

Gregor Novljan¹

Presaditev ledvice kot sodobno zdravljenje otrok s končno ledvično odpovedjo

Kidney Transplantation as Modern Treatment for Children with Terminal Renal Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: ledvična odpoved kronična, ledvica presaditev, otrok

Število otrok, zdravljenih zaradi končne ledvične odpovedi (KLO), se v zadnjem desetletju povečuje. Kljub temu je pojavnost novo odkritih otrok in mladostnikov s KLO izrazito manjša kot pri odraslih. V zadnjih letih se rezultati presaditve ledvice pri otrocih izboljšujejo in približujejo tistim pri odraslih. Izboljšanje rezultatov presaditve je posledica boljšega poznavanja dejavnikov, ki vplivajo na preživetje presadka in napredka na področju imunosupresivnega zdravljenja. Presaditev ledvice je danes izborni način zdravljenja otrok s KLO. V sklopu imunosupresivnega zdravljenja je v zadnjih letih tudi pri otrocih vse bolj priljubljeno indukcijsko zdravljenje s protitelesi. Raziskave na področju imunosupresivnega zdravljenja so usmerjene predvsem v nadomeščanje zdravil s pomembnimi stranskimi učinki (steroidi, ciklosporin). Nesodelovanje bolnikov pri jemanju predpisanih zdravil je eden od pomembnih razlogov za kronično zavrnitev presadka, kar je najpogostejši razlog za slab uspeh presaditve pri otrocih in mladostnikih. Strah pred kozmetičnimi stranskimi učinki imunosupresivnega zdravljenja pomembno vpliva na sodelovanje in je še najbolj izražen pri mladostnicah. Skrb za ustrezno rast je ena od prednostnih nalog pri obravnavi otrok in mladostnikov s končno ledvično odpovedjo. Novi »brez-steroidni« imunosupresivni protokoli, bi lahko izboljšali rast po presaditvi ledvice. Sodobno imunosupresivno zdravljenje je pomembno zmanjšalo število akutnih zavrnitvenih reakcij. Hkrati se je povečalo število virusnih in bakterijskih okužb po presaditvi. Okužbe so najpogostejše navedeni razlogi za smrt otrok s presajeno ledvico. Pri adolescentih in mladih odraslih, ki imajo kronično ledvično bolezen od otroštva, pa predstavljajo glavni zaplet srčno-žilne bolezni.

339

ABSTRACT

KEY WORDS: kidney failure devanic, kidney transplantation, child

The number of children treated for terminal renal failure (TRF) has increased over the last decade. In spite of this, the incidence of newly discovered children and adolescents with CKD is much lower than in adults. In the past years, the results of kidney transplantation in children have been improving and are approaching those in adults. Improvement in transplantation results is a consequence of better knowledge of the factors affecting graft survival and progress in the field of immunosuppressive treatment. Kidney transplantation is now the method of choice for the treatment of children with CKD. As part of immunosuppressive treatment in recent years, induction treatment of children with antibodies is growing increasingly more popular. Research in the field of immunosuppressive treatment is focused primarily

¹ Asist. dr. Gregor Novljan, dr. med., Klinični center Ljubljana, Pediatrična klinika, Klinični oddelek za nefrologijo, Stare pravde 4, 1000 Ljubljana.

on replacing medications with significant adverse effects (steroids, cyclosporin). Patient non-compliance in taking the prescribed medicines is among important reasons for chronic transplant rejection, which is the most common reason for poor transplantation results in children and adolescents. Fear of cosmetic side effects of immunosuppressive treatment has a significant effect on patient compliance and is most pronounced in adolescent girls. Care for appropriate growth is one of priority tasks in the management of children and adolescents with terminal renal failure. New steroid-free immunosuppressive protocols could improve growth after renal transplantation. Modern immunosuppressive treatment has significantly reduced the number of acute rejection reactions. At the same time, the number of viral and bacterial infections following transplantation has increased. Infections are the most commonly stated causes of death in children with transplanted kidneys. In adolescents and young adults who have had chronic kidney disease since childhood, the main complications are cardiovascular diseases. Therefore, attention must be paid to possible risk factors even after transplantation and these should be treated consistently.

UVOD

Končna ledvična odpoved (KLO) je redek vendar pomemben zdravstveni problem otrok. V zadnjih desetletjih pogostnost otrok in mladostnikov s KLO raste. To je verjetno posledica večjega števila otrok, vključenih v program kroničnega nadomestnega zdravljenja (tudi otrok, mlajših od petih let) in boljšega preživetja. Pojavnost na novo odkritih otrok (starih 0–19 let) s KLO je trenutno približno 10/milijon otrok letno (1) (odrasli 100–300/milijon prebivalcev letno (2–4)). V Sloveniji vključimo letno 2–3 otroke ali mladostnike v program zdravljenja KLO, kar ustreza pojavnosti približno 7–9/milijon otrok letno (5). Pojavnost KLO se povsod po svetu spreminja s starostjo in je najvišja med 15. in 20. letom. Glede na podatke iz literature je višja pri temnopoltih v vseh starostnih skupinah. Prav tako je pojavnost KLO višja pri fantih zaradi pogostejših prirojenih anomalij v primerjavi z dekleti (6).

Smrtnost otrok in mladostnikov s KLO je še vedno izrazito večja (pribl. 30-krat) kot smrtnost njihovih vrstnikov brez KLO (7). Preživetje otrok s presajeno ledvico pa je, ne glede na starost, boljše kot preživetje otrok, zdravljenih z dializo (6, 7). Uspešna presaditev ledvice pripomore k boljši telesni, socialni in psihološki rehabilitaciji otroka s KLO in izboljša kakovost življenja (8). Presaditev ledvice zato velja za zdravljenje izbora končne ledvične odpovedi (9).

Uspešnost presaditve ledvice pri otrocih se iz leta v leto izboljšuje. To velja tudi za

majhne otroke (<20–30 kg telesne teže), pri katerih so, vsaj v prvem letu po presaditvi, zapleti pogostejši kot pri večjih otrocih. Vse večja uspešnost, tudi pri najmanjših otrocih, je posledica izboljšav na področju operacijske tehnike, imunosupresivnega zdravljenja in starosti prilagojene klinične oskrbe. Ne glede na preživetje presadka izgleda, da imajo otroci s presajeno ledvico manjšo umrljivost kot odrasli prejemniki. Izjema so najmanjši otroci, pri katerih je umrljivost v prvem letu po presaditvi nekoliko večja kot v drugih starostnih skupinah (10). Kljub temu presaditev ledvice pri otrocih ostaja izziv, saj otroci in mladostniki ne prestando rastejo, se razvijajo in spreminjajo. Vsaka razvojna doba nosi s seboj različne medicinske, biološke in psihološke posebnosti, ki jih moramo upoštevati pri načrtovanju zdravljenja.

Številčno predstavlja presaditev ledvice pri otrocih manjši delež (5 %) celotnega števila opravljenih presaditev ledvic po svetu (2). Prav majhno število in dejstvo, da se nova zdravlila in novi načini zdravljenja najprej preizkusijo pri odraslih bolnikih, sta razloga, da se novosti pri presaditvi ledvic uvajajo kasneje in počasneje kot pri odraslih (11). Zaradi majhne pogostnosti KLO pri otrocih in s tem relativno majhnega števila presaditev je bolje, če se otroci obravnavajo v usmerjenih pediatričnih ustanovah, kjer je možen multidisciplinaren pristop (12).

Podatki, uporabljeni v nadaljevanju članka, so večinoma povzeti iz poročil enega največjih svetovnih registrov otrok s presajeno ledvico

NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), ki vključuje približno 8000 otrok s presajeno ledvico (13). Pri ocenjevanju navedb o uspešnosti presaditev moramo vedno upoštevati letnico objavljenega poročila, saj so uspehi iz leta v leto boljši.

VZROKI KONČNE LEDVIČNE ODPOVEDI PRI OTROCIH

Najpogostnejši razlogi za KLO pri majhnih otrocih so cistične, hipoplastične ali displastične bolezni ledvic, obstruktivna uropatija ter refluksna nefropatija. Pri starejših otrocih in mladostnikih so v ospredju žariščna segmentna glomeruloskleroza (FSGS) in druge glomerularne bolezni (13). Pri odraslih prejemnikih so najpogostejše navedeni razlogi za začetek nadomestnega zdravljenja diabetična nefropatija, arterijska hipertenzija (hipertenzivna nefroskleroza in ishemična nefropatija) ter glomerulopatije (14).

