

Transplantacija jetre u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Petrinović, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:028602>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Martina Petrinović

**Transplantacija jetre u bolesnika s upalnim
bolestima crijeva**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju Klinike za unutarnje bolesti KB Merkur, pod vodstvom prof. dr. sc. Tajane Filipec Kanižaj, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS KRATICA

IBD – upalna bolest crijeva

OLT – ortotopsna transplantacija jetre

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis

AIH – autoimuni hepatitis

PBC – primarni bilijarni kolangitis

5-ASA – 5- aminosalicilati

ANA – antinuklearna antitijela

ANCA – anti-neutrofilna citoplazmatska antitijela

SMA – glatka mišićna antitijela

NOD2 - Nucleotide – binding oligomerization domain 2

CMV – citomegalovirus

UDCA – ursodeoksikolna kiselina

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

SADRŽAJ

| | |
|---------------------------|----|
| UVOD | 1 |
| CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 3 |
| MATERIJALI I METODE | 5 |
| REZULTATI | 5 |
| DISKUSIJA | 19 |
| ZAKLJUČCI | 25 |
| ZAHVALE | 26 |
| LITERATURA..... | 27 |
| ŽIVOTOPIS..... | 25 |

SAŽETAK

Naslov: Transplantacija jetre u bolesnika s upalnim bolestima crijeva

Autor: Martina Petrinović

Upalne bolesti crijeva (IBD) su skupina kroničnih bolesti relapsno – remitirajućeg tijeka, slabo poznate etiologije kojima je zajednička karakteristika postojanje kronične upale gastrointestinalnog trakta. Najčešći klinički oblici upalnih bolesti crijeva su ulcerozni kolitis i Crohn-ova bolest. U ulceroznom kolitisu najčešće je upala ograničena na sluznicu descendnog kolona, dok Crohn-ova bolest podrazumijeva granulomatoznu transmuralnu upalu probavne cijevi od usta do anusa. Klinička obilježja ulceroznog kolitisa su krvavo – sluzavi proljevi s tenezmima i grčevima u abdomenu popraćeni sistemnim simptomima, dok se Crohn-ova bolest prezentira vodenastim proljevima, bolima u abdomenu, simptomima malapsorpcije te sistemnim simptomima. Osnova dijagnoze objiju entiteta su endoskopske metode s biopsijom. Terapija uključuje primjenu glukokortikoida u akutnim fazama bolesti i 5 – aminosalicilata u ulceroznom kolitisu, a za održavanje remisije imunomodulatore i biološku terapiju. U slučaju komplikacija ili nepostizanja odgovora na terapiju primjenjuju se kirurške metode liječenja. U bolesnika s upalnim bolestima crijeva najčešća indikacija za transplantaciju jetre su komplikacije primarnog sklerozirajućeg kolangitisa (PSC). PSC je progresivna kolestatska bolest s upalom žučnih vodova koja dovodi do ciroze i zatajenja jetre. Liječenje uključuje transplantaciju jetre, a najčešći uzrok smrti nakon transplantacije su infekcije.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, primarni sklerozirajući kolangitis, transplantacija jetre

SUMMARY

Title: Liver transplantation in patients with inflammatory bowel disease

Author: Martina Petrinović

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic diseases with relapsing-remitting course, with unclear etiology and inflammation of the gastrointestinal tract as a common feature. The most common clinical types of IBD are ulcerative colitis and Crohn's disease. In ulcerative colitis, the inflammation is usually limited to the mucosa of the descending colon, whereas Crohn's disease entails granulomatous transmural inflammation of the digestive tube from mouth to anus. Clinical features of ulcerative colitis encompass bloody-mucous diarrhoea, tenesmus and abdominal cramps accompanied by systemic symptoms, while Crohn's disease patients often present with watery diarrhoea, abdominal pain, malabsorption and systemic symptoms. Both diseases are diagnosed by endoscopic methods with biopsy. Treatment consists of administering glucocorticoids in the acute phases, 5 – aminosalicylates for ulcerative colitis, immunomodulation, biological therapy for maintaining remission in both entities. In case of complications or inadequate response to therapy surgical treatment methods are used. The most common indication for liver transplantation in these patients are complications of primary sclerosing cholangitis (PSC). PSC is a progressive cholestatic disease with bile duct inflammation, which progresses to liver cirrhosis and liver failure. Treatment involves liver transplantation, with the most common cause of death following the transplantation being infections.

Key words: inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, liver transplantation

UVOD

Upalne bolesti crijeva (IBD) su skupina kroničnih bolesti relapsno – remitirajućeg tijeka, slabo poznate etiologije kojima je zajednička karakteristika postojanje kronične upale gastrointestinalnog trakta. IBD kao klinički entitet podrazumijeva ulcerozni kolitis, Crohn-ovu bolest, mikroskopski kolitis, pouchitis i nedeterminirani kolitis. Najčešći oblici upalnih bolesti crijeva su ulcerozni kolitis i Crohn-ova bolest, s podjednakom prevalencijom od 100 – 200/ 100 000 u svijetu.

Pretpostavljena etiologija obiju bolesti obuhvaća kombinaciju genskih faktora koji dovode do sklonosti za neodgovarajući imunosni odgovor na abnormalnu floru kolona. Nucleotide – binding oligomerization domain 2 (NOD2) prvi je gen povezan s Crohn-ovom bolesti, čija se mutacija nalazi u oko jedne trećine pacijenata s Crohn-ovom bolesti(1). U ulceroznom kolitisu javlja se kontinuirana upala sluznice kolona, najčešće descendentnog. U kliničkoj slici prisutni su krvavo – sluzavi proljevi s tenezmima i grčevi u abdomenu popraćeni sistemnim simptomima - vrućicom, gubitkom tjelesne mase i kroničnim umorom za vrijeme akutne prezentacije. Crohn-ova bolest podrazumijeva nekontinuiranu granulomatoznu transmuralnu upalu probavne cijevi od usta do anusa. Pri dijagnozi se najčešće viđa upala u terminalnom ileumu. Akutna prezentacija uključuje vodenaste proljeve, bol u abdomenu, simptome malapsorpcije te sistemske simptome jednake onima u ulceroznom kolitisu.

Dijagnostički test visoke specifičnosti je određivanje vrijednosti fekalnog kalprotektina, s visokom pozitivnom prediktivnom vrijednosti testa za vrijednosti preko 200 mikrog/mg(2), te visokom negativnom prediktivnom vrijednosti testa za vrijednosti ispod 50 mikrog/mg(3). Zlatni standard dijagnostike je kolonoskopija s biopsijom. Kod sumnje na IBD, preporučuje se uzimanje dvaju bioptičkih uzoraka s pet mjesta, uključujući ileum i rektum. Bioptički uzorci bi trebali biti uzeti sa zahvaćene kao i sluznice normalnog izgleda, pri čemu bi uzorci s različitih mjesta trebali biti označeni i predani odvojeno. Rutinska ezofagogastroduodenoskopija trenutno nije preporučena za odrasle sa sumnjom na Crohn-ovu bolest. Međutim, ezofagogastroduodenoskopija se često

uključuje u dijagnostičku evaluaciju sumnje na IBD pri preklapanju simptoma IBD – a i indikacija za endoskopiju gornjeg dijela probavnog trakta, kao što su bol u abdomenu, gubitak težine, mučnina i povraćanje(4). Preporučuje se godišnja kolonoskopska kontrola radi praćenja aktivnosti bolesti i detekcije kolorektalnog karcinoma, budući da su pacijenti s IBD-om pod povećanim rizikom za njegov razvoj.

