakih 12 ur. Zdravljenje naj traja najmanj 6 dni. Lahko se nadaljuje s stalnim odmerkom 5.000 i.e. dvakrat na dan ali 7.500 i.e. dvakrat na dan. Celotno zdravljenje naj ne bi bilo daljše od 45 dni. **Tromboprofilaksa pri bolnikih z omejeno mobilnostjo:** 5.000 i.e. subkutano enkrat na dan, na splošno 12-14 dni, pri bolnikih z dolgotrajno omejeno mobilnostjo pa tudi dlje. **Zdravljenje simptomatske VTE in preprečevanje njene ponovitve pri bolnikih z rakom:** 1. mesec apliciramo 200 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Celotni dnevni odmerek ne sme preseči 18.000 i.e. na dan. Od 2. do 6. meseca apliciramo približno 150 i.e./kg telesne mase s.c. enkrat na dan. Uporabo Fragmina za to indikacijo so preverjali le za zdravljenje v trajanju 6 mesecev. **Prilagoditev odmerka:** S kemoterapijo povzročena trombocitopenija: št. trombocitov: < 50.000/ μ l = uporaba prekinitiv; 50.000-100.000/ μ l = zmanjšati odmerek; \geq 100.000/ μ l = znova uvesti polni odmerek. V primeru pomembne ledvične odpovedi je treba odmerek prilagoditi. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost natrijevega dalteparinata pri otrocih nista bili dokazani. Razmisliti je treba o merjenju največjih koncentracij anti-Xa približno 4 ure po odmerku; skrbno spremljanje ravni anti-Xa je potrebno pri novorojenčkih. Po uvedbi zdravljenja je treba bolnike skrbno spremljati glede zapletov v zvezi s krvavitvami. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, druge nizkomolekularne heparine in/ali heparin ali katerokoli pomožno snov, akutna gastrodudenaalna razjeda, možganska krvavitev, druge aktivne krvavitve, hude motnje strjevanja krvi, akutni ali subakutni septični endokarditis, poškodbe in operacije ČZS, oči in ušes; epiduralna anestezija ali spinalna punkcija sta kontraindicirani, če se dalteparin sočasno daje v velikih odmerkih. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Previdnost je potrebna pri trombotični poplavi nastanka hematoma se je treba izogibati intramuskularni aplikaciji tudi drugih zdravil, če 24-urni odmerek dalteparina presega 5.000 i.e. Pri sočasnem trombotičnem zdravljenju zaradi miokardnega infarkta ni treba prekiniti zdravljenja z dalteparinom, vendar pa je lahko povečana nevarnost za pojav krvavitve. Klinične izkušnje z zdravljenjem otrok so omejene. Starejši bolniki (še zlasti bolniki, stari 80 let in več) so lahko v okviru terapevtskih odmerkov izpostavljeni povečanemu tveganju za zaplete s krvavitvami, priporočeno je skrbno klinično spremljanje. Hude alergijske reakcije pri posameznikih s preobčutljivostjo na lateks (naravna guma). **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcije:** Antitrombotiki, NSAID, antagonisti receptorjev GP IIb/IIIa, antagonisti vitamina K, trombolitiki, dekstran, veliki odmerki acetylsalicilne kisline, i.v. nitroglicerina, veliki odmerki penicilina, sulfpirazona, probenecida, etakrinska kislina, citostatiki, kinin, antihistaminiki, digitalis, tetraciklini, tobačni dim in askorbinska kislina. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Obsežna količina podatkov pri nosečnicah ne kaže malformacij ali feto-/neonatalne toksičnosti. Lahko se uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno. Majhne količine natrijevega dalteparina prehajajo v materino mleko; antikoagulacijski učinek pri dojenčkih je malo verjeten. Tveganja za dojenčke ni mogoče izključiti. Treba se je odločiti, ali nadaljevat/prekiniti dojenje ali nadaljevat/prekiniti zdravljenje s Fragminom. Glede na trenutne klinične podatke ni dokazov, da bi natrijev dalteparinat vplival na plodnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Nima vpliva. **Neželeni učinki:** Pogosti (\geq 1/100 do < 1/10): blaga trombotična poplava (tip I), ki je med zdravljenjem običajno reverzibilna; krvavitve, prehodno povečanje vrednosti transaminaz, podkožni hematomi na mestu injiciranja in bolečina na mestu injiciranja. **Pediatrična populacija:** Pričakuje se, da so pogostost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Varnost dolgotrajne uporabe dalteparina ni bila dokazana. **Način in režim izdajanja:** Predpisovanje in izdajanje zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Izjemoma se lahko uporablja pri nadaljevanju zdravljenja na domu ob odpuštu iz bolnišnice in nadaljnjem zdravljenju. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 02.10.2020 **Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fragmin, 2. 10. 2020.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855
PFIZER, Podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti,
Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

"SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST"

Datum priprave: marec 2021

PP-FRA-EEP-0107