



Acta

Medica

Croatica



Vol. 76 2022.  
Broj 1  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 76 (1)  
1-84 (2022)  
ISSN 1330-0164

**ACTA MEDICA CROATICA**  
GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
**Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia**

*Urednik – Editor-in-Chief*

**PETAR KES**

*Pomoćnik urednika – Editorial Assistant*

**ILIJA KUZMAN**

*Tajnik – Secretary*

**NIKOLA JANKOVIĆ**

*Tehnička urednica – Technical Editor*

**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

*Urednički odbor – Section Editors*

**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Josip Čulig, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Jasminka Peršec, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince, Lada Zibar**

*Predsjednica Uredničkog savjeta – Chief Council*

**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Počasna urednica – Honorary Editor*

**NASTJA KUČIŠEC TEPEŠ**

*Urednički savjet – Editorial Council*

**Mladen Belicza (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Antun Tucak (Osijek), Ivan Urlić (Split), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), Željko Zupančić (Zagreb)**

*Lektor – Language Editor*

**Antonija Redovniković**

*Omotna stranica – Cover designed*

**Ivan Picelj**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*

**ACTA MEDICA CROATICA**

**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**

**Praška 2/III, p.p. 27, 10000 Zagreb, Hrvatska**

**Tel/fax: +385 99 535 916; E-mail: actamedicacroatica@amzh.hr; Web: www.amzh.hr**

Časopis se tiska četiri puta godišnje. Prigodno se mogu publicirati tematski brojevi i suplementi.

The Journal is published four times a year. Special issues (supplements) can be published occasionally.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata za časopis iznosi 500 kn, a uplaćuje se na račun

IBAN: HR542360001101481831 pri Zagrebačkoj banci, Zadarska 77, 10000 Zagreb.

Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription outside Croatia is US \$150 to be paid to our bank account Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagrebačka banka, Zadarska 77, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT: Zagreb Croatia ZBAHR2X IBAN: HR542360001101481831 (for Acta Medica Croatica).

*Tisak – Print:*

**Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia**

*Tiska se u 300 primjeraka - Printed in 300 copies*

*Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije RH.  
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia*

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 76 Br. 1 • Str. 1-84 • Zagreb, ožujak 2022.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