Princip liječenja ulceroznog kolitisa je indukcija remisije primjenom 5 – aminosalicilata (5-ASA - mesalazin) uz dodatak glukokortikoida prema potrebi, u težim oblicima bolesti. Druga linija obuhvaća imunomodulatore – azatioprin, 6 – merkaptopurin ili metotreksat. U Crohn-ovoj bolesti za indukciju remisije koriste se glukokortikoidi, a u slučaju neuspjeha i imunomodulatori. Terapija održavanja za ulcerozni kolitis uključuje 5 – ASA. Za obje bolesti, u terapiji održavanja, koriste se imunomodulatori i biološka terapija koja uključuje monoklona protutijela na TNF – α – infliksimab i adalimumab, anti – integrine - monoklona protutijela na adhezijske molekule leukocita – vedolizumab, te inhibitore citokina IL-12 i IL-23 – ustekinumab i guselkumab. Kirurško liječenje podrazumijeva parcijalnu kolektomiju, formiranje ileoanalnog poucha (izbjegava se u Crohn-ovoj bolesti zbog velikog rizika za rekurentnu upalu poucha), kompletnu proktektomiju sa stvaranjem permanentne stome i kiruršku sanaciju perianalnih fistula i apscesa u Crohn-ovoj bolesti.

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) progresivna je kolestatska bolest s upalom žučnih vodova i posljedičnim razvojem ciroze i zatajenja jetre. Povezan je s HLA tipovima A1, B8 i DR3. Moguća je prisutnost ANA, SMA i ANCA – protutijela, ali se AMA - protutijela ne nalaze. Metode konzervativnog liječenja su nedostatne te se terapija zasniva na transplantaciji jetre (OLT) Više od 80% pacijenata iz sjeverne Europe s PSC – om ima dijagnosticiranu upalnu bolest crijeva, uglavnom ulcerozni kolitis(5). Kombinacija ulceroznog kolitisa i PSC – a povezana je s povećanim rizikom za razvoj kolorektalnih maligniteta i obično se radi o pacijentima mlađe životne dobi. Postoji negativna korelacija između težine IBD-a i PSC-a(6). U bolesnika s upalnim bolestima crijeva PSC je najčešća indikacija za OLT. OLT zbog PSC-a u do 25% slučajeva za komplikaciju ima relaps PSC-a(7). Nakon OLT-a, oko 30% pacijenata doživi poboljšanje IBD-a, dok pogoršanje doživi otprilike isti postotak pacijenata(6). Kalcijneurinski inhibitor

takrolimus jedna je od terapijskih opcija za postizanje imunosupresije i smanjenje rizika za odbacivanje transplantata nakon OLT-a. Kada se promatraju terapijski režimi zasnovani na kalcijneurinskim inhibitorima i njihova korelacija s IBD-om u jedno- do petogodišnjem razdoblju, 13%-64% pacijenata na takrolimusu i 4-10% pacijenata koji ga nisu imali u terapiji doživjelo je recidiv IBD-a(6). Međutim, režimi koji ne sadrže takrolimus pokazali su se manje učinkovitim u prevenciji akutnog i kroničnog odbacivanja presatka. Produljena uporaba steroida predstavlja indirektni faktor rizika za recidiv PSC-a zbog modulacije imunskog odgovora(8). Azatioprin i mikofenolat-mofetil koriste se, uglavnom kao dodatna terapija uz kalcijneurinske inhibitore, za prevenciju akutnog staničnog odbacivanja presatka, a azatioprin i za održavanje remisije u bolesnika s IBD-om. U nedostatku jasnih smjernica za liječenje pacijenata s IBD/PSC-om, uporaba imunosupresivne terapije treba počivati na individualnoj procjeni koristi i rizika za neželjene sistemske učinke lijekova i očekivanih povoljnih učinaka na tijek IBD. U usporedbi s pacijentima s rekurentnim IBD-om, oni s *de novo* IBD-om pokazuju bolji odgovor na terapiju i trebaju manje proktokolektomija(8). Aktivna IBD u vrijeme OLT je povezana s većim rizikom progresije IBD-a i nastupa drugih komplikacija (uglavnom infekcija, kolorektalnog karcinoma, akutnog i kroničnog odbacivanja presatka, tromboze jetrene arterije i rekurirajućeg PSC-a)(6). Ukupna potreba za proktokolektomijom nakon OLT iznosi oko 35%(10). Najčešći uzrok smrti nakon OLT radi PSC-a su infekcije(stope do 26%)(6).

HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Primatelji transplantata jetre s upalnom bolesti crijeva čine heterogenu skupinu bolesnika s neizvjesnim ishodom crijevne bolesti i recidiva jetrene bolesti.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

GLAVNI CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja je istražiti obilježja skupine primatelja transplantata jetre s upalnom bolesti crijeva na temelju parametara relevantnih za donošenje zaključaka o tijeku IBD-a nakon transplantacije i eventualnom recidivu PSC-a.

SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Specifični ciljevi su istražiti:

1. osnovna obilježja primatelja jetre s upalnom bolesti crijeva (dob, spol, etiologija jetrene bolesti, serološki citomegalovirus (CMV) status)
2. tip upalne bolesti crijeva i ekstraintestinalne manifestacije
3. prisutnost malignih bolesti
4. tijek IBD-a nakon transplantacije jetre
5. vrijeme proteklo do recidiva PSC-a
6. vrijeme proteklo do retransplantacije
7. aktualnu aktivnost upalne bolesti crijeva na zadnjoj kontroli
8. tip i razinu izloženosti imunosupresivnoj terapiji 6 i 12 mjeseci te zadnjoj kontroli nakon transplantacije jetre
9. tip specifične terapije za upalnu bolest crijeva prije transplantacije jetre
10. tip specifične terapije za upalnu bolest crijeva 6 i 12 mjeseci te zadnjoj kontroli nakon transplantacije jetre
11. primjenu ursodeoksikolne kiseline (UCDA) nakon transplantacije jetre
12. primjenu kirurških zahvata (osim transplantacije jetre)
13. učestalost smrtnog ishoda nakon transplantacije jetre
14. obilježja donora (dob, serološki CMV status)

MATERIJALI I METODE

U ovom retrospektivnom kohortnom istraživanju analizirani su podatci iz medicinske dokumentacije KB Merkur o liječenju odraslih primatelja kadaveričnih transplantata jetre (OLT) s IBD za period 01/01/2006 -29/4/2023. Uključni kriteriji bili su postojanje IBD-a i jetrene bolesti te provedeno transplantacijsko liječenje jetrene bolesti. Isključnih kriterija nije bilo.