STAROST OB PRESADITVI

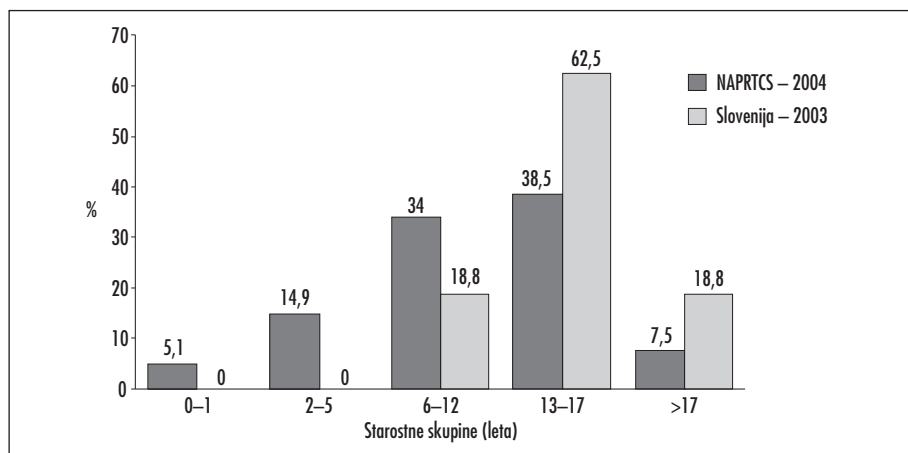
Presaditev ledvice pri otrocih, mlajših od 6 mesecev ali lažjih od 6 kg, je izjema. V večini centrov, v katerih opravljajo presaditev ledvic, je spodnja sprejemljiva telesna teža 10 kg. Otroci s KLO takšno telesno težo dosežejo pri 12–24 mesecih starosti. Pri takšni telesni teži je nevarnost žilne tromboze in teh-

ničnih zapletov manjša in pogosto lahko otroku presadimo ledvico odraslega darovalca. Glede na zadnje poročilo NAPRTCS je bilo prejemnikov mlajših od 12 mesecev približno 5 %, prejemnikov mlajših od 6 let 20 %, 34 % pa jih je bilo starih 6–12 let (slika 1).

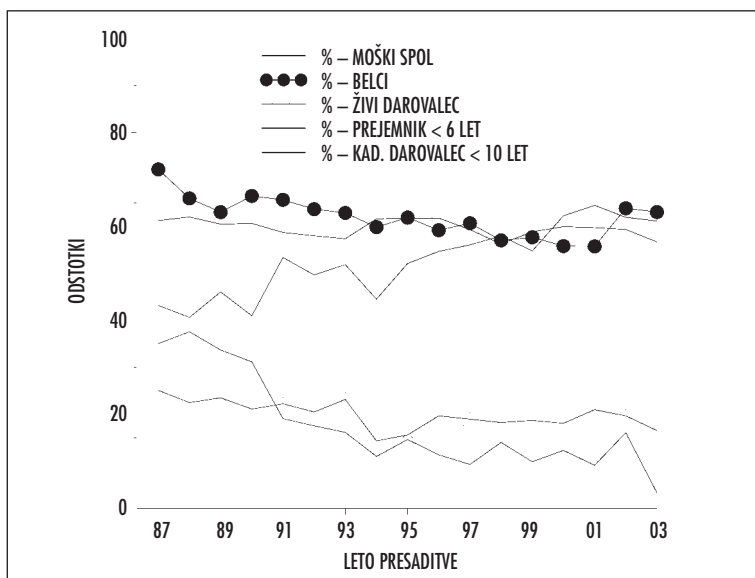
V nekaterih usmerjenih centrih poročajo o dobrih rezultatih z dobrim preživetjem presadka tudi pri dojenčkih (15). Povprečna starost prejemnikov (NAPRTCS) znaša 10,9 let (število otrok: 7939), v Sloveniji pa 13,6 let (število otrok: 28).

PREŽIVETJE

Tako preživetje presadka kot preživetje prejemnika je statistično boljše, če presadimo ledvico živega darovalca. To velja za vse starostne skupine, še posebej pa za manjše otroke (13). V svetu se zato število presaditev ledvice živega darovalca stalno povečuje (slika 2). Zanimivo je, da je dinamika v Sloveniji obratna. V Sloveniji je bilo od leta 1984 dalje opravljeno 29 presaditev ledvice pri 28 bolnikih, ki so bili mlajši od 19 let. 54 % (15/28) prejemnikov je bilo moškega, 46 % (13/28) ženskega spola. Povprečna starost prejemnikov je bila 13,6 let (5,8–18,6 let). V obdobju 1984–1990 je prišlo 90 % (9/10) presadkov od živih darovalcev, 10 % (1/10) pa je bilo kadavrskega izvora. Od leta 1991 dalje je bilo živih darovalcev 26 % (5/19), kadavrskih 74 % (14/19) (16).



Slika 1. Starostna razporeditev ob presaditvi, primerjava NAPRTCS-Slovenija. Skupno število otrok v registru NAPRTCS, ki so prejeli presadek (poročilo iz leta 2004): 7939; število bolnikov v Sloveniji, ki jim je bila v otroški dobi presajena ledvica (do izida članka): 28.

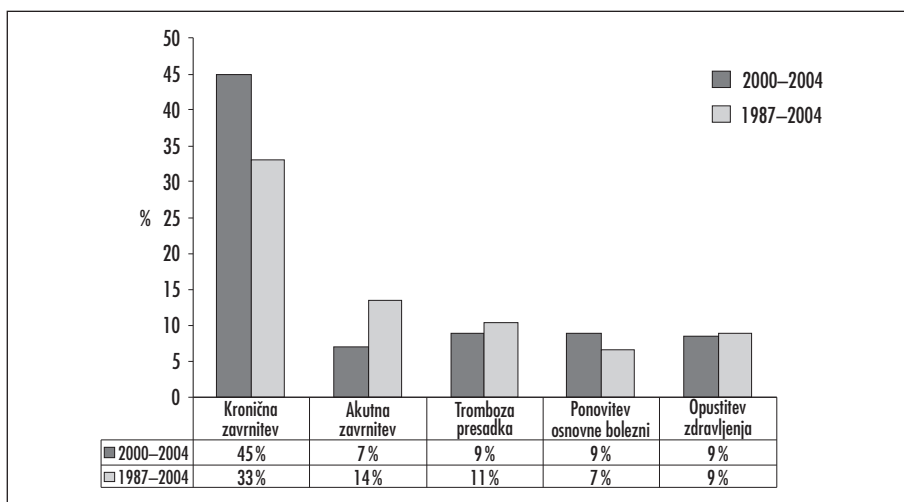


Slika 2. Izbrane značilnosti prejemnikov glede na leto registracije (povzeto po poročilu NAPRTCS 2004).

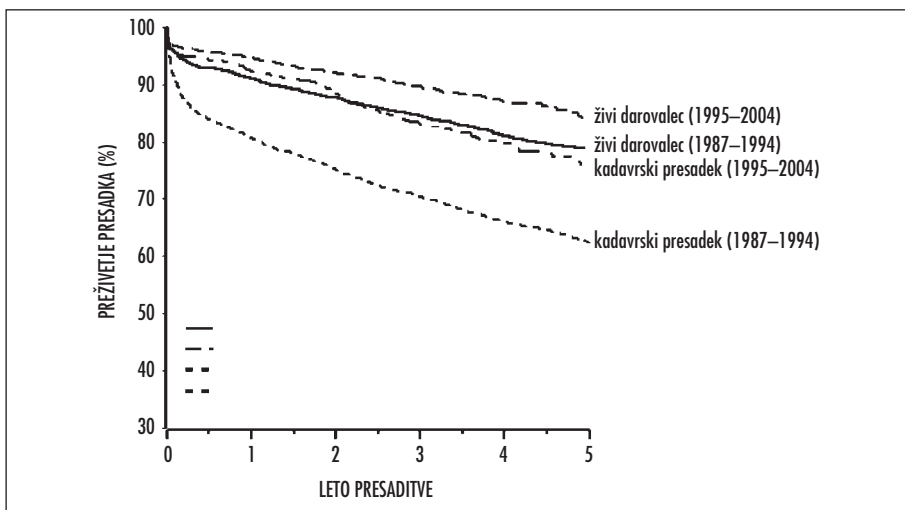
Preživetje presadka

Glede na zadnje poročilo NAPRTCS je od približno 8000 presadkov, kolikor jih je bilo zajetih od leta 1987 do leta 2004, odpovedalo približno 25 % le-teh. Od leta 2000 dalje (kot tudi že od leta 1987) je kronična zavrnitev najpomembnejši razlog za odpoved presadka (45 %). Drugi pomembnejši vzroki so: akutna zavrnitev (7 %), tromboza presadka (9 %),

povrnitev osnovnega ledvičnega obolenja (9 %) in nesodelovanje bolnika s prekinitev imunosupresivnega zdravljenja (9 %). Bakterijske ali virusne okužbe so privedle do odpovedi presadka v manj kot 2 % primerov. V zadnjih letih se delež presadkov, ki so odpovedali zaradi akutne zavrnitve, zmanjšuje. Povečuje pa se delež tistih, ki so odpovedali zaradi kronične zavrnitve oziroma kronične presaditvene nefropatije (slika 3) (13).



Slika 3. Delež posameznih vzrokov za odpoved presadka (povzeto po poročilu NAPRTCS 2004).

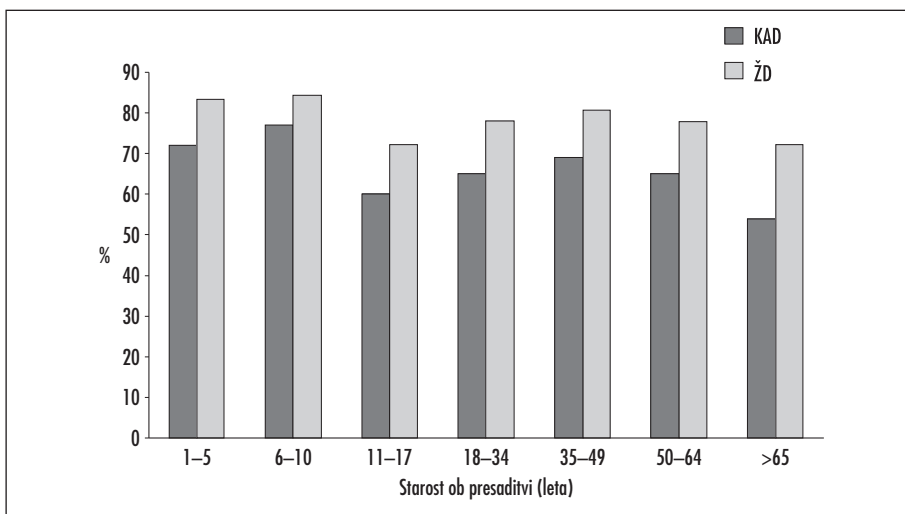


Slika 4. Preživetje presadkov glede na leto presaditve in izvor presadka (povzeto po poročilu NAPRTCS 2004).

Pri živem darovalcu je enoletno preživetje presadka 95 % in 83 % po petih letih. Pri kadavrskem presadku je enoletno preživetje presadka 91 %, po petih letih pa 73 %. Navedeni podatki temeljijo na celokupnem številu v NAPRTCS zajetih otrok (približno 8000). Preživetje presadka se v zadnjih letih izboljšuje, kar velja še posebej za presadke kadavrskega izvora (slika 4). Če bi torej analizirali izključno podatke zadnjih nekaj let, bi bili rezultati boljši (13).

Vpliv starosti prejemnika in darovalca na preživetje presadka

Na preživetje presadka vplivajo številni dejavniki, ki so vezani na dajalca, na prejemnika, na odnos prejemnika do presadka, na sistem pridobivanja presadka in na izkušnje transplantacijskega centra, vključno z izbranim protokolom zdravljenja (17). Med pomembnejšimi vplivi sta vsekakor starost prejemnika in starost darovalca.



Slika 5. Petletno preživetje presadka glede na starost prejemnika ob presaditvi. KAD: kadavrski darovalec; ŽD: živi darovalec (prirejeno po: Colombani PM; Am J Transplant 2003).

Načeloma je preživetje presadka slabše pri manjših otrocih (13). Še posebej je slabo pri mlajših od dveh let, ki prejmejo kadavrsko ledvico (13). V posameznih izkušenih centrih poročajo o dobrem preživetju presadka tudi pri najmanjših otrocih, še posebej, če takšen otrok prejme ledvico odraslega živega darovalca (15). Znano je, da je pri teh najmlajših bolnikih preživetje presadka slabo predvsem v prvem letu po presaditvi. Presadki, ki preživijo prvo leto, pa imajo po nekaterih poročilih celo boljše dolgoročno preživetje kot pri odraslih prejemnikih (10, 18) (slika 5). V primerjavi z ostalimi starostnimi skupinami je preživetje presadka slabše tudi pri adolescentih (13–17 let). Vzroka za to bi lahko bila slabše sodelovanje in nedoslednost pri imunosupresivnem zdravljenju (19) ali pa povrnitev FSGS, ki je v tej starostni skupini pogost razlog za KLO (20).

Preživetje presadka je odvisno tudi od starosti darovalca. Najboljše preživetje presadka opazajo pri darovalcih, starih 16–40 let. Čeprav presajena ledvica lahko raste v prejemniku, je preživetje presadka od otroka, mlajšega od 6 let, znatno slabše, še posebej, če tak presadek prejme mlajši prejemnik. Delovanje presadka je najbolj ogroženo pri prejemniku, mlajšem od 5 let, ki mu presadimo ledvico otroka, mlajšega od 6 let (6). Pogosti razlogi za odpoved presadka darovalca, mlajšega od 6 let, so tromboza presadka, primarno nedelovanje ali tehnični zapleti (21). Prvotna zamisel, da bi majhnim otrokom presadili ledvico darovalca primerljive starosti, se ni izkazala in jo zato opuščajo (slika 2). Opušitev takšnega pristopa je bistveno izboljšala uspehe presaditve pri otrocih (22). Načeloma otroku presadimo čim večjo ledvico, ki jo še lahko namestimo v trebušno votlino (23). Tudi presadke darovalcev, starejših od 60 let, povezujejo s slabšim preživetjem. Starejši kot je presadek, hitreje se slabša njegovo delovanje (24). V Sloveniji je dogovorjena starost darovalca ledvice, ki je namenjena otroku ali mladostniku, 6–40 let (25).

Preživetje bolnikov

Od približno 8000 bolnikov s presajeno ledvico, zajetih v NAPRTCS, jih je umrlo približno 6%. Najpogostejši razlogi za smrt prejemnika so: okužbe (30%; virusne okužbe 9%, bakte-

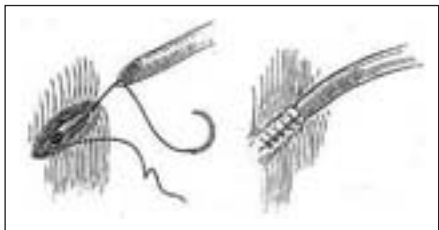
rijske okužbe 13%, druge okužbe 8%), srčno-pljučni zapleti (16%), maligna obolenja (11%) in zapleti, povezani z dializo po končni odpovedi presadka (3%). Eno- in petletno preživetje vseh otroških prejemnikov je sicer 98 oz. 96% (velja za prve presaditve). Preživetje prejemnika pri živem dajalcu je nekoliko boljše (enoletno preživetje 98%, petletno pa 95%). V kolikor gre za kadavrski presadek, je preživetje prejemnikov 97% po prvem letu, oziroma 92% po petih letih. Preživetje prejemnikov, mlajših od dveh let, je slabše, vendar se je v zadnjih letih močno izboljšalo, še posebej v primeru presadka živega darovalca. Triletno preživetje teh najmlajših bolnikov je od leta 1987 poraslo od 78 na 90% pri kadavrskih presadkih in od 88 na 95% pri presadkih živega darovalca. Glede na lastne podatke sta v Sloveniji, od vseh 28 prejemnikov mlajših od 19 let, doslej umrla 2 bolnika (pribl. 7%). Eden zaradi nezgode, drugi zaradi srčno-žilnega zapleta. Zaradi majhnega celokupnega števila prejemnikov je ocena umrljivosti za Slovenijo lahko le orientacijska.

TEHNIČNE POSEBNOSTI

Pri otrocih, katerih telesna teža znaša vsaj 20–25 kg, je operacijski postopek presaditve ledvice podoben kot pri odraslih bolnikih. Rez napravimo na enakem mestu. Zaradi relativno velikega presadka, v kolikor v otroka presadimo ledvico odrasle velikosti, je tudi rez relativno večji. Glede na velikost otroka izberemo mesto žilne anastomoze. Pri večjih otrocih, podobno kot pri odraslih bolnikih, lahko arterijo presadka prišijemo na zunanjo iliakalno arterijo, veno presadka pa na zunanjo iliakalno veno (26). Možni so tudi drugi pristopi. V Sloveniji pri odraslih običajno naredimo povezavo donorske vene z iliakalno veno, arterijsko povezavo pa s skupno iliakalno arterijo (izjemno redko z notranjo iliakalno arterijo) (27). Pri manjših otrocih žilne anastomoze naredimo na bolj proksimalnih delih iliakalnih žil (skupna iliakalna arterija, skupna iliakalna vena), ali celo na aorti in spodnji veni kavi. Pri otrocih, težjih od 15 kg, lahko presadek namestimo ekstrapitonealno (kot pri odraslih). Zaradi lažjega dostopa do iliakalnega žilja priporočajo desno stran. Pri otrocih, lažjih od 15 kg, se običajno odločimo

za sredinski transabdominalni pristop in presadek namestimo v desno polovico trebušne votline za slepo črevo (8, 28). Včasih je zaradi pomanjkanja prostora potrebna odstranitev native ledvice. Nekateri skušajo pri kadavrskih presadkih ohraniti nativno ledvico. Nefrektomija namreč podaljša operacijski postopek in s tem čas hladne ishemije. Presaditev ledvice je pri majhnih otrocih tehnično zahtevna. Čas »anastomoze« je daljši, daljši je čas ishemije, posledično pa je večja verjetnost zapoznelega delovanja presadka (Delayed graft function; DGF), kar vpliva negativno na preživetje presadka (6).

Pomemben problem pri majhnih otrocih, ki prejmejo ledvico odrasle velikosti je vzdrževanje zadostnega pretoka krvi skozi relativno velik presadek. To velja še posebej v kritičnem trenutku, ko med presaditvijo sprostimo krvni pretok skozi presadek, vendar tudi še v naslednjih 6–12 mesecih. Presadek odrasle velikosti pobere relativno velik delež celokupnega volumna otrokove krvi, ki znaša približno 75 ml/kg telesne teže. Za otrokovo srce in ožilje to predstavlja velik napor, saj se mora pretok skozi aorto majhnega prejemnika močno povečati (podvojiti) (29). Ob povišani srčni frekveni je pomembno, da ves čas vzdržujemo visok centralni venski tlak (15–18 cm H₂O). Ob premajhnem učinkovitem cirkulatornem volumnu je pretok skozi presadek upočasnen, kar lahko privede do tromboze presadka ali akutne tubulne nekroze (8). Dosledna skrb za dobro hidracijo prejemnikov presadka odrasle velikosti je v zadnjih letih pomembno izboljšala preživetje presadka pri najmanjših otrocih in tako spremenila pogled na presaditev ledvice v tej starostni skupini (30).



Slika 6. Antirefluksna tehnika prišivanja sečevoda na mehur (Lich-Gregoir): sečevod je prišit od zunaj; z mišično plastjo ustvarijo antireflukсни mehanizem.

Tromboza presadka sodi med pomembnejše vzrokov odpovedi presadka pri otrocih, še posebej pri majhnih otrocih (8). Običajno se pojavi takoj po presaditvi, lahko pa tudi do 14 dni kasneje. V večini primerov je zaplet nepovraten in je potrebna odstranitev presadka. Na trombozo presadka pomislimo, ko nastopita po začetnem delovanju presadka nenadoma oligurija ali anurija. Diagnozo potrdimo z doplerskim UZ in s sekvenčno scintigrafijo (DTPA ali MAG-3). Nevarnost tromboze presadka je manjša pri ledvicah darovalcev, starejših od 6 let, pri starejših otrocih in pri uporabi induksijskega zdravljenja z blokatorji receptorjev za IL2. Pomembna je izkušnost centra. Opisujejo tudi večjo nevarnost tromboze presadka pri otrocih, ki so bili pred presaditvijo zdravljeni s peritonealno dializo (31).

Po svetu za povezavo sečevoda s sečnim mehurjem večinoma uporabljajo ekstravezikalni pristop. V Sloveniji uporabljamo skoraj izključno ekstravezikalni pristop po Lich-Gregoirju, pri čemer pazimo, da vstavimo sečevod antireflukšno (slika 6) (27). Kljub temu odkrijemo v Sloveniji pri pomembnem deležu bolnikov s presajeno ledvico refluks v presadek (32, 33). Glede na podatke iz literature najdejo refluks v presadek pri 3,8–86 % prejemnikov. Tako veliko variacijo lahko pripišujemo različnim operativnim tehnikam, času odkrivanja morebitnega refluksa in izboru metode za odkrivanje refluksa (32).

IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE

Vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje

Protokol vzdrževalnega imunosupresivnega zdravljenja pri otrocih temelji na enakih principih kot pri odraslih. Glede na zadnje letno poročilo NAPRTCS (13) uporabljajo pri vzdrževalnem imunosupresivnem zdravljenju najpogosteje kortikosteroide, inhibitorje kalcinevrina (ciklosporin (Neoral®) ali takrolimus (Prograf®)) in zaviralce proliferacije limfocitov (azatioprin (Imuran®) ali mikofenolat-mofetil (MMF) (CellCept®)).

V zadnjih letih vključujejo v imunosupresivno zdravljenje tudi rapamicin (sirolimus (Rapamune®)). Rapamicin se veže na mTOR (Target of Rapamycin) in prekinje prenos sig-

nala aktiviranega receptorja IL 2 in s tem proliferacijo T-limfocitov. Prvi rezultati so spodbudni in kaže, da bo omenjeno zdravilo v prihodnosti igralo pomembno vlogo v presaditvi ledvice pri otrocih (34). Ker je delovanje rapamicina drugačno od ostalih imunosupresivnih zdravil, ga lahko uporabimo v kombinaciji s katerikoli drugim zdravilom. Zaradi kompetitivne interakcije pri razgradnji (citokrom P 450) moramo biti previdni pri hkratnem dajanju rapamicina in ciklosporina (35, 36). Ugodnejša naj bi bila kombinacija rapamicina s takrolimusom, kjer takšne farmakodinamike ni (37). Kombinacija rapamicina in takrolimusa bi lahko bila zanimiva tudi za otroke, pri katerih je predvidena ukinitev kortikosteroidov, kar bi ugodno vplivalo na rast (6). V Sloveniji ga pri otrocih še nismo uporabili.

Po svetu kortikosteroide še vedno uporabljajo pri približno 95 % prejemnikov presadka. Odstotek in dinamiko uporabe ostalih zdravil v ZDA prikazuje tabela 1.

Indukcijsko zdravljenje z biološkimi dejavniki postaja v zadnjih letih vse bolj priljubljeno (13). Njegov namen je osiromašenje oziroma inaktivacija limfocitov »potnikov«, ki prihajajo v telo prejemnika s presadkom. Tako omejimo predstavitev antigena in zmanjšamo pojavljanje in izraženost zavrtnitvenih reakcij. Pri otrocih, ki so prejeli kadavrsko ledvico, so opažali približno 10 % izboljšanje petletnega preživetja presadka ob uporabi indukcijskega zdravljenja (6).

Biološke dejavnike delimo na poliklonska in monoklonska protitelesa. Med prve prištevamo antilimfocitna (ALG) in antitimocitna (ATG) protitelesa, ki so konjskega (Atgam®) ali zajčjega izvora (Thymoglobulin®). Med monoklonska protitelesa pa prištevamo OKT3 (Orthoclone OKT3®), ki je mišjega izvora, in v zadnjem času daklizumab (Zenapax®) in baziliksima (Simulect®). Zadnja dva sodita

med himerna in humanizirana IgG-protitelesa, ki se vežejo na α -podenoto receptorja IL 2 (CD25). Na ta način zavirajo aktivacijo T-limfocitov preko IL2. Zenapax® je 90 % humanega izvora (le hipervariabilna regija je mišjega izvora). Simulect® je 70 % humanega, vsa variabilna regija molekule pa je mišjega izvora.

Trenutno imamo torej na voljo šest različnih zdravil, ki so namenjena vzdrževalnemu zdravljenju, kar omogoča večje število kombinacij le-teh. Če k temu prištejemo še indukcijsko zdravljenje, je možnih kombinacij še več. Večina kliničnih študij je danes razumljivo usmerjenih v izključitev bodisi kortikosteroidov bodisi ciklosporina ali obeh. Zaenkrat ni »najboljšega« protokola. Namen je seveda sestaviti takšno kombinacijo, ki bi ob minimalni škodljivosti zanesljivo preprečila zavrnitev presadka.

Individualizacija imunosupresivnega protokola je verjetno najprimernejši pristop k zdravljenju otrok s presajeno ledvico. Takšno razmišljanje ni novo in se odraža v široki paleti različnih imunosupresivnih protokolov, ki se uporabljajo po svetu. Realni temelji za izvajanje takšnega pristopa pa so se pojavili šele v zadnjih letih ob močno razširjenem izboru imunosupresivnih zdravil. Večina otrok trenutno prejema trotirno vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, MMF in ciklosporinom ali takrolimusom. Z dodatkom Ca-antagonistov lahko morda zmanjšamo nefrotoksični učinek ciklosporina in izboljšamo delovanje presadka (38). Raziskujejo tudi uporabo sirolimusa in opustitev inhibitorjev kalcinevrina. Prvi rezultati kažejo ugoden učinek na delovanje presadka (39).

Sestavo imunosupresivnega protokola načeloma določi posamezni transplantacijski center in se spreminja v skladu z novimi spoznanji in novimi zdravili (35). Osnovna shema se vsekakor prilagaja dani klinični situaciji in

Tabela 1. Uporaba imunosupresivnih zdravil (poleg kortikosteroidov) v ZDA.

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Ciklosporin	83,8	80,5	73,7	74,5	62,8	54,4	35,4	20,7
Takrolimus	5,5	15,0	24,0	26,1	34,1	41,1	57,8	67,1
MMF	20,3	45,1	69,9	72,1	70,3	60,	64,0	57,4
Azatioprin	56,4	35,4	20,7	16,8	16,2	24,3	7,5	1,9
Rapamicin	—	—	—	—	6,2	22,8	31,2	31,6

posamezniku. Pri otroku s prebolelim malignim obolenjem je treba razmišljati o dvotirnem zdravljenju ali celo monoterapiji. Uporaba indukcijskega zdravljenja v tem primeru ni priporočljiva in primernejši je presadek živega dajalca (6). Otroci s propadlim prvim presadkom so visoko senzibilizirani in potrebujejo intenzivnejšo imunosupresivno zdravljenje (40). Tudi vrsta indukcijskega zdravljenja je lahko odvisna od senzibiliziranosti prejemnika. Selektivno blokado receptorja IL 2 svetujejo pri nesenzibiliziranih prejemnikih, medtem ko pri senzibiliziranem otroku s propadlim prvim presadkom svetujejo poliklonska ali monoklonska protitelesa (35). V primeru slabega sodelovanja bolnika zaradi kozmetičnih stranskih učinkov imunosupresivnega zdravljenja moramo razmišljati o uporabi takrolimusa namesto ciklosporina (41, 42).