*SCOPUS*

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Toxline*

*EBSCO*





## HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE ODRASLIH OSOBA S DEBLJINOM

DAVOR ŠTIMAC<sup>1</sup>, SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ<sup>2</sup>, MAJA BARETIĆ<sup>3</sup>, MIROSLAV BEKAVAC BEŠLIN<sup>4</sup>, ANDREJ BELANČIĆ<sup>5</sup>, ŽELJKA CRNČEVIĆ ORLIĆ<sup>6</sup>, VELJKO ĐORĐEVIĆ<sup>7</sup>, DARKO MARČINKO<sup>8</sup>, DAVOR MILIČIĆ<sup>9</sup>, GORANA MIROŠEVIĆ<sup>10</sup>, SANJA MUSIĆ MILANOVIĆ<sup>11</sup>, DINKA PAVIČIĆ BALDANI<sup>12</sup>, ALESSANDRA POKRAJAC BULIAN<sup>13</sup>, SANJIN RAČKI<sup>14</sup>, DARIO RAHELIĆ<sup>15</sup>, ŽELJKO REINER<sup>16</sup>, ALEN RUŽIĆ<sup>17</sup>, MIROSLAV SAMARŽIJA<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka / Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>2</sup>Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka / Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>3</sup>Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb / Referalni centar za liječenje debljine Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske / Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; <sup>4</sup>Opća bolnica Varaždin, Varaždin; <sup>5</sup>Odjel za kliničku farmakologiju, Klinički bolnički centar Rijeka / Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>6</sup>Specijalna bolnica Medico / Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>7</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; <sup>8</sup>Klinika za psihijatriju i psihološku medicinu, Klinički bolnički centar Zagreb / Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; <sup>9</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Zagreb / Medicinski fakultet, Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; <sup>10</sup>Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice” / Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; <sup>11</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za promicanje zdravlja, Zagreb / Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu / Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“; Zagreb; <sup>12</sup>Odjel za metode pomognute oplodnje, Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb / Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; <sup>13</sup>Odsjek za psihologiju, Filozofski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>14</sup>Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka / Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>15</sup>Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur / Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište / Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek; <sup>16</sup>Zavod za bolesti metabolizma, Odjel za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb; <sup>17</sup>Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Rijeka / Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka; <sup>18</sup>Klinika za plućne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb / Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Debljina ili pretilost je kronična metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu. Iako većinu ljudi zabrinjava uglavnom zbog estetskih razloga, debljina je ponajprije zdravstveni problem jer je povezana s nizom bolesti i kraćim životnim vijekom. Recentno je debljina stavljena u fokus i zbog pandemije bolesti COVID-19 gdje se utvrdilo kako osobe s debljinom, oboljele od bolesti COVID-19, imaju povećan rizik od hospitalizacije i smrti. U kliničkoj praksi debljina se procjenjuje indeksom tjelesne mase (ITM), a za dodatnu procjenu nakupljanja visceralnog masnog tkiva, koje predstavlja veći rizik od metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti koristi se mjera opsega struka (OS). U regulaciju energetske ravnoteže i zaliha masti uključene su složene interakcije između bioloških, bihevioralnih, socijalnih i okolišnih čimbenika. Ciljevi kontrole tjelesne mase naglašavaju važnost realističnog pristupa mršavljenju kako bi se postiglo smanjenje zdravstvenih rizika, a uključuju promicanje gubitka tjelesne mase, održavanje postignute niže tjelesne mase i prevenciju ponovnog debljanja. Kontrola komorbiditeta povezanih s debljinom i poboljšanje kvalitete života osoba koje žive s preuhranjenošću ili debljinom bitan su aspekt liječenja. Liječenje debljine u prvom redu podrazumijeva promjenu načina života i trajno prihvaćanje zdravih navika. Smanjenje prekomjerne tjelesne mase, kao i njeno kasnije održavanje, temelji se

na kombinaciji prehrane s energetsom vrijednošću za 500 kcal manjom od dnevnih energetskih potreba i redovitoj tjelesnoj aktivnosti. Bihevioralno-kognitivni pristup usmjeren je na prevladavanje psiholoških prepreka za usvajanje i primjenu učinkovitih ponašanja u kontroli tjelesne mase. Farmakoterapija za smanjenje tjelesne mase indicirana je kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti u odraslih osoba s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, ali i u osoba s preuhranjenošću s ITM-om  $\geq 27$  do  $<30$  kg/m<sup>2</sup> uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom masom. Kirurško liječenje indicirano je kod osoba s ITM  $>35$  kg/m<sup>2</sup> s komorbiditetima ili ITM  $>40$  kg/m<sup>2</sup> s komorbiditetima ili bez njih. Barijatrijska kirurgija najučinkovitija je metoda liječenja osoba s morbidnom debljinom i njom se može postići dugoročni gubitak tjelesne mase. Ove smjernice mogu se jednostavno primijeniti u svakodnevnom radu, a cilj je prepoznavanje i adekvatno liječenje osoba s preuhranjenošću i debljinom od svakog liječnika s naglaskom na primjerenu komunikaciju, motivacijski razgovor i edukaciju.

**Ključne riječi:** debljina, liječenje, smjernice

**Adresa za dopisivanje:** Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.  
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinika za internu medicinu  
Klinički bolnički centar Rijeka  
Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci  
Krešimirova 42  
51000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: sanja.klobucar@uniri.hr