Analizirane su sljedeće varijable: spol, datum rođenja, datum transplantacije jetre, dob prilikom transplantacije, etiologija jetrene bolesti, serološki CMV status primatelja, postojanje dijagnoze kolangiocelularnog karcinoma, postojanje dijagnoze kolorektalnog karcinoma, tip IBD-a, ekstraintestinalne manifestacije IBD-a – njihovo postojanje i vrsta, postojanje recidiva PSC-a nakon transplantacije i datum recidiva, retransplantacija, datum retransplantacije, razlog retransplantacije, aktivnost IBD-a u vrijeme transplantacije, tijek IBD-a nakon transplantacije – trajna aktivnost, remisija ili recidiv u vrijeme remisije nakon transplantacije s datumom recidiva, primjena terapije odbacivanja – ciklosporina ili takrolimusa nakon 6 i 12 mjeseci te na zadnjoj kontroli s pripadajućim koncentracijama, mikofenolat-mofetila nakon 6 i 12 mjeseci te na zadnjoj kontroli, te steroida 3 mjeseca nakon transplantacije, primjena terapije za IBD u razdoblju prije transplantacije, primjena mesalazina, azatioprina i biološke terapije - nakon 6 i 12 mjeseci od transplantacije i u vrijeme zadnje kontrole te datum zadnje kontrole, aktualna aktivnost bolesti (u vrijeme zadnje kontrole), primjena ursodeoksikolne kiseline (UDCA) u terapiji, primjenu kirurških zahvata (osim OLT), smrtni ishod, te datum i uzrok smrti kao komplikacija IBD-a ili ostali uzroci, obilježja donora (dob i CMV status).

Statistička obrada podataka provedena je u softverskom paketu Jamovi (The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>). Primarni cilj obrade bio deskriptivna analiza podataka. U tom smislu provedena je analiza normalnosti distribucije za varijable mjerene omjernom ljestvicom. Analiza je provedena Shapiro-Wilkovim testom te su podaci interpretirani korištenjem odgovarajućih mjera centralne tendencije i raspršenja. Ovisno o normalnosti distribucije u interpretaciji su korišteni srednja vrijednost uz standardnu

devijaciju i/ili medijan uz interkvartilni raspon. Dodatna statistička analiza nije posebno dokumentirana u tekstu ovog rada, ali kao potpora u pisanju rasprave korištene su odgovarajuće parametrijske odnosno neparametrijske metode.

REZULTATI

U promatranom vremenu transplantirano je ukupno 1427 odraslih bolesnika, pri tome 51 bolesnik s upalnom bolesti crijeva (3.6% svih transplantiranih), od čega 69 s PSC-om, što čini 4,8% svih OLT-a. Od svih bolesnika s PSC-om, 50 je imalo i IBD, što čini 72.5% svih bolesnika podvrgnutih transplantaciji jetre radi PSC-a.

Medijan vremena praćenja bolesnika iznosi 1560 dana (IQR 892-2580, min-maks 10-6627).

| Spol | N | % |
|------|----|--------|
| M | 34 | 66,7 % |
| Ž | 17 | 33,3 % |

Među ispitanicima je bilo 34 muškarca, što čini 66,67% svih ispitanika i 17 žena, što čini 33,33% svih ispitanika, Tablica 1.

| Tablica 2 – Dob ispitanika | |
|----------------------------|------|
| | dob |
| N* | 51 |
| M | 37,5 |
| Med | 35,2 |
| SD | 12,3 |
| Min | 20,6 |
| Maks | 69,3 |
| SW p | 0,01 |

* N = broj ispitanika; M = srednja vrijednost; Med = medijan; SD = standardna devijacija; Min/Maks = najmanja i najviša vrijednost; SW p = Shapiro-Wilkov test, vrijednost p

Medijan dobi iznosio je 35,2 godina (IQR 28-48, min-maks 21-69), Tablica 2. Žene i muškarci bili su podjednako stari (p=0,388; Mann-Whitney U test).

| Tablica 3 – Etiologija bolesti jetre | | |
|--------------------------------------|----|--------|
| etiologija | N | % |
| AIH/PSC | 9 | 17,6 % |
| PBC | 1 | 1,96 % |
| PSC | 39 | 76,5 % |
| Ostalo | 2 | 3,9 % |

Etiologija bolesti jetre bila je PSC u 39 ispitanika (76,5%), PSC/AIH u 9 ispitanika (17,65%), te ostale etiologije u 2 ispitanika (3,92%), pri čemu kriptogena ciroza jetre u prvog ispitanika (1,96%) te kolangiocelularni karcinom u drugog ispitanika (1,96%), Tablica 3.

| |
|--|
| Tablica 4 – Kolangiocelularni karcinom |
|--|

| Kolangiocelularni karcinom | N | % |
|----------------------------|----|---------|
| Da | 6 | 11,76 % |
| Ne | 45 | 88,2 % |

Šest ispitanika (11,76%) u vrijeme transplantacije ili eksplantacijskom nalazu imalo je dijagnosticiran kolangiocelularni karcinom, Tablica 4.

| Tablica 5 – Kolorektalni karcinom | | |
|-----------------------------------|----|-------|
| Kolorektalni karcinom | N | % |
| da | 4 | 7,84 |
| ne | 47 | 92,16 |

Kolorektalni karcinom bio je dijagnosticiran u 4 ispitanika (7,84%), Tablica 5. U jednog bolesnika on je utvrđen i izliječen u periodu duljem od 5 godina prije OLT, a u jedne bolesnice utvrđen je pri postupku OLT i učinjena totalna kolektomija, dok je kod dvije bolesnice utvrđen nakon OLT (5 i 3 godine nakon OLT).

| Tablica 6 – Tip upalne bolesti crijeva | | |
|--|----|--------|
| Upalna bolest crijeva | N | % |
| Crohnova bolest | 9 | 17,6 % |
| de novo kolitis | 3 | 5,88 % |
| Nedefinirani kolitis | 1 | 1,96 % |
| Ulcerozni kolitis | 38 | 74,5 % |

Prema tipu IBD-a, ispitanici su bili podijeljeni na one s Crohn-ovom bolesti (9 ispitanika, 17,6%), ulceroznim kolitisom (38 ispitanika, 74,5%), nedefiniranim kolitisom (1 ispitanik, 1,96%) te *de novo* IBD (3 ispitanika, 5,88%), Tablica 6.

| Tablica 7 – Ekstraintestinalne manifestacije upalne bolesti crijeva | | |
|---|---|--------|
| Ekstraintestinalne manifestacije | N | % |
| Da | 6 | 11,8 % |

| | | |
|----|----|--------|
| Ne | 45 | 88,2 % |
|----|----|--------|

Ekstraintestinalne manifestacije IBD-a imalo je 6 ispitanika (11,76%), od čega je jedna osoba (1,96% svih ispitanika odnosno 16,67% onih s ekstraintestinalnim manifestacijama) imala okularne manifestacije IBD-a, 4 osobe (7,84% svih ispitanika odnosno 66,67% onih s ekstraintestinalnim manifestacijama) imale su artritis, a 5 ispitanika (9,8% svih ispitanika odnosno 83,3% onih s ekstraintestinalnim manifestacijama) imalo je različite ostale ekstraaintestinalne manifestacije, Tablica 7.

| Tablica 8 – Recidiv PSC-a nakon transplantacije | | |
|---|----|--------|
| Recidiv PSC-a | N | % |
| Da | 14 | 28,6 % |
| Ne | 35 | 71,4 % |

Četrnaest ispitanika imalo je recidiv PSC-a nakon transplantacije, što je 28,60% od ukupnog broja ispitanika, Tablica 8. Medijan vremena do razvoja recidiva PSC iznosio je 1246 dana (IQR 820-5558, min-maks 192-5558).

Tablica 9 prikazuje vrijeme od transplantacije jetre do zabilježenog recidiva PSC-a mjereno u danima, pri čemu parametri vrijede samo za one ispitanike kod kojih je u vremenu praćenja zabilježen recidiv PSC-a.

| Tablica 9 – Vrijeme od transplantacije jetre do recidiva PSC-a u danima – ispitanici sa zabilježenim recidivom u intervalu praćenja | |
|---|-------|
| N | 14 |
| M | 1751 |
| Med | 1246 |
| SD | 1599 |
| Min | 192 |
| Maks | 5558 |
| SW p | 0.009 |

| Retransplantacija | N | % |
|-------------------|----|--------|
| Da | 9 | 17,6 % |
| Ne | 42 | 82,4 % |

| | |
|------|-------|
| N | 9 |
| M | 1480 |
| Med | 1927 |
| SD | 1406 |
| Min | 0 |
| Maks | 3638 |
| SW p | 0.099 |

Retransplantaciji jetre bilo je podvrgnuto 9 ispitanika, što je 17,65% od ukupnog broja, Tablica 10. Medijan vremena do retransplantacije iznosi 1927 dana (IQR 34-2540, min-maks 0-3638), Tablica 11. Razlog retransplantacije u 5 bolesnika (55,56% retransplantiranih) bio je recidiv PSC-a, u 3 bolesnika (33,33% retransplantiranih) razlog je bio povezan s ranim kirurškim komplikacijama nakon OLT, dok je u 1 ispitanika (11,11% retransplantiranih) razlog bio recidiv PSC-a u kombinaciji s apscesima jetre.

| | N | % |
|----|----|--------|
| Da | 12 | 24,5 % |
| Ne | 37 | 75,5 % |

U 12 bolesnika (24,53% ukupnog broja) je ustanovljena aktivnost IBD-a u vrijeme transplantacije ili na zadnjoj kontroli prije OLT, 37 bolesnika (75,5% ukupnog broja) ustanovljena je remisija aktivnosti IBD-a u vrijeme transplantacije ili na zadnjoj kontroli prije OLT, Tablica 12.

| Tablica 13 – Tijek upalne bolesti crijeva nakon transplantacije | | |
|---|----|--------|
| Upalna bolest crijeva nakon transplantacije | N | % |
| de novo | 3 | 5,9 % |
| Recidiv | 18 | 35,3 % |
| Remisija | 23 | 45,1 % |
| trajno aktivna bolest | 7 | 13,7 % |

Prema tijeku IBD-a nakon OLT bolesnici su bili podijeljeni u one s trajnom aktivnošću, remisijom, recidivom (u vrijeme OLT bolesnici u remisiji) ili *de novo* nastalom IBD (bolesnici bez IBD prije OLT), Tablica 13. Pri tome je u 23 bolesnika zabilježena remisija (45,1% ukupnog broja), u 7 bolesnika zabilježena je trajna aktivnost IBD-a (13,73% ukupnog broja), dok je recidiv zabilježen za 18 bolesnika (35,29%). U 3 (5,9%) bolesnika zabilježena je *de novo* pojava IBD nakon OLT. Za bolesnike s recidivom IBD nakon OLT, medijan vremena do razvoja recidiva IBD iznosi 403 dana (IQR 249-648, min-maks 64-2290).

| Tablica 14 – Kalcijneurinski inhibitori 6 mjeseci nakon transplantacije | | |
|---|----|-------|
| Kalcijneurinski inhibitor – 6 mj. | N | % |
| Ciklosporin | 6 | 11,76 |
| Takrolimus | 41 | 80,39 |
| nepostojeći podaci | 4 | 7,84 |

| Tablica 15 – Kalcijneurinski inhibitori 12 mjeseci nakon transplantacije | | |
|--|--|--|
|--|--|--|

| Kalcijneurinski inhibitor – 12 mj. | N | % |
|------------------------------------|----|-------|
| Ciklosporin | 7 | 13,73 |
| Takrolimus | 36 | 70,59 |
| nepostojeći podaci | 8 | 15,69 |

| Tablica 16 – Kalcijneurinski inhibitori na zadnjoj kontroli | | |
|---|----|-------|
| Kalcijneurinski inhibitor – zadnja kontrola | N | % |
| Ciklosporin | 8 | 15,69 |
| Takrolimus | 43 | 84,31 |

Terapiju odbacivanja kalcijneurinskim inhibitorom takrolimusom nakon 6 mjeseci koristio je 41 bolesnik (80,39%), nakon 12 mjeseci 36 bolesnika (70,59%), a na zadnjoj kontroli 43 bolesnik (84,31%), Tablice 14-16. Medijan koncentracije 12 sati nakon zadnjeg uzimanja terapije (C0) takrolimusa u 6 i 12 mjesecu te zadnjoj kontroli nakon OLT iznosi 6,7 ng/mL (IQR 5,6-7,7, min-maks 2,4-14,4), 6,6 ng/mL (IQR 5,3-7,4, min-maks 3,5-13,3) odnosno 6,7 ng/mL (IQR 5-7,25, min-maks 1,7-9,7). Terapiju odbacivanja kalcijneurinskim inhibitorom ciklosporinom nakon 6 mjeseci koristilo je 6 bolesnika (11,76%), nakon 12 mjeseci 7 bolesnika (13,73%), te na zadnjoj kontroli 8 bolesnika (15,68%). Medijan koncentracije 12 sati nakon zadnjeg uzimanja terapije (C0) ciklosporina u 6 i 12 mjesecu mjesecu te zadnjoj kontroli nakon OLT iznosi 111 ng/mL (IQR 86,5-186,5, min-maks 62-393), 98 ng/mL (IQR 75-117, min-maks 8-150), odnosno 75,5 ng/mL (IQR 62,5-96,75, min-maks 60-173).

Prema razini izloženosti kalcijneurinskim inhibitorima bolesnici su podijeljeni u skupine s niskom, umjerenom i visokom koncentracijom lijeka u promatranom vremenu, Tablica 17. Za takrolimus one su definirane kako slijedi: niska: < 5, umjerena: 1:5-8, visoka:>8, ng/mL a ciklosporin: niska:<100; umjerena:100-300, visoka 300 ng/mL.

| |
|---|
| Tablica 17 – Ispitanici prema razini izloženosti kalcijneurinskim inhibitorima nakon 6 mjeseci, |
|---|

| 12 mjeseci i na zadnjoj kontroli | | | | |
|---|----------------|-------------------|-----------------|------------------------|
| Razina izloženosti takrolimusu ili ciklosporinu | Niska n (%) | Umjerena n (%) | Visoka n (%) | Nema podataka n (%) |
| 6 mjeseci | 9 (17,65) | 28 (54,9) | 10 (19,61) | 4 (7,84) |
| 12 mjeseci | 10 (19,61) | 27 (52,94) | 6 (11,76) | 8 (15,69) |
| zadnja kontrola | 15 (29,41) | 25 (49,02) | 9 (17,65) | 2 (3,92) |

Terapiju odbacivanja mikofenolat-mofetilom nakon 6 mjeseci koristilo je 37 bolesnika (72,55%), nakon 12 mjeseci 29 bolesnika (56,86%), a na zadnjoj kontroli 26 bolesnika (50,98%), Tablice 18-20. Mikofenolnu kiselinu u 6-om, 12-om mjesecu i zadnjoj kontroli koristilo je 2 (3,92%), 1 (1,96%) i 1 (1,96%) bolesnik.

| Tablica 18 – mikofenolat nakon 6 mjeseci | | |
|--|----|-------|
| | N | % |
| mikofenolat – mofetil (CellCept) | 37 | 72,55 |
| mikofenolna kiselina (Myfortic) | 2 | 3,92 |
| ne uzima | 9 | 17,65 |
| nema podataka | 3 | 5,88 |

| Tablica 19 – mikofenolat nakon 12 mjeseci | | |
|---|----|-------|
| | N | % |
| mikofenolat – mofetil (CellCept) | 29 | 56,86 |
| mikofenolna kiselina (Myfortic) | 1 | 1,963 |
| ne uzima | 13 | 25,49 |

| | | |
|---------------|---|-------|
| nema podataka | 8 | 15,69 |
|---------------|---|-------|

| Tablica 20 – mikofenolat- na zadnjoj kontroli | | |
|---|----|-------|
| | N | % |
| mikofenolna kiselina (Myfortic) | 26 | 50,98 |
| ne uzima | 1 | 1,96 |
| nema podataka | 23 | 45,1 |
| mikofenolat – mofetil (CellCept) | 1 | 1,96 |

U ovoj kohorti ispitanika, 22 (43,14%) bolesnika koristila su glukokortikoide 3 mjeseca nakon transplantacije. Za 4 bolesnika nema podataka o terapiji glukokortikoidima (7,84%).

Prije postupka OLT 33 (64,71%) bolesnika primalo je IBD-usmjerenu terapiju, a za 15 (29,41%) nema podataka, Tablica 21. Pri tome je najčešće korištena terapija mesalazinom (15 (29,41%) bolesnika), kombinacijom azatioprina i mesalazina (15 (29,41%) bolesnika), 9 (17,65%) bolesnika je na dugotrajnoj primjeni glukokortikoida (najčešće u kombinaciji s aminosalicilatima i azatioprinom), dok je u 4 bolesnika učinjena totalna kolektomija prije OLT (2 radi karcinoma, a 2 radi aktivne bolesti), a 3 bolesnika primala su biološku terapiju.

| Tablica 21 – IBD usmjerena terapija prije OLT | | |
|---|----|-------|
| | N | % |
| da | 33 | 64,71 |
| ne | 3 | 5,88 |
| nema podataka | 15 | 29,41 |

Mesalazin u terapiji IBD-a 6 i 12 mjeseci nakon transplantacije primjenjivalo je 16 bolesnika (31,37%), Tablice 22-23. Podaci o primjeni mesalazina nisu dostupni za 4 bolesnika (5,88%) nakon 6 mjeseci i 8 bolesnika (15,69%) nakon 12 mjeseci. Mesalazin je na zadnjoj kontroli koristilo 23 bolesnika (45,10%), Tablica 24.

| Tablica 22 – Mesalazin nakon 6 mjeseci | | |
|--|----|-------|
| Mesalazin – 6 mj. | N | % |
| Da | 16 | 31,37 |
| Ne | 31 | 60,78 |
| nema podataka | 4 | 7,84 |

| Tablica 23 – Mesalazin nakon 12 mjeseci | | |
|---|----|-------|
| Mesalazin – 12 mj. | N | % |
| Da | 16 | 31,37 |
| Ne | 27 | 52,94 |
| nema podataka | 8 | 15,69 |

| Tablica 24– Mesalazin na zadnjoj kontroli | | |
|---|----|------|
| Mesalazin – zadnja kontrola | N | % |
| Da | 23 | 45,1 |
| Ne | 28 | 54,9 |

| Tablica 25 – Azatioprin nakon 6 mjeseci | | |
|---|----|-------|
| Azatioprin – 6 mj. | N | % |
| Da | 8 | 15,69 |
| Ne | 39 | 76,47 |
| nema podataka | 4 | 7,84 |

| Tablica 26 – Azatioprin nakon 12 mjeseci | | |
|--|----|-------|
| Azatioprin – 12 mj. | N | % |
| Da | 9 | 17,65 |
| Ne | 34 | 66,67 |

| | | |
|---------------|---|-------|
| nema podataka | 8 | 15,69 |
|---------------|---|-------|

| Tablica 27 – Azatioprin na zadnjoj kontroli | | |
|---|----|-------|
| Azatioprin – zadnja kontrola | N | % |
| Da | 11 | 21,57 |
| Ne | 40 | 78,43 |

Azatioprin u prvih 6 mjeseci koristilo je 8 bolesnika (15,69%), Tablica 25. Nema podatka o primjeni azatioprina za 4 bolesnika (7,84%) nakon 6 mjeseci. Azatioprin je nakon 12 mjeseci koristilo 9 bolesnika (17,65%), Tablica 26. Za 8 bolesnika (15,69%) nema podatka o korištenju azatioprina nakon 12 mjeseci. Azatioprin na zadnjoj kontroli koristilo je 11 bolesnika (21,57%), Tablica 27.

| Tablica 28 – biološka terapija nakon 6 mjeseci | | |
|--|----|------|
| Biološka terapija – 6 mj. | N | % |
| ne uzima | 46 | 90,2 |
| Infliximab | 1 | 1,96 |
| više tipova | 1 | 1,96 |
| nema podataka | 3 | 5,88 |

| Tablica 29 – biološka terapija nakon 12 mjeseci | | |
|---|----|-------|
| Biološka terapija – 12 mjeseci | N | % |
| e uzima | 39 | 76,47 |
| infiximab | 3 | 5,88 |
| vedolizumab | 1 | 1,96 |
| nema podataka | 8 | 15,69 |

| Biološka terapija – zadnja kontrola | N | % |
|-------------------------------------|----|-------|
| Ne uzima | 38 | 74,51 |
| infiximab | 4 | 7,84 |
| ustekinumab | 1 | 1,96 |
| vedolizumab | 3 | 5,88 |
| više tipova | 5 | 9,8 |

Biološka terapija infiximabom nakon 6 mjeseci primjenjivana je u 1 bolesnika (1,96%). U 1 je bolesnika (1,96%) nakon 6 mjeseci primjenjivana terapija infiximabom potom vedolizumabom, Tablica 28. Nakon 12 mjeseci 3 bolesnika (5,88%) primalo je infiximab, a 1 bolesnik (1,96%) vedolizumab, Tablica 29. Na zadnjoj je kontroli 4 bolesnika uzimalo infiximab (7,84%), 3 bolesnika uzimalo je vedolizumab (5,88%). Više vrsta biološke terapije uzimalo je 5 bolesnika (9,80%), Tablica 30. U Tablici 31 prikazana je sekvencija terapije za bolesnika koji su do zadnje kontrole primali više linija terapije.

| bolesnik | 1. linija | 2. linija | 3. linija | 4. linija |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | Infiximab | vedolizumab | ustekinumab | |
| 2 | adalimumab | vedolizumab | | |
| 3 | infiximab | adalimumab | vedolizumab | ustekinumab |
| 4 | ustekinumab | vedolizumab | Infiximab | |
| 5 | Infiximab | vedolizumab | | |

U 13 (25.5%) bolesnika učinjen je kirurški zahvat nacrijevu, od toga u 4 prije OLT, 3 tijekom OLT, a 6 nakon OLT (3 radi aktivne bolesti, a 2 radi karcinoma debelog crijeva, a za jednu bolesnicu indikacija nije poznata).

| Tablica 32 – aktivnost bolesti na zadnjoj kontroli | | |
|--|----|-------|
| aktivnost bolesti – zadnja kontrola | N | % |
| Da | 10 | 19,61 |
| Ne | 41 | 80,39 |

Aktivnu bolesti u vrijeme zadnje kontrole imalo je 10 pacijenata (19,61%), Tablica 32. Od njih 4 nije primalo biološku terapiju i u pripremi je za istu, dvoje je primalo više linija biološke terapije, jedan bolesnik je započeo s terapijom vedolizumabom, 1 ustekinumabom, a 2 su dugotrajno bez kontrole.

| Tablica 33 – primjena UDCA u terapiji | | |
|---------------------------------------|----|-------|
| UDCA | N | % |
| Da | 15 | 29,41 |
| Ne | 36 | 70,59 |

Kod 15 bolesnika (29,41%) primjenjivana je ursodeoksikolna kiselina (UDCA) u terapiji PSC-a, Tablica 33. Pri tome u 8/15 (53,33%) s recidivom PSC, a 7/15 (46,67%) bez recidiva – preventivno.

| Tablica 34 – umrli | | |
|--------------------|----|--------|
| umrli | N | % |
| da | 10 | 19,6 % |
| ne | 41 | 80,4 % |

U promatranom vremenu preminulo je 10 bolesnika (19,61%), Tablica 34. Medijan vremena do smrtnog ishoda iznosi 1824 dana (IQR 966-2121, min-maks 10-3179). Uzrok smrti bio je komplikacija IBD-a u 1 pacijenta (1,96%, 10% od svih umrlih).

| Dob donora | N | % |
|---------------|----|-------|
| >=65 | 8 | 15,69 |
| do 65 | 42 | 82,35 |
| nema podataka | 1 | 1,96 |

Dob donora bila je podijeljena u 2 skupine, do 65 godina i 65 ili više godina starosti. 42 donora (82,36%) pripadali su prvoj, a 8 donora (15,69%) drugoj skupini, Tablica 35.

Prema CMV status primatelja (R) i donora (D) bolesnici su podjeljeni u nepovoljan status (D+/R-, umjereni (D-/R+-, D+/R+) i povoljan (D-/R-), Tablica 36.

| | N | % |
|--------------------------|----|-------|
| nepovoljan (D+/R-) | 3 | 5,88 |
| Umjereni (D-/R+-, D+/R+) | 28 | 54,9 |
| Povoljan (D-/R-) | 1 | 1,96 |
| nema podataka | 19 | 37,25 |

DISKUSIJA

Rezultati učinjene analize obilježja 1427 odraslih primatelja jetre u KB Merkur ukazuju da je udio primatelja jetre s IBD u kohorti nizak (3.6%). Budući da je u promatranom razdoblju glavnina (>95%) odraslih primatelja jetre u Republici Hrvatskoj transplantirana u KB Merkur podaci uvelike odražavaju trenutnu situaciju u našoj zemlji.

Većina (94.1%) primatelja jetre s IBD-om kao indikaciju za postupak imaju PSC (76.5%) ili sindrom preklapanja PSC/AIH (17.6%). Podjednako, od svih transplantiranih bolesnika s PSC-om velika većina (72.5%) ima i IBD.

Kao i u općoj populaciji bolesnika s PSC-om ili IBD-om uglavnom se radi mlađoj (medijan dobi 35.2 godine) i muškoj (66.7%) populaciji. Sukladno do sada objavljenoj literaturi većina (74.5%) bolesnika ima ulcerozni kolitis, a bolest je *de novo* otkrivena nakon OLT u 5.9% primatelja jetre. Ekstraintestinalne manifestacije otkrivene su 11.8% bolesnika, i uglavnom se radi o artritisu ili okularnim promjenama. Prema obilježjima darivatelja udio primatelja organa starijeg od 65 godina značajno je niži u donosu na udio primatelja organa starijeg od 65 godina u Republici Hrvatskoj (15.7% nasuprot 35-40%).

Bolesnici s IBD-om i PSC-om iznimno su skloni razvoju malignih bolesti, a u ovoj kohorti 11.8% bolesnika u vrijeme transplantacije ili eksplantacijskom nalazu imalo je dijagnosticiran kolangiocelularni karcinom, a 7.8% razvilo je kolorektalni karcinom. Kolorektalni karcinom u većini slučajeva (75%) otkriven je u vrijeme ili 3-5 godina nakon postupka OLT.

Velik izazov u transplantacijskoj medicini predstavlja rizik povrata osnovne bolesti nakon OLT. Poglavitito se to odnosi na PSC, a recidiv bolesti opisan je u do 20% slučajeva tijekom 20 godina praćenja(19). U ovoj kohorti s medijanom praćenja 1560 dana, 28.6% bolesnika imalo je utvrđen recidiv PSC, uz medijan vremena do njegove pojave 1246 dana. Udio bolesnika s potrebom za retransplantaciju viši je nego za sveukupnu kohortu bolesnika (17.6% nasuprot 9.2%). Za istaknuti je da je u više od polovice (66.7%) bolesnika s indikacijom za retransplantaciju razlog iste bio recidiv PSC-a. Navedeno ukazuje na potrebu prepoznavanja i liječenja rizičnih faktora

povezanih s recidivom bolesti nakon OLT. Kod 29,4% primatelja jetre primjenjivana je ursodeoksikolna kiselina (UDCA) u terapiji, pri tome u 53,3% s razvijenim recidivom PSC, a u 46,67% preventivno. Od svih bolesnika s recidivom PSC samo 57.1% prima terapiju UDCA, što je vjerojatno uvjetovano činjenicom da ne postoje čvrsti dokazi o učinkovitosti bilo koje, pa niti ove terapije, u bolesnika s PSC-om.

Gotovo četvrtina (24.5%) primatelja jetre s IBD-om imalo je aktivnu bolest u vrijeme postupka OLT ili na zadnjoj kontroli neposredno prije nje. Zbog mogućih nuspojava lijekova i komorbiditeta, prije postupka OLT samo 64,7% bolesnika primalo je IBD usmjerenu terapiju. Pri tome je najčešće korištena terapija mesalazinom (29,41% bolesnika), kombinacija azatioprina i mesalazina (29,41%), a čak 17,7% bolesnika je na dugotrajnoj primjeni glukokortikoida (najčešće u kombinaciji s aminosalicilatima i azatioprinom), dok je u 4 bolesnika (7.8%) učinjena totalna kolektomija prije OLT (2 radi karcinoma, a 2 radi aktivne bolesti). Iako je bolest aktivna u 24.5% bolesnika, samo 3 (5.9%) bolesnika primala su biološku terapiju. Sam fenotip IBD-a u skupini bolesnika s PSC ili sindromom preklapanja PSC i AIH, smatra se zasebnim entitetom u skupini upalnih bolesti crijeva. Sve navedeno ukazuje na činjenicu da je liječenje IBD u bolesnika s PSC ili sindromom preklapanja iznimno kompleksno i zahtijeva zaseban, prema obilježjima bolesnika usmjeren pristup, koji za sada nije dovoljno jasno definiran u važećim smjernicama za opću populaciju IBD bolesnika.

Ukoliko se promatra tijekom IBD u promatranom vremenu nakon OLT, za ovu kohortu bolesnika i dugi period praćenja (medijan 1560 dana, IQR 892-2580), može se zaključiti da je tijekom vremena 45.1% bolesnika bilo u remisiji, a 54,9% imalo aktivnu bolest (13.7% ima trajno aktivnu bolest prije i nakon OLT, 35.3% ima recidiv IBD nakon OLT, a 5.9% razvilo *de novo* IBD nakon OLT). Pri tome je u (7/12) 58.3% bolesnika s aktivnom bolesti u vrijeme OLT aktivnost zadržana cijelo vrijeme praćenja, a u (18/39) 46,2% bolesnika s remisijom u vrijeme OLT bio je prisutan recidiv. Za istaknuti je da kod bolesnika s recidivom IBD, medijan vremena do razvoja recidiva IBD iznosi 403 dana, dakle puno je kraći od medijana vremena do razvoja recidiva PSC-a. Navedeno

ukazuje na visok rizik reaktivacije IBD u ovoj kohorti bolesnika usprkos izloženosti kompleksnoj imunosupresivnoj i IBD usmjerenoj terapiji. Za istaknuti je da je veliki (43.2%) udio bolesnika koristio glukokortikoide u periodu duljem od 3 mjeseca nakon OLT postupka, najčešće zbog aktivnosti osnovne bolesti. Kada se analizira pristup liječenju IBD-a nakon OLT u ovoj kohorti bolesnika može se zaključiti da je najčešće primjenjivana terapija mesalazinom, a udio bolesnika na terapiji je s vremenom praćenja u porastu (31.4% u prvih 6 mjeseci, a 45.1% na zadnjoj kontroli). Navedeno je očekivano imajući u vidu da se u većine bolesnika radi o populaciji s ulceroznim kolitisom. Azatioprin je drugi najčešće propisivani lijek i također udio bolesnika na ovoj vrsti terapije s vremenom praćenja raste (15.7% u prvih 6 mjeseci, a 21.57% na zadnjoj kontroli). Usprkos visokom udjelu bolesnika s aktivnom bolesti (54.9%) tek 25,5% prima biološku terapiju, pri tome također udio bolesnika s biološkom terapijom raste s vremenom praćenja (9.8% u prvih 6 mjeseci, a 25.5% na zadnjoj kontroli). Glavnina svih liječenih (69.2%) bolesnika primala je anti-TNF terapiju, a 38.5% više linija biološke terapije. Usprkos svoj primijenjenoj terapiji na zadnjoj kontroli 19.6% bolesnika ima aktivnu bolest i zahtijeva promjenu terapije. Značajno viši (25.4%) udio bolesnika, nego u općoj IBD populaciji, zahtijevalo je kiruršku intervenciju, uglavnom totalnu kolektomiju. Pri tome u 30.8% prije OLT, 23.1% tijekom, a 46.2% nakon OLT.

U 30.8% bolesnika indikacija za kolektomiju je povezana s kolorektalnim karcinomom, dok je u ostalih bolesnika povezana s liječenjem trajno aktivne, za lijekove intraktabilne upalne bolesti crijeva.

Razlog opisanom pristupu liječenja IBD-a u okolnostima OLT-a, može se objasniti činjenicom da je liječenje primatelja transplantata jetre iznimno kompleksno, uz mnoštvo komorbiditeta i nuspojava imunosupresivne terapije, podjednako s visokim rizikom infektivnih i malignih komplikacija te mogućnosti kompleksnih interakcija mnoštva primjenjivanih lijekova s uskom terapijskom širinom. Uz činjenicu da ne postoje smjernice i kontrolirane studije o optimalnom pristupu ovoj skupini IBD bolesnika liječnici su u praksi često prepušteni vlastitoj procjeni optimalnog pristupa liječenju i vrlo često suzdržani od agresivnog liječenja biološkom terapijom radi bojazni od

komplikacija i nedovoljno iskustava u ovoj populaciji. Za definitivne stavove potrebne su kontrolirane studije, prepoznavanje rizičnih faktora za aktivnost bolesti kao i patogenetskih mehanizama uključenih u nastanak ovog zasebnog entiteta u upalnim bolestima crijeva.

Primatelji transplantata jetre u visokom su riziku akutnog ili kroničnog staničnog odbacivanja presatka (gotovo 30%). Dodatno, primatelji jetre s autoimunim bolestima (PSC-om i AIH-om) u višem su riziku odbacivanja nego opća populacija primatelja jetre. Analizom pristupa imunosupresivnoj terapiji u ovoj kohorti ispitanika može se zaključiti da on značajno ne odstupa od pristupa liječenju ostalih primatelja jetre. Zbog visokog rizika odbacivanja, svi bolesnici primaju terapiju kalcijneurinskim inhibitorima, pri čemu glavna takrolimus (84.3% na zadnjoj kontroli). Udio bolesnika na terapiji takrolimusom u odnosu na ciklosporin ne mijenja se značajno tijekom vremena praćenja. Iako se ciklosporin koristi u liječenju teških oblika akutnih ataka ulceroznog kolitisa, njegova uloga u terapiji održavanja nije dokazana. U ovoj kohorti bolesnika postoji trend višeg udjela bolesnika s nižom razinom izloženosti kalcijneurinskim inhibitorima s vremenom praćenja (17.7% nasuprot 19.6%) no on nije statistički značajan, što je vjerojatno uvjetovano praksom sporijeg smanjivanja izloženosti imunosupresiji u kohortama primatelja jetre s autoimunim bolestima. S vremenom praćenja smanjuje se udio bolesnika na terapiji mikofenolat mofetilom (72.6% u 6. mjesecu nasuprot 56.9% u 12. mjesecu). Navedeno se može objasniti potencijalnim gastrointestinalnim nuspojavama mikofenolata koje se poklapaju s aktivnošću IBD-a.

Mortalitet bolesnika s PSC-om usporediv je općoj populaciji primatelja jetre. U promatranom vremenu preminulo je 19,61% ispitanika, medijan vremena do smrtnog ishoda iznosi 1824 dana. U samo 1-og bolesnika (1,96%, 10% od svih umrlih), uzrok smrti bio je komplikacija IBD-a.

Veliki značaj ovog istraživanja može se pripisati činjenici da se radi o prvom sveobuhvatnom istraživanju obilježja i tijeka IBD-a u bolesnika s transplantiranom jetrom u našoj zemlji. Istraživanje detaljno analizira praksu liječenja ovih bolesnika i moguće komplikacije, što je iznimno važno zbog činjenice da ne postoje kontrolirane studije s terapijskim opcijama u ovoj skupini bolesnika. Dodatno, zbog malog broja ovih bolesnika u svim transplantacijskim centrima vjerojatno se one neće niti realizirati. Glavni nedostatak studije leži u činjenici da se radi o retrospektivnoj analizi medicinske dokumentacije liječenih bolesnika jednog transplantacijskog centra.

Zbog prirode ovih bolesti, koje su u populaciji rijetke, većina istraživanja napravljena je na relativno malom uzorku. Također, relativna zastupljenost ulceroznog kolitisa obično je veća od relativne zastupljenosti Crohn-ove bolesti i ostalih oblika IBD-a, kao i u ovom istraživanju. Meta-analiza opisuje nepromijenjenu aktivnost IBD-a nakon transplantacije u odnosu na period prije transplantacije(11). Neka istraživanja navode primjenu takrolimusa kao faktor rizika za recidiv PSC-a(12). Provedena kolektomija prije transplantacije prema nekim istraživanjima snižava(12,13,14), a po drugim istraživanjima povećava rizik od recidiva PSC-a(15). *De novo colitis* također povećava rizik od recidiva PSC-a (16). Opisan je i povoljan učinak mikofenolat mofetila na tijek IBD-a nakon transplantacije(17,18). Statistički značajna povezanost nekih od promatranih faktora koji određuju tijek IBD-a nakon transplantacije, recidiv PSC-a, potrebu za retransplantacijom, aktivnost na zadnjoj kontroli te smrtni ishod za skupinu ispitanika iz ovog istraživanja tek treba biti dokazana.

ZAKLJUČCI

U ovoj skupini ispitanika, iako vrlo heterogenoj s obzirom na promatrane parametre, stopa aktivnosti IBD-a je velika, što stvara potrebu za agresivnim liječenjem. Udio bolesnika koji zahtijevaju kirurško liječenje, uglavnom totalnu kolektomiju, značajno je viši u odnosu na opću populaciju bolesnika s IBD-om. Nadalje, zbog nedostatka istraživanja na ovoj populaciji, straha od nuspojava i manjka iskustva liječnika, oni često izbjegavaju pribjegavanje biološkoj terapiji. U nedostatku jasnih smjernica za primjenu imunosupresivne terapije nakon transplantacije jetre u bolesnika s upalnim bolestima crijeva, terapijski pristup treba biti individualno prilagođen bolesniku s obzirom na rizik od recidiva IBD-a, neadekvatne imunosupresije i nuspojava svakog pojedinog lijeka. U ovoj je populaciji rizik reaktivacije IBD-a visok usprkos izloženosti kompleksnoj imunosupresivnoj i IBD-usmjerenoj terapiji. Daljnja istraživanja su potrebna u svrhu optimizacije terapijskog pristupa ovim pacijentima u budućnosti.

ZAHVALE

Hvala mojim roditeljima, braći, prijateljima i mentorici na strpljenju i podršci.

LITERATURA

1. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019 Dec 1;2019:1–16.
2. Bjarnason I. The Use of Fecal Calprotectin in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology [Internet]*. 2017 Jan 1;13(1):53–6.
3. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JCW, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16–50 years. *Journal of Crohn's and Colitis [Internet]*. 2014 Aug;
4. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World Journal of Gastroenterology [Internet]*. 2018 Sep 21;24(35):4014–20.
5. J Murray Longmore, Al E. *Oxford handbook of clinical medicine*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2014.
6. Filipec Kanizaj T, Mijic M. Inflammatory bowel disease in liver transplanted patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(18):3214.
7. 1. Visseren T, Erler NS, Heimbach JK, Eaton JE, Selzner N, Gulamhusein A, et al. Inflammatory conditions play a role in recurrence of PSC after liver transplantation: An international multicentre study. *JHEP reports: innovation in hepatology [Internet]*. 2022 Dec 1 [cited 2023 Jul 1];4(12):100599.

8. Evangelos Cholongitas, Vibhakorn Shusang, Papatheodoridis GV, Marelli L, Pinelopi Manousou, Rolando N, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2008 Feb 1;14(2):138–43.
9. René Verdonk, Dijkstra G, Haagsma E, Shostrom V, Albert, Kleibeuker JH, et al. Inflammatory Bowel Disease After Liver Transplantation: Risk Factors for Recurrence and De Novo Disease. 2006 Jun 1;6(6):1422–9.
10. Singh S, Loftus EV, Talwalkar JA. Inflammatory Bowel Disease after Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 Sep;108(9):1417–25.
11. Safarpour AR, Shojaei-Zarghani S, Mehrabi M, Keshtkar AA, Oroojan AA, Sivandzadeh GR. Alterations in the Course of Inflammatory Bowel Disease Following Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases* [Internet]. 2023 Jun 1;29(6):973–85.
12. Lindström L, Jørgensen KK, Boberg KM, Castedal M, Rasmussen A, Rostved AA, et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2018 Mar 1;53(3):297–304.
13. Steenstraten IC, Sebib Korkmaz K, Trivedi PJ, Inderson A, van Hoek B, Rodriguez Gironde MDM, et al. Systematic review with meta-analysis: risk factors for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2019 Mar 1;49(6):636–43.
14. Fousekis FS, Theopistos VI, Mitselos IV, Skannelos A, Kavvadias A, Katsanos KH, et al. Specific Features of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Journal of Clinical Medicine Research* [Internet]. 2019 Feb 1;11(2):81–8.
15. Visseren T, Erler NS, Heimbach JK, Eaton JE, Selzner N, Gulamhusein A, et al. Inflammatory conditions play a role in recurrence of PSC after liver transplantation: An

international multicentre study. JHEP reports: innovation in hepatology [Internet]. 2022 Dec 1;4(12):100599.

16. Bajer L, Slavcev A, Macinga P, Sticova E, Brezina J, Roder M, et al. Risk of recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation is associated with de novo inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2018 Nov 21;24(43):4939–49.

17. Irlès-Depé M, Roullet S, Neau-Cransac M, Dumortier J, Dharancy S, Houssel-Debry P, et al. Impact of Preexisting Inflammatory Bowel Disease on the Outcome of Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis. Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society [Internet]. 2020 Nov 1;26(11):1477–91.

18. Mogl MT, Baumgart DC, Fischer A, Pratschke J, Pascher A. Immunosuppression following liver transplantation and the course of inflammatory bowel disease - a case control study. Zeitschrift Fur Gastroenterologie [Internet]. 2018 Feb 1;56(2):117–27.

19. Campsen J, Zimmerman MA, Trotter J, Wachs M, Bak TH, Steinberg T, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: A time course. 2008 Jan 1;14(2):181–5.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 05.08.1998.god. u Vinkovcima. Nakon osnovne škole, u istom gradu sam završila prirodoslovno-matematičku gimnaziju i srednju glazbenu školu – smjer klarinet. 2017. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U tijeku studiranja sudjelovala sam u izradi nekoliko znanstvenih radova i kao prvi autor izlagala na studentskom kongresu CROSS 2022., kao i na 8th International Conference on Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders & Cardiovascular Disease iste godine kao član studentske sekcije za hipertenziju. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.