Pri razmišljanju o optimalnem imunosupresivnem zdravljenju pri otrocih se moramo zavedati, da se pri otrocih srečujemo s svojstvenimi problemi, ki vplivajo na preživetje presadka, tako v obdobju pred presaditvijo kot po njej. Nagnjenost k akutni zavrnitvi je večja v primerjavi z odraslimi prejemniki presadka (43). Razlogi za to niso povsem pojasnjeni. Možni razlogi so: večja imunološka odzivnost, kasnejša diagnostika, slabša biološka učinkovitost imunosupresivnih zdravil.

V Sloveniji je do vključno leta 1996 72 % (13/18) otrok kot imunosupresivno zdravljenje prejelo steroide, ciklosporin ter azatioprin. V zadnjih letih smo, tako kot po svetu, azatioprin zamenjali z mikofenolat-mofetilom (MMF). Od leta 1997 smo pri osmih od enajstih presaditev (73 %; eden od otrok je prejel dva presadka) uporabili vzdrževalno imunosupresivno zdravljenje s steroidi, ciklosporinom in MMF. Nobeden od naših bolnikov še ni prejemal takrolimusa. Trije bolniki so v zadnjih letih prejeli indukcijsko zdravljenje z blokatorji receptorja IL 2.

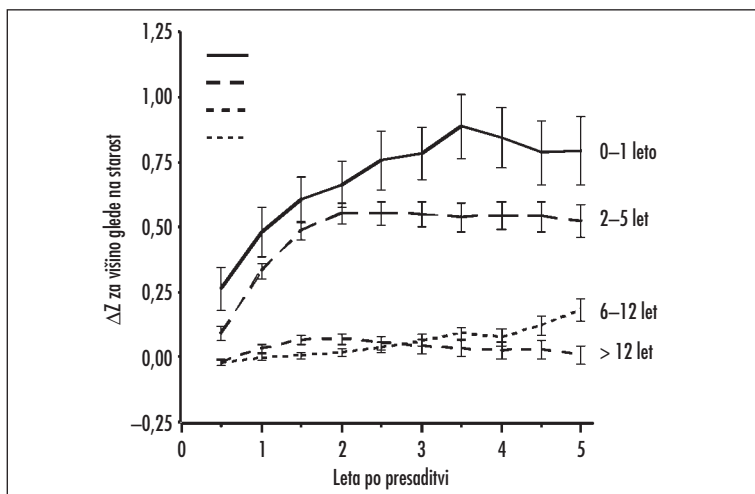
V prihodnosti bi želeli doseči celo toleranco presadka, kar pomeni zagotoviti preživetje presadka brez potrebe po imunosupresivnem zdravljenju in brez neželenih stranskih učinkov povezanih s takšnim zdravljenjem. Na podlagi nekaterih izkušenj, dobljenih na živalskih modelih, se zdi takšen pristop mogoč. Pot do dejanske klinične uporabnosti pa bo še zelo dolga (44).

RAST OTROK IN MLADOSTNIKOV PO PRESADITVI LEDVICE

Bistveni značilnosti, po kateri se otroci pomembno razlikujejo od odraslih, sta rast in razvoj. Zaostanek v skeletni rasti je značilna motnja pri otrocih s končno ledvično odpovedjo (45) in je posledica slabše rasti otrok s kronično ledvično boleznijo še pred končno ledvično odpovedjo. Analiza podatkov iz NAPRTCS je pokazala, da je pri približno tretjini otrok s GFR < 75 ml/min/1,73 m² prisoten pomemben zaostanek v rasti (8). Zaostanek v rasti je sorazmeren starosti otroka ob nastopu kronične ledvične bolezni. Mlajši kot je otrok, izrazitejši je zaostanek. Sodobno zdravljenje otrok z nizko rastjo vključuje agresivno zdravljenje uremije (vključno z dializnim zdravljenjem), forsirano hranjenje, rastni hormon in presaditev ledvice.

Žal pri številnih bolnikih rast tudi po presaditvi ledvice ni optimalna (46). Izkazalo se je, da se po presaditvi pojavlja značilen vzorec rasti, ki je odvisen od starosti prejemnika. Dojenčki in predšolski otroci pospešeno rastejo prva leta po presaditvi, medtem ko se pri šolarjih in mladostnikih, ki so najštevilnejši, rast praktično ne popravlja (slika 7). Velik zaostanek v rasti pred presaditvijo, suboptimalno delovanje presadka in kortikosteroidno zdravljenje so dejavniki, ki negativno vplivajo na rast po presaditvi in na končno (odraslo) telesno višino (47). Pomembno je, da skrbimo za izboljšanje rasti že pred presaditvijo.

Po presaditvi lahko s skrbnim nadzorovanjem delovanja presadka in izbiro prilagojenih imunosupresivnih protokolov pomembno vplivamo na rast. Razumljivo je, da moramo v imunosupresivnih protokolih zmanjšati ali ukiniti zdravila, ki omejujejo rastni potencial. Steroidi še vedno predstavljajo enega od temeljnih stebrov imunosupresivnega zdravljenja. Hkrati so, skupaj s slabo delujočim presadkom, glavni razlog za nezadovoljivo rast po presaditvi. Zato ne preseneča, da so prav steroidi glavni predmet raziskav v sklopu iskanja optimalnega imunosupresivnega zdravljenja. Priporočali so izmenično dajanje steroidov vsak drugi dan (48), odtegnitev steroidov (49) ali uporabo »brezsteroidnega« protokola (50). Zavedati se moramo, da takšni protokoli niso



Slika 7. Rast po presaditvi ledvice glede na starost prejemnika (povzeto po poročilu NAPRTCS 2004). Z = odstopanje od pričakovane telesne višine glede na starost, izraženo v standardnih deviacijah (SD)*. ΔZ = sprememba Z s časom: najmanjši otroci so v prvih šestih mesecih po presaditvi pridobili približno 0,21 SD.

$$*Z = \frac{\text{višina dejanska} - \text{višina pričakovana}}{\text{SD}_{\text{višina}}}$$

primerni za vse otroke. Novi »brezsteroidni« immunosupresivni protokoli, ki vključujejo podaljšano indukcijsko zdravljenje z daklizumabom, takrolimusom in MMF, bi lahko nadomestili uporabo ciklosporina in steroidov (51). Doslej objavljeni rezultati so spodbudni. Zanesljivih dolgoročnih rezultatov s takšnimi protokoli pri otrocih pa še ni. Trenutno poteka multicentrična študija, ki bo, v kolikor bo potrdila rezultate pilotske raziskave, pomembno vplivala na oblikovanje immunosupresivnih protokolov v prihodnosti (52).

Pri otrocih, pri katerih tudi dobro delujoč presadek ne pripomore k boljši rasti, je zdravljenje z rastnim hormonom pogosto uspešno. Tudi pri zdravljenju z rastnim hormonom opisujejo boljši učinek pri prejemnikih, mlajših od 10 let (46). Novejše študije, niso potrdile domneve o večji pojavnosti akutnih zavrnitvenih reakcij in negativnem učinku na delovanje presadka pri otrocih, ki po presaditvi prejema-jo rastni hormon (53). Previdnost pa svetujejo pri otrocih, ki so imeli pred predvideno uvedbo zdravljenja z rastnim hormonom vsaj eno akutno zavrnitveno reakcijo. Pri teh otrocih bi bila verjetnost ponovne akutne zavrnitve lahko večja (46). Tudi povezave med zdravljenjem z rastnim hormonom in večjo pojavnostjo

nastanka novotvorb podatki iz NAPRTCS niso potrdili (46). V večini centrov rastnega hormona ne uporabljajo vsaj 1–2 leti po presaditvi (čas intenzivnejšega immunosupresivnega zdravljenja) in še posebej ne pri tistih, ki so imeli več kot eno akutno zavrnitveno reakcijo (6).

Novejši protokoli immunosupresivnega zdravljenja, ki vključujejo rapamicin in takrolimus, omogočajo izključitev ali znižanje odmerka kortikosteroidov in ciklosporina, ki sta odgovorna za večino stranskih učinkov immunosupresivnega zdravljenja, tako medicinskih kot kozmetičnih. Nesodelovanje bolnikov (non-compliance) pri jemanju predpisanih zdravil je eden od pomembnih razlogov za kronično zavrnitev presadka pri otrocih in posledično izgubo presadka (54). Pojav kozmetičnih stranskih učinkov immunosupresivnega zdravljenja lahko pomembno vpliva na sodelovanje otrok in mladostnikov, še posebej deklet.

V nedavno objavljeni študiji (41) smo analizirali 14 otrok in mladostnikov, ki so v letih 1991–2001 prejeli ledvico in so bili stari 7–18 let. Pomembni kozmetični stranski učinki so bili prisotni pri večini teh bolnikov. Najpogostejše smo opazili hirzutizem, ki je bil še posebej moteč pri mladostnicah. Hiperpla-

zija dlesni je bila prisotna pri 62 % bolnikov. Pogosti (30–40 %) so bili tudi stranski učinki, povezani s steroidi, kot so: prirast telesne teže, strije, »moon-face« in zaostanek v rasti. Kozmetični stranski učinki so bili na splošno bolj moteči za dekleta. Dve dekleti sta potrebovali strokovno pomoč zaradi motenj čustvovanja, kar se je odražalo v poskusu samomora in v anoreksiji nervozi. Kljub temu nobeden od naših bolnikov ni prekinil imunosupresivnega zdravljenja. Kozmetični stranski učinki so bili tudi glavni razlog za odklanjanje transplantacije pri dveh bolnicah, zdravljenih s peritonealno dializo.

OBOLEVNOST PO PRESADITVI

Trajanje bivanja v bolnišnici ob presaditvi se je v ZDA od leta 1987 izrazito skrajšalo. Glede na zadnje poročilo NAPRTCS traja bolnišnično zdravljenje ob presaditvi povprečno 13 dni, pri čemer traja nekoliko dlje pri manjših otrocih in pri prejemnikih kadavrskega presadka (8). Najpogostejši razlog za sprejem v bolnišnico po presaditvi je bila včasih akutna zavrnitvena reakcija. V zadnjih letih se je slika spremenila. Sodobno imunosupresivno zdravljenje je pomembno zmanjšalo število akutnih zavrnitvenih reakcij (6). Hkrati se je povečalo število bolnišničnih zdravljenj zaradi virusnih in bakterijskih okužb po presaditvi. Po letu 2000 je bilo po presaditvi v bolnišnico sprejetih dvakrat več bolnikov zaradi okužbe kot zaradi akutne zavrnitvene reakcije (55).

Glede na zadnje poročilo NAPRTCS (2004) je bila odpoved presadka v manj kot 2 % neposredna posledica bakterijske ali virusne okužbe. Od vseh 8000 otrok s presajeno ledvico, zajetih v NAPRTCS, jih je umrlo 6 %. Najpogostejše navedeni razlogi za smrt prejemnika so bili okužbe 30 % (virusne okužbe 9 %, bakterijske okužbe 13 %, druge okužbe 8 %), srčno-pljučni zapleti 16 %, maligna obolenja 11 % in zapleti, povezani z dializo po končni odpovedi presadka 3 %. *Kot smo že omenili, sta v Sloveniji od 28 prejemnikov, mlajših od 19 let, doslej umrla 2 bolnika (7 %).* Eden zaradi nezgode, drugi zaradi srčno-žilnega zapleta. Nihče od naših bolnikov doslej ni umrl zaradi okužbe.

Nekateri drugi pomembnejši zapleti pri otrocih s presajeno ledvico so PTLD (Posttransplantant Lymphoproliferative Disease)

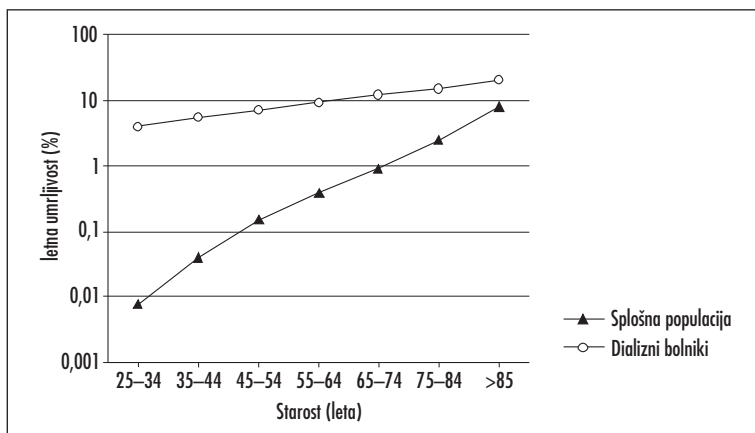
in druga maligna obolenja, hipertenzija, hiperlipidemija, osteoporoza in potransplantacijska sladkorna bolezen (8). V zadnjih letih se kopičijo poročila o kliničnem pomenu okužbe z BK-virusom, človeškim poliomavirusom, ki sodi v družino papovavirusov. Pri bolnikih s presajeno ledvico lahko povzroči tubulointersticijski nefritis in zožitev sečnice (56).

DOLGOROČNA NAPOVED

Večina otrok se vrne v šolo 1–2 meseca po presaditvi. Eno leto po presaditvi vsaj 90 % otrok redno obiskuje šolo. Več kot polovica jih je nižje rasti. Več kot četrtina je prekomerno prehranjenih (6). Približno tretjina je nezadovoljnih z zunanjim izgledom (57). Povišan krvni tlak, ortopedski zapleti in katarakte so drugi pogoji pojavi.

Nekatere težave, predvsem srčno-žilni zapleti, ki nastopijo pri bolnikih s presajeno ledvico v odrasli dobi, so pogosto posledica kronične ledvične bolezni v otroštvu in agresivnega zdravljenja še pred presaditvijo. Pri mladih dializnih bolnikih (25–34 let) je umrljivost zaradi srčno-žilnih zapletov izrazito višja kot v splošni populaciji (700-krat) (slika 8) (58). Pri teh bolnikih, ki so z dializnim zdravljenjem začeli že v otroški dobi, so pri več kot 90 odstotkov opažali odlaganje kalcija v stenah srčnih žil (slika 9). Takšna arteriopatija ima najverjetneje drugačno etiološko podlago kot običajna ateroskleroza. Obseg kalcifikacij je bil povezan s hiperparatiroidizmom, z zvišanim produktom kalcij-fosfat, s kroničnim vnetjem (zvišan CRP) in s hiperhomocistinemijo (59). Vpliv navedenih dejavnikov je sorazmeren trajanju končne ledvične odpovedi in trajanju dializnega zdravljenja.

Verjetnost, da bo mlajši odrasli bolnik z delujočim presadkom doživel pomemben srčno-žilni zaplet, je prav tako povečana (>10-krat), čeprav manj kot pri dializnih bolnikih (58). Srčno-žilne bolezni so najpogostejši razlog za smrt pri adolescentih in mladih odraslih s kronično ledvično boleznijo od otroštva (60). Poleg predtransplantacijske »dediščine« iz otroštva k temu prispevajo rizični dejavniki, povezani z imunosupresivnim zdravljenjem, kot sta hiperlipidemija in povišan krvni



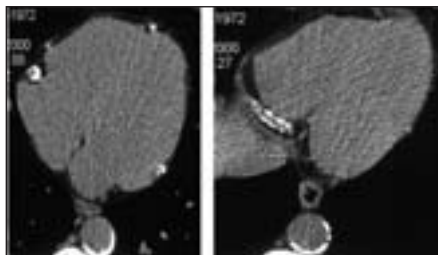
Slika 8. Umrljivost zaradi srčno-žilnih zapletov pri dializnih bolnikih in v splošni populaciji (povzeto po: Foley RN, Am J Kidney Dis, 1998).

tlak (59). Zato moramo biti tudi po presaditvi pozorni na morebitne rizične dejavnike (61).

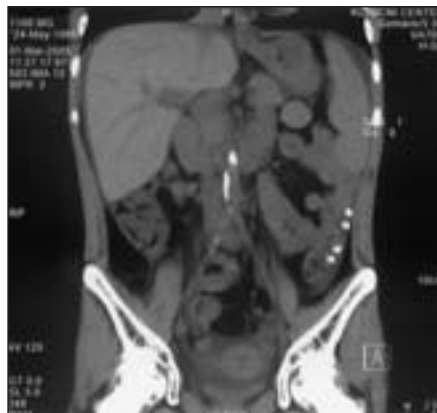
Zavedati se moramo, da je tudi na področju dializnega zdravljenja prisoten stalni napredek in da se dializni postopki stalno izboljšujejo. Uvajanje ultračiste oziroma sterilne dializne raztopine zmanjšuje kronično vnetje (62). Konvektivne dializne metode povezujejo z boljšo cirkulatorno stabilnostjo in večjim odstranjevanjem srednjih molekul (63). Računalniško opremljeni dializni monitorji omogočajo sprotno spremljanje vitalnih parametrov med dializo in omogočajo individualno predpisovanje sestave dializne raztopine. Izredno pomembno je uvajanje novih fosfatnih vezalcev, ki ne vsebujejo kalcija (sevelamer; Renagel®) (64) in kalcimimetikov (65), kar omogoča boljši nadzor nad kalcijem, fosfatom in parathormonom. Ne smemo pozabiti, da je očistek fosfata odvi-

sen od trajanja dialize (66). Skrajševanje dializnih procedur (predvsem iz ekonomskih razlogov) zato ni najbolj priporočljivo. Z novejšimi in boljšimi dializnimi postopki ter z upoštevanjem novih spoznanj glede vodenja bolnikov s KLO lahko pomembno prispevamo k zmanjševanju pogostnosti srčno-žilnih zapletov in s tem k manjši umrljivosti že pred presaditvijo. Podobno kot pri presaditvi se tudi novosti na področju dializnega zdravljenja najprej uvajajo pri odraslih in šele nato pri otrocih.

Kljub navedenemu je dolgoročna rehabilitacija večinoma relativno dobra. Objavljenih je nekaj poročil o oceni kvalitete življenja mladih odraslih bolnikov, ki jim je bila v otroški dobi (0–19 let) presajena ledvica. Po nekaterih poročilih naj bi večina takšnih prejemnikov ledvičnega presadka ocenjevala svoje zdravje



Slika 9. CT-presek srca 27-letnega hemodializnega bolnika z obsežnimi kalcinacijami v steni treh koronarnih arterij in v steni aorte (povzeto po: Oh J, Circulation, 2002) in CT-trebuha naše 18-letne bolnice na peritonealni dializi s kalcinacijami v steni abdominalne aorte in skupne iliačne arterije.



kot dobro ali odlično (67). Približno polovica naj bi bila poročenih in polovica poročenih naj bi imela otroke (68). Drugi navajajo bistveno nižji odstotek poročenih (13,5 %) in tistih z otroki (8 %) (69). Po nekaterih poročilih naj bi večina takšnih bolnikov redno študirala ali pa bila zaposlena. V nedavno objavljeni študiji pa opisujejo nižjo stopnjo izobrazbe pri mladih odraslih s presajeno ledvico v primerjavi s splošno populacijo. Fakultetno izobraženih je bilo v tej študiji 11 % bolnikov. Zaposlenih je bilo 73 % bolnikov. 27 % moških in 50 % žensk je bilo poročenih. Vsaj enega otroka pa je imelo 8,3 % moških in 27 % žensk (70). Čeprav naj bi se spoznavne lastnosti s presaditvijo načeloma izboljšale, nekateri navajajo slabše spoznavne in intelektualne sposobnosti pri mlajših odraslih, ki so bili v otroštvu zdravljeni zaradi kronične ledvične bolezni. Navedeno je sorazmerno trajanju bolezni oziroma dializnemu zdravljenju. Presaditev ledvice stanja ne popravi v celoti (71).

Uspešna presaditev ledvice vpliva na pubertetni razvoj in spolno dozorevanje. To je večinoma posledica normalizacije vzorca sproščanja in delovanja gonadotropina (lahko suboptimalno zaradi steroidov). Pri dekletih z amenorejo pred presaditvijo se menstruacija ponovno pojavi 6–12 mesecev po presaditvi (6). Mladostnice tako lahko zanosijo in rodijo zdrave otroke. Po nekaterih poročilih sta nekoliko povečani pojavnosti prezgodnjih rojstev in nižje porodne teže (72). Tudi moški

prejemniki lahko zaplodijo otroke. Pomembno je, da mladostnice in mladostnike opozorimo na to možnost in s tem na ustrezno preventivno vedenje (ne samo kontracepcija).

ZAKLJUČEK

Preživetje bolnikov in presadka se je pri otrocih in mladostnikih s presajeno ledvico v zadnjem desetletju pomembno izboljšalo in uspehi so primerljivi s tistimi pri odraslih prejemnikih. To je posledica boljše operative tehnike, boljše perioperativne nege in seveda boljšega imunosupresivnega zdravljenja. Presaditev ledvice danes vsekakor smatramo za zdravljenje izbora končne ledvične odpovedi pri otrocih in mladostnikih. Največji napredek je opaziti prav pri najmanjših otrocih, ki še do leta 1990 načeloma niso bili kandidati za presaditev ledvice. Danes pa v izkušnih centrih pri teh otrocih beležijo izredno dobro dolgoročno preživetje presadka. Najprimernejši način zdravljenja otrok s presajeno ledvico je verjetno individualni pristop, ki temelji na poznavanju tveganja za izgubo presadka pri posameznem otroku. Nadaljni razvoj obravnave otrok s presajeno ledvico pelje razumljivo v smeri dodatnega izboljšanja preživetja presadka, zmanjšanja pogostnosti zavrnitve presadka, zmanjšanja pogostnosti stranskih učinkov imunosupresivnega zdravljenja in zagotavljanje optimalne rasti.

LITERATURA

1. Van der Heijden BJ, van Dijk PC, Verrier-Jones K, et al. Renal Replacement Therapy in Children: Data From 12 Registries in Europe. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19 (2): 213–21.
2. Goodman WG, Danovitch GM. Options of Patients with Kidney Failure. Danovitch, G. M. *Handbook of Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 1–23.
3. McDonald SP, Russ GR, Kerr PG, et al. ESRD in Australia and New Zealand at the End of the Millennium: a Report From the ANZDATA Registry. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (6): 1122–31.
4. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Annual Report of the German Renal Registry 1998. QuaSi-Niere Task Group for Quality Assurance in Renal Replacement Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (5): 1085–90.
5. Novljan G, Buturović Ponikvar J. Končna ledvična odpoved pri otrocih in dializno zdravljenje. In: Ponikvar R, Buturović Ponikvar J, eds. *Dializno zdravljenje*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center; 2004. 369–95.
6. Al-Akash SI, Ettenger RB. Kidney Transplantation in Children. Danovitch GM. *Handbook of Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 414–50.
7. McDonald SP, Craig JC. Long-Term Survival of Children With End-Stage Renal Disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (26): 2654–62.
8. Harmon WE. Pediatric Renal Transplantation. Avner ED, Harmon WE, Naidu P. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 1437–68.

9. Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harmon WE, Alexandar SR, Avner ED. Pediatric renal transplantation: indications and special considerations. *Pediatr Transplant* 2001; 2: 117–29.
10. Colombani PM, Dunn SP, Harmon WE, et al. Pediatric Transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3 Suppl 4: 53–63.
11. Saphiro R. Pediatric renal transplantation: review of the recent literature. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2000; 5: 324–29.
12. Cochat P, Offner G, and on behalf of the European Society for Paediatric Nephrology. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. Section IV. Long-Term Management of the Transplant Recipient. IV. 11 Paediatrics (Specific Problems). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 4): 55–8.
13. NAPRTCS; Annual Report 2004. <http://www.spitfire.emmes.com/study/ped/resources/annlrept2004.pdf> 15-3-2005.
14. United States Renal Data System; Annual Data Report. <http://www.usrds.org/adr.htm> 15-3-2005.
15. Humar A, Arrazola L, Mauer M, et al. Transplantation in Young Children: Should There Be a Minimum Age? *Pediatr Nephrol* 2001; 16 (12): 941–5.
16. Ahčan J, Čižman M, Novljan G, et al. Okužbe po presaditvi čvrstih organov pri otrocih. In: Beovič B, Strle F, Čižman M, eds. *Okužbe pri transplantirancih; Novosti v infektologiji – Infektološki simpozij*; 2005 Mar 11–12; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Sekcija za kemoterapijo SZD: Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Klinični center: Medicinska fakulteta; 2005. 289–300.
17. Novljan G, Buturovič Ponikvar J. Posebnosti presaditve ledvice pri otrocih in mladostnikih. In: Kandus A, Buturovič Ponikvar J, Bren A, eds. *Transplantacija 2003*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center; 2003. 263–74.
18. Sarwal MM, Cecka JM, Millan MT, et al. Adult sized kidneys without acute tubular necrosis provide exceedingly superior long-term graft outcomes for infants and small children: a single center and UNOS analysis. *United Network for Organ Sharing. Transplantation* 2000; 70 (2): 1728–36.
19. Smith JM, Ho PL, McDonald RA. Renal Transplant Outcomes in Adolescents: a Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002; 6 (6): 493–9.
20. Baum MA, Ho M, Stablein D, Alexander SR. Outcome of Renal Transplantation in Adolescents With Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Pediatr Transplant* 2002; 6 (6): 488–92.
21. Harmon WE, Alexander SR, Tejani A, et al. The Effect of Donor Age on Graft Survival in Pediatric Cadaver Renal Transplant Recipients – a Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 1992; 54 (2): 232–7.
22. Bresnahan BA, McBride MA, Cheriakh WS, et al. Risk factors for renal allograft survival from pediatric cadaver donors: an analysis of united network for organ sharing data. *Transplantation* 2001; 72: 256–61.
23. Sarwal MM, Cecka JM, Millan MT, et al. Adult-Size Kidneys Without Acute Tubular Necrosis Provide Exceedingly Superior Long-Term Graft Outcomes for Infants and Small Children: a Single Center and UNOS Analysis. *United Network for Organ Sharing. Transplantation* 2000; 70 (12): 1728–36.
24. Terasaki PI, Gjertson DW, Cecka JM, et al. Significance of donor age effect on kidney transplantation. *Clin Transplant* 1997; 11: 366–72.
25. Kovač D. Čakalna lista in dodelitev kadavrske ledvice. In: Kandus A, Jadranka Buturovič Ponikvar J, Bren A, eds. *Transplantacija 2003*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana; 2003. 112–21.
26. Singer J, Gritsch HA, Rosenthal JT. The Transplant Operation and Its Surgical Complications. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 193–211.
27. Kmetec A. Kirurgija transplantacije ledvic. In: Kandus A, Jadranka Buturovič Ponikvar J, Bren A, eds. *Transplantacija 2003*. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Klinični center Ljubljana; 2003. p. 112–21.
28. Papalois VE, Najarian JS. Surgical Techniques and Management. In: Tejani AH, Harmon WE, Fine RN, eds. *Pediatric Solid Organ Transplantation*. 1st ed. Munksgaard: Blackwell Publishing; 2000. 176–85.
29. Salvatierra O, Singh T, Shifrin R, et al. Successful transplantation of adult-sized kidneys into infants requires maintenance of high aortic blood flow. *Transplantation* 1998; 66 (7): 819–23.
30. Salvatierra O, Sarwal M. Renal perfusion in infant recipients of adult-sized kidneys is a critical risk factor. *Transplantation* 2000; 70 (3): 412–3.
31. McDonald RA, Smith JM, Stablein D, et al. Pretransplant Peritoneal Dialysis and Graft Thrombosis Following Pediatric Kidney Transplantation: a NAPRTCS Report. *Pediatr Transplant* 2003; 7 (3): 204–8.
32. Kenda RB, Kenig A, Novljan G, et al. Cyclic Voiding Urosonography for Detecting Vesicoureteric Reflux in Renal Transplant Recipients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2001; 16 (11): 2229–31.
33. Kmetec A, Bren A, F., Kandus A, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Voiding Cystography As a Screening Examination for Vesicoureteral Reflux in the Follow-Up of Renal Transplant Recipients: a New Approach. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (1): 120–3.
34. El Sabrout R, Weiss R, Butt F, et al. Rejection-Free Protocol Using Sirolimus-Tacrolimus Combination for Pediatric Renal Transplant Recipients. *Transplant. Proc.* 2002; 34 (5): 1942–3.

35. Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA. Current Immunosuppressive Agents in Pediatric Renal Transplantation: Efficacy, Side-Effects and Utilization. *Pediatr. Transplant.* 2005; 8 (5): 445–53.
36. Streit F, Christians U, Schiebel HM, et al. Sensitive and specific quantification of sirolimus and its metabolites in blood of kidney graft recipients by HPLC/electrospray-mass spectrometry. *Clin Chem* 1996; 42: 1417–25.
37. McAlister VC. A clinical pharmacokinetic study of tacrolimus and sirolimus combination immunosuppression comparing simultaneous to separated administration. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 346–50.
38. Kuypers DR, Neumayer HH, Fritsche L, et al. Lacidipine Study Group. Calcium Channel Blockade and Preservation of Renal Graft Function in Cyclosporine-Treated Recipients: a Prospective Randomized Placebo-Controlled 2-Year Study. *Transplantation* 2004; 78 (8): 1204–11.
39. Vester U, Kranzl B, Nadalin S, et al. Sirolimus Rescue of Renal Failure in Children After Combined Liver-Kidney Transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005; Online First.
40. Danovitch GM. Immunosuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation. In: Danovitch GM, ed. *Handbook of Kidney Transplantation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. p. 414–50.
41. Buturovic Ponikvar J, Novljan G, Ponikvar R. Cosmetic Side Effects of Immunosuppressive Therapy in Children and Adolescents With Renal Grafts. *Transplant Proc* 2002; 34 (7): 3009–11.
42. Ferraresso M, Ghio L, Edefonti A, et al. Conversion From Cyclosporine to Tacrolimus in Pediatric Kidney Transplant Recipients. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (8): 664–7.
43. Seikaly M, Ho PL, Emmett L, et al. The 12th Annual Report of the Nord American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study: renal transplantation from 1987 through 1998. *Pediatr Transplant* 2001; 5 (3): 215–31.
44. Sayegh MH, Perico N, Remuzzi G. Transplantation Tolerance. A Complex Scenario Awaiting Clinical Applicability. In: Ronco C, Chiaramonte S, Remuzzi G, eds. *Kidney Transplantation: Strategies to Prevent Organ Rejection*. Basel: Karger; 2005. p. 95–104.
45. Schaefer F, Mehls O. Growth failure in chronic renal disorders. In: Kelnar CJ, Savage MO, Stirling HF, et al, eds. *Growth disorders*. London: Chapman&Hall; 2005. p. 387–408.
46. Fine RN, Stablein D. Long-Term Use of Recombinant Human Growth Hormone in Pediatric Allograft Recipients: a Report of the NAPRTCS Transplant Registry. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20 (3): 404–8.
47. Fine RN, Ho M, Tejani A. The Contribution of Renal Transplantation to Final Adult Height: a Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Nephrol.* 2001; 16 (12): 951–6.
48. Qvist E, Martinen E, Ronnholm K, et al. Growth After Renal Transplantation in Infancy or Early Childhood. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (6): 438–43.
49. Tonshoff B, Hocker B, and Weber LT. Steroid Withdrawal in Pediatric and Adult Renal Transplant Recipients. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20 (3): 409–17.
50. Ellis, D. Growth and Renal Function After Steroid-Free Tacrolimus-Based Immunosuppression in Children With Renal Transplants. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (7): 689–94.
51. Sarwal, MM, Yorgin, PD, Alexander S, et al. Promising Early Outcomes With a Novel, Complete Steroid Avoidance Immunosuppression Protocol in Pediatric Renal Transplantation. *Transplantation* 2001; 72 (1): 13–21.
52. Vidhun JR, Sarwal MM. Corticosteroid Avoidance in Pediatric Renal Transplantation. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (3): 418–26.
53. Guest G, Berard E, Crosnier H, et al. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1998; 12 (6): 437–46.
54. Bunchman, T.E. Compliance in Pediatric Transplant. *Pediatr Transplant.* 2000; 4 (3): 165–9.
55. Dharnidharka VR, Stablein DM., Harmon WE. Post-Transplant Infections Now Exceed Acute Rejection As Cause for Hospitalization: a Report of the NAPRTCS. *Am J Transplant.* 2004; 4 (3): 384–9.
56. Pahari A, Rees L. BK Virus – Associated Renal Problems – Clinical Implications. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (8): 743–8.
57. Morel P, Almond PS, Matas AJ, et al. Long-Term Quality of Life After Kidney Transplantation in Childhood. *Transplantation* 1991; 52 (1): 47–53.
58. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak, MJ. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112–9.
59. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced Coronary and Carotid Arteriopathy in Young Adults With Childhood-Onset Chronic Renal Failure. *Circulation* 2002; 106 (1): 100–5.
60. Groothoff JW, Lilien MR, van de Kar, et al. Cardiovascular Disease As a Late Complication of End-Stage Renal Disease in Children. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20 (3): 374–9.
61. Groothoff JW, Cransberg K, Offringa, M, et al. Long-Term Follow-Up of Renal Transplantation in Children: a Dutch Cohort Study. *Transplantation* 2004; 78 (3): 453–60.
62. Lederer SR, Schiff H. Ultrapure Dialysis Fluid Lowers the Cardiovascular Morbidity in Patients on Maintenance Hemodialysis by Reducing Continuous Microinflammation. *Nephron* 2002; 91 (3): 452–5.
63. Fischbach M, Edefonti S, Schroeder C, et al. Hemodialysis in children: general practice guidelines. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (8): 1054–66.
64. Querfeld U. The Therapeutic Potential of Novel Phosphate Binders. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20 (3): 389–92.

65. Drueke TB. Treatment of Secondary Hyperparathyroidism of Dialysis Patients With Calcimimetics As a Valuable Addition to Established Therapeutic Means. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (3): 399–403.
66. Block GA, Port FK. Reevaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialyzed patients. Recommending for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (6): 1226–37.
67. Lee HM., Mendez-Picon G, Posner MP. The Status of Rehabilitation, Morbidity, and Mortality of Long-Term Survivors of Pediatric Kidney Transplants. *Transplant Proc.* 1989; 21 (1 Pt 2): 1989–91.
68. Potter DE, Najarian J, Belzer, F, et al. Long-Term Results of Renal Transplantation in Children. *Kidney Int.* 1991; 40 (4): 752–6.
69. Ehrich JH, Rizzoni G, Broyer M, et al. Rehabilitation of Young Adults During Renal Replacement Therapy in Europe. 2. Schooling, Employment, and Social Situation. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (7): 579–86.
70. Broyer M, Le Bihan C, Charbit M, et al. Long-Term Social Outcome of Children After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2004; 77 (7): 1033–7.
71. Groothoff JW, Grootenhuys M, Dommerholt A, et al. Impaired Cognition and Schooling in Adults With End Stage Renal Disease Since Childhood. *Arch Dis Child* 2002; 87 (5): 380–5.
72. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, et al. A. Pregnancy Outcome Post Renal Transplantation. *Teratology* 2002; 65 (1): 5–9.

Prispelo 25. 3. 2005