## UVOD

### Epidemiologija

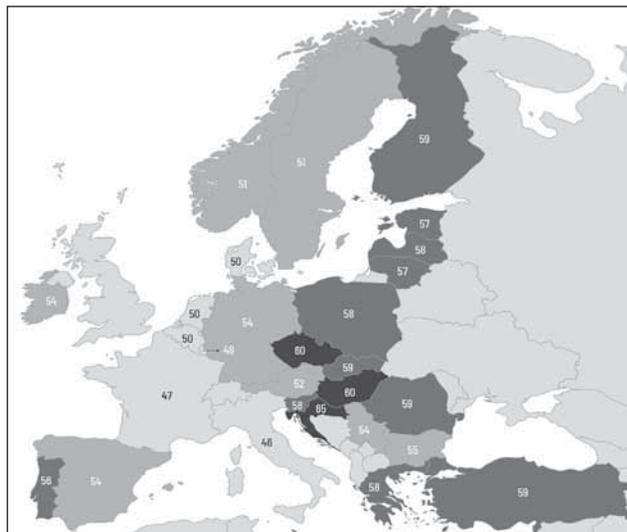
Debljina ili pretilost je kronična metabolička bolest (MKB-E66) koja je dosegla razmjere epidemije. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila je debljinu najvećim, globalnim, kroničnim zdravstvenim problemom u odraslih koji se sve više pretvara u ozbiljniji problem od pothranjenosti.

Suvremeni način života s dominantno sjedilačkim aktivnostima te široka dostupnost rafinirane hrane s visokim udjelom masti i jednostavnih ugljikohidrata najviše utječe na razvoj navedenih epidemioloških pokazatelja. Debljina je postala jedan od vodećih uzroka invaliditeta i smrti, koji pogađa ne samo odrasle, već i djecu i adolescente širom svijeta (1).

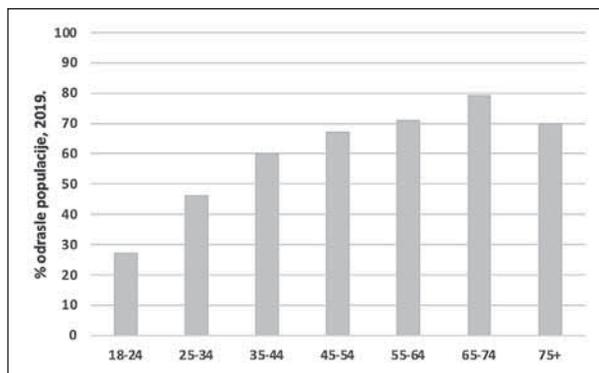
Prema navodu Eurostata Republika Hrvatska od svih zemalja europske unije ima najveću prevalenciju osoba s preuhranjenošću ili debljinom (sl. 1).

Samo 34 % odraslih koji su u Hrvatskoj živjeli 2019. godine imalo je normalnu tjelesnu masu, dok su gotovo dvije trećine (65 %) imale prekomjernu tjelesnu masu. Udio osoba s debljinom iznosio je 23 %, a s preuhranjenošću 42 %. Pothranjenih osoba bilo je 1 % (2).

Ako izuzmemo one starije od 75 godina, udio osoba s preuhranjenošću ili debljinom rastao je s dobi. Najniži je zabilježen među odraslima između 18. i 24. godine (27 %), a najviši među onima u dobi od 65. do 74. godine (79%) (sl. 2). Slično je i kada gledamo samo udio onih s debljinom u istim dobnim skupinama (6 %, odnosno 29 %).



Sl. 1. Udio odraslih osoba s preuhranjenošću ili debljinom u Europskoj uniji. Prilagođeno prema: Eurostat, 2019.



Sl. 2. Udio odraslih osoba s prehranjenošću ili debljinom u Republici Hrvatskoj po dobnim skupinama. Prilagođeno prema: Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2019. European Health Interview survey (EHIS). Osnovni pokazatelji. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo, 2021. (2)

### Indeks tjelesne mase (ITM)

Iako postoje točnije metode procjene prekomjerne tjelesne masti, najzastupljenija je metoda izračuna indeksa tjelesne mase (ITM) koja dobro korelira s količinom masnog tkiva.

Izračunava se na način da se tjelesna masa pojedinca u kilogramima podijeli s tjelesnom visinom u metrima na kvadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Dobivene vrijednosti mogu se kategorizirati kao: pothranjenost ( $<18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), normalna tjelesna masa ( $18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), prehranjenošću ( $25,0\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) i debljina ili pretilost ( $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) koja se može podijeliti u tri stupnja:  $30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  debljina prvog stupnja,  $35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  drugog, a iznad  $40 \text{ kg}/\text{m}^2$  debljina trećeg stupnja (tablica 1) (1,3).

Tablica 1. ITM kategorizacija uhranjenosti (WHO, 1997)

Kategorije	ITM, $\text{kg}/\text{m}^2$
Pothranjenost	$<18,5$
Normalna tjelesna masa	$18,5\text{-}24,9$
Prehranjenošću	$25,0\text{-}29,9$
Debljina 1. stupnja	$30,0\text{-}34,9$
Debljina 2. stupnja	$35,0\text{-}39,9$
Debljina 3. stupnja	$\geq 40$

### Opseg struka

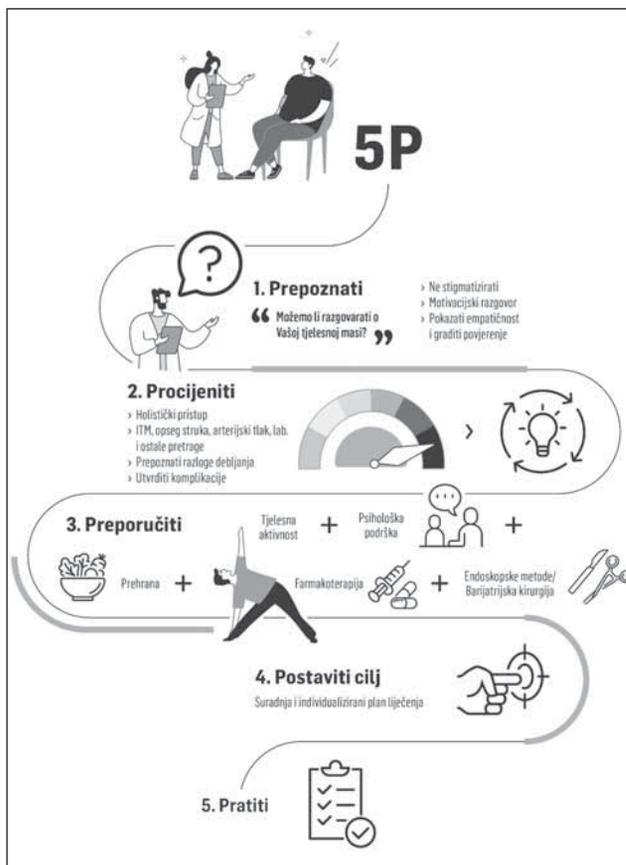
Za dodatnu procjenu tipa prehranjenošću u kliničkoj praksi koristi se mjera opsega struka. Konsenzus Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) definirao je središnju pretilost (visceralna, androidna, oblika jabuke ili debljina gornjeg dijela tijela) kad postoji opseg struka  $\geq 94 \text{ cm}$  kod muškaraca i  $\geq 80 \text{ cm}$  kod žena (1,4).

Nakupljanje visceralnog masnog tkiva povezano je s većim rizikom od metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti (1,3,5). Smatra se da su masne nakupine smještene između pojedinih visceralnih organa u trbušnoj šupljini metabolički aktivnije i značajno su veća opasnost za ukupno zdravlje od potkožnih nakupina. Visceralni adipociti luče različite čimbenike, upalne citokine i adipokine koji imaju važnu ulogu u patogenezi inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma.

Metabolički sindrom je kombinacija visceralne debljine, arterijske hipertenzije, dislipidemije i poremećaja metabolizma glukoze. Koncept inzulinske rezistencije je okvir za razumijevanje združenosti visceralne pretilosti s drugim glavnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika.

### PRISTUP OSOBI S PREHRANJENOŠĆU ILI DEBLJINOM

Postoji pet koraka koje svaki liječnik može koristiti u liječenju osoba s prekomjernom tjelesnom masom. Svaki je korak naveden u nastavku s istaknutim relevantnim preporukama (sl. 3).



Sl. 3. 5P pristup osobi s prehranjenošću ili debljinom. Prilagođeno prema: Obesity in adults: a clinical practice guideline (6)

1. **PREPOZNATI:** Prepoznavanje debljine kao kronične bolesti (liječnici i drugi zdravstveni radnici). Osobi s preuhranjenošću ili debljinom pristupiti na motivirajući način postavljajući primjerena pitanja i pažljivo slušati odgovore kako bi se ostvario suradnički odnos i adekvatna pomoć u liječenju.

2. **PROCIJENITI:** Procjena stanja osobe s preuhranjenošću ili debljinom korištenjem odgovarajućih mjerenja i utvrđivanjem temeljnih uzroka, komplikacija i prepreka za liječenje.

3. **PREPORUČITI:** Preporuke za mogućnosti liječenja uključuju savjete o promjeni načina života, prehrani, tjelesnoj aktivnosti te adekvatnoj psihološkoj, farmakološkoj i kirurškoj terapiji.

4. **POSTAVITI CILJ:** Postavljanje realnih ciljeva i individualiziranog plana liječenja.

5. **PRATITI:** Praćenje i kontinuirana procjena osoba s preuhranjenošću ili debljinom od liječnika ili drugih zdravstvenih radnika.

## 1. PREPOZNATI

Debljinu treba prepoznati i liječiti kao kroničnu bolest uzrokovanu prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva s povećanim rizikom od prerane pojavnosti morbiditeta i smrtnosti. Kao kompleksna kronična bolest ne prezentira se na isti način kod svih osoba i zahtijeva individualizirano liječenje i dugoročnu podršku (6-11).

Ne treba misliti kako su sve osobe s preuhranjenošću ili debljinom spremne započeti liječenje. Zdravstveni djelatnici trebaju potaknuti motivirajući razgovor o prekomjernoj tjelesnoj masi ili debljini i tek kad je osoba spremna, započeti razgovor o liječenju. Način na koji liječnik komunicira ključan je za postizanje dobrog ishoda liječenja (6,12,13).

### Izbjeći stigmatizaciju

Klinička ispitivanja pokazala su kako se stigmatizacija događa u različitim okruženjima: na radnim mjestima, u javnosti, u medijima, unutar obitelji, s prijateljima, ali i na mjestima gdje se to najmanje očekuje kao što je zdravstveni sustav (14-16). Zbog toga se mnogi osjećaju odbačeno i izbjegavaju daljnje konzultacije i liječenje (14-17).

Posljedice stigmatizacije su štetne: poremećaji prehrane i izbjegavanje tjelesne aktivnosti dovode do dodatnog povećanja tjelesne mase i većeg rizika za pojavu ozbiljnih psiholoških poremećaja, uključujući depre-

siju, suicidalne misli, a u najgorim slučajevima čak i samoubojstvo (14-17).

Kako bi se uklonila stigmatizacija i diskriminacija u zdravstvenom sustavu i zdravstveni djelatnici trebaju biti svjesni vlastitih stavova i odnosa prema osobama s debljinom (6,18).

### Motivacijski razgovor

Motivacija je ključna za uspjeh liječenja debljine. Motivacijski razgovor je vrlo učinkovita neosuđujuća komunikacijska tehnika sa suradničkim pristupom koji omogućava jačanje motivacije i poticanje promjena životnih navika (14,19-21). U komunikaciji s osobom potrebno je koristiti terminologiju koja postavlja osobu, a ne dijagnozu na prvo mjesto čime se izbjegava etiketiranje i definiranje individua prema tjelesnoj masi. Preporučuje se ne koristiti „debeli osoba“, nego „osoba s debljinom/pretilošću“.

Cilj je razviti ugodnu i toplu atmosferu temeljenu na međusobnom povjerenju kako bi se osoba osjećala opušteno i ugodno te izgraditi snažno terapijsko savezništvo. Primjeri pitanja za povećanje motivacije navedeni su u tablici 2 (14).

Tablica 2. Korisna pitanja za povećanje motivacije

Možemo li razgovarati o Vašoj tjelesnoj masi?
Što mislite o svojoj tjelesnoj masi u ovom trenutku?
Koliko Vam je važno promijeniti svoje ponašanje?
Koliko ste sigurni da možete napraviti promjenu u svom načinu života?
Postoje li trenutno stresni događaji u Vašem životu koji bi mogli biti prepreka promjenama?
Ako odlučite promijeniti svoj način života, što ćete promijeniti?
Koje bi bile dvije ili tri pozitivne posljedice ako odlučite promijeniti svoj način života?
Ako se odlučite za promjenu, kako ćete to učiniti?
Kako Vam je naš razgovor pomogao da nastavite dalje?
Kako vidite nastavak?
Što Vama znači "pravilna prehrana"?
Osjećate li glad i sitost?
Jedete li iz dosade, kad ste pod stresom ili tužni?
Koje doba dana Vam najviše odgovara za tjelesnu aktivnost?
Koliko je za Vas važna tjelesna aktivnost?
U kakvoj tjelesnoj aktivnosti sad uživate ili ste uživali u prošlosti?
Koji su realni ciljevi koje biste mogli postaviti u vezi s Vašom tjelesnom masom?
S kakvim biste promjenama bili spremni započeti?
Kakvu biste pomoć trebali za ispunjenje Vaših ciljeva?

## 2. PROCIJENITI

Pristup osobama s preuhranjenošću ili debljinom trebao bi biti holistički, usmjeren na osobu, a ne samo na tjelesnu masu, kako bismo mogli rješavati temeljne uzroke debljanja, modificirati životni stil, izbjeći stigmatizaciju i pretjerano pojednostavljeni narativ.

Temeljni uzroci debljine uključuju biološke čimbenike kao što su genetika, epigenetika, neurohormonski mehanizmi, kronične bolesti, obesogeni lijekovi, sociokulturne prakse i uvjerenja, društvene definicije zdravlja, okruženje, individualna životna iskustva poput nepovoljnih iskustava iz djetinjstva i psihološki čimbenici kao što su raspoloženje, anksioznost, poremećaj prejedanja, poremećaj nedostatka pažnje, hiperaktivnost, vlastita vrijednost i identitet (tablica 3) (6,12).

Preporuča se ispitivanje sveobuhvatne anamneze za identifikaciju tih temeljnih uzroka povećanja tjelesne mase, kao i fizičkih, mentalnih i psihosocijalnih prepreka. Na temelju kliničke prosudbe potrebno je uz fizikalni pregled izmjeriti arterijski tlak, napraviti laboratorijske pretrage, dijagnostičke slikovne prikaze i prema potrebi druge pretrage.

Tablica 3. Pregled glavnih etioloških čimbenika, endogenih i egzogenih, koji se mogu pratiti ispitivanjem anamneze (prilagođeno prema ref. 14)

Endogeni čimbenici	Egzogeni čimbenici
Genetska predispozicija	Okoliš
Epigenetika	Zanimanje
Obiteljski profil	Životni stil
Fiziološki čimbenici (npr. trudnoća)	Unos energije (hrana i piće)
Endokrinološke abnormalnosti	Prehrambena ponašanja (npr. brzina jedenja, uгода tijekom jela)
Drugo	Značajno smanjenje tjelesne aktivnosti; neaktivnost; prestanak pušenja; kratko vrijeme spavanja; nesanica; hipersomnija; kronični stres; poremećaji prehrane (prejedanje, sindrom noćnog jedenja, bulimija, ozbiljne restrikcije); psihosocijalni čimbenici; depresija, anksioznost, psihoza; negativna slika o tijelu, nisko samopoštovanje i samopouzdanje; lijekovi; drugo

### VISINA, TJELESNA MASA, ITM I OPSEG STRUKA

U rutinski fizikalni pregled za sve odrasle osobe treba uključiti mjerenje visine, tjelesne mase i opsega struka te izračunati ITM. Mjerenje tjelesne mase izvodi se u odvojenoj prostoriji, izvan vidokruga ostalih ljudi kako bi se izbjegao bilo kakav osjećaj srama. Mjeri se u prikladnoj, laganoj odjeći. Visina se mjeri bez obuće.

Iz dvije gore navedene varijable izračunava se ITM ( $\text{kg/m}^2$ ) (14). Iako ITM ima svoja ograničenja, danas je najzastupljenija metoda koja dobro korelira s količinom masnog tkiva (6).

Opseg struka je razumno dobar pokazatelj abdominalne masti i koristan prediktor kardiometaboličkih bolesti. Mjeri se u horizontalnoj ravnini na pola puta između gornjeg ilijačnog grebena i donjeg ruba posljednjeg rebra pomoću mjerne trake postavljene vodoravno oko trbuha bez stiskanja kože (5,14,22-25).

Kod osoba s ITM između 25 i  $34,9 \text{ kg/m}^2$  opseg struka treba redovito mjeriti kako bi se identificirale osobe s povećanim visceralnim masnim tkivom i zdravstvenim rizicima povezanim s debljinom (6,26). Granične vrijednosti koje ukazuju na veće kardiometaboličke rizike su  $\geq 94 \text{ cm}$  kod muškaraca i  $\geq 80 \text{ cm}$  kod žena (1,4).

Također, anatomska raspodjela masnog tkiva je vrlo važna: ginoidni tip osoba (nizak omjer struka i bokova: ženski  $< 0,8$ ; muški  $< 0,9$ ) je zaštićen od kardiometaboličke bolesti potkožnim masnim tkivom u glutealnoj regiji, dok u androidnog tipa osoba visceralne masti potiču kardiometaboličke bolesti (5,14,24-28).

### Arterijski tlak

Arterijski tlak se mjeri nakon otprilike 10 minuta odmora u sjedećem položaju (u čekaonici ili drugdje). Mjerenje arterijskog tlaka izvodi se pomoću prikladne manžete (ako je potrebno XXL veličine) prilagođene opsegu nadlaktice osobe.

### Laboratorijske i ostale pretrage

Laboratorijske pretrage daju objektivnu procjenu te nadopunjuju anamnestičke podatke i kliničku procjenu (1,14,22,29,30). Najčešće pretrage koje se koriste u obradi debljine navedene su u nastavku. U osnovnu paletu laboratorijskih pretraga ubrajaju se prve četiri:

1. Glukoza u plazmi natašte
2. Lipidni profil (ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliceridi, te Lp(a) kojeg je dovoljno odrediti jednom u životu)
3. Funkcija jetre (AST, ALT, GGT, ALP), s pretragom jetre (UZV i FibroScan)
4. Funkcija bubrega (kreatinin, albuminurija)
5. Biokemijski pokazatelji upale (CRP)
6. Mokraćna kiselina u krvi u slučaju gihta
7. Funkcija štitnjače (TSH)
8. Kardiološki pregled, procjena kardiovaskularnog rizika prema tablicama SCORE ili SCORE-2, pri sumnji na hipertenzivno srce ili oštećenje miokarda: biomarkeri: NTproBNP i visokoosjetljivi troponin T ili I, a prema potrebi ehokardiografija, ergometrija, holter, koronarografija i ostala specijalistička obrada (31).

9. Ispitivanje opstruktivne apneje u snu, ako je indicirano
10. Endokrinološka ispitivanja, ako su klinički indicirana

### Komplikacije

Zbog povećane tjelesne mase nastaju brojne kliničke komplikacije koje smanjuju kvalitetu života, radnu sposobnost i životni vijek oboljelih. Različite komplikacije povezane s debljinom prikazane su u tablici 4 (1).

Tablica 4. Komplikacije povezane s debljinom

<p><b>I. Metaboličke komplikacije</b></p> <p><b>Šećerna bolest tipa 2</b></p> <p>Inzulinska rezistencija</p> <p>Dislipidemija</p> <p>Metabolički sindrom</p> <p>Hiperuricemija</p> <p>Giht</p> <p>Upala</p>
<p><b>II. Kardiovaskularni poremećaji</b></p> <p>Hipertenzija</p> <p>Ateroskleroza</p> <p>Koronarna bolest srca i infarkt miokarda</p> <p>Cerebrovaskularna bolest i ishemijski moždani udar</p> <p>Zatajivanje srca</p> <p>Venska tromboembolija</p>
<p><b>III. Respiratorne bolesti</b></p> <p>Astma</p> <p>Hipoksemija</p> <p>Opstruktivna apneja u snu</p> <p>Hipoventilacija</p>
<p><b>IV. Sijela zloćudne bolesti</b></p> <p>Jednjak, tanko crijevo, debelo crijevo, rektum, jetra, žučni mjehur, gušterača, bubreg, leukemija, multipli mijelom i limfom</p> <p>Kod žena: endometrijski, vrat maternice, jajnik, dojka nakon menopauze</p> <p>Kod muškaraca: prostata</p>
<p><b>V. Bolesti lokomotornog sustava</b></p> <p>Osteoartritis (koljena, kuka)</p> <p>Križobolja</p>
<p><b>VI. Gastrointestinalni i hepatobilijarni poremećaji</b></p> <p>Žučni kamenci</p> <p>Nealkoholna masna bolest jetre</p> <p>Nealkoholni steatohepatitis</p> <p>Gastroezofagealni refluks</p> <p>Hernija</p>
<p><b>VII. Genitourinarni sustav /reproduktivno zdravlje</b></p> <p>Urinarna inkontinencija</p> <p>Nepravilnosti menstrualnog ciklusa</p> <p>Neploidnost</p> <p>Hirzutizam</p> <p>Sindrom policističnih jajnika</p> <p>Spontani pobačaji</p> <p>Gestacijski dijabetes</p> <p>Hipertenzija u trudnoći</p> <p>Preeklampsija</p> <p>Fetalna makrosomija</p> <p>Fetalni distres</p> <p>Fetalne malformacije</p> <p>Distopija i primarni carski rez</p>

### VIII. Psihološke i socijalne posljedice

Nisko samopoštovanje  
 Anksioznost i depresija  
 Stigmatizacija  
 Diskriminacija pri zapošljavanju, odabiru fakulteta, zaradi na poslu itd.  
 Poremećaji prehrane (poremećaj prejedanja, sindrom noćnog jedenja)  
 Negativna slika tijela

### IX. Razno

Idiopatska intrakranijska hipertenzija  
 Albuminurija  
 Glomerulopatija povezana s debljinom  
 Nefrotski sindrom  
 Infekcije kože  
 Limfedem  
 Komplikacije pri anesteziji  
 Parodontne bolesti

### 3. PREPORUČITI

Osobama s preuhranjenošću i debljinom treba preporučiti individualizirani plan liječenja koji se odnosi na njihove uzroke debljine i koji pruža podršku promjeni ponašanja, prehrambenih navika, tjelesnoj aktivnosti kao i adekvatnu psihološku, farmakoterapijsku i kiruršku terapiju (6).

Količina gubitka tjelesne mase znatno se razlikuje među pojedincima, ovisno o biološkim i psihosocijalnim čimbenicima, a ne samo o individualnom naporu. Postizanje maksimalnog gubitka tjelesne mase u najkraćem mogućem roku nije ključ uspješnog liječenja. Za postizanje značajne zdravstvene koristi i smanjenja komorbiditeta sugerira se 5-10 % gubitka tjelesne mase. Smanjenje opsega struka treba smatrati još važnijim od samog gubitka tjelesne mase, jer je povezano sa smanjenjem visceralne masti i kardiometaboličkih rizika (14). Međutim, održavanje smanjene tjelesne mase može biti dugoročno problematično zbog kompenzacijskih mehanizama koji potiču pozitivan unos kalorija povećanjem gladi i na kraju uzrokujući ponovno debljanje (6,33,34). Zbog toga je prehranu i tjelesnu aktivnost često potrebno kombinirati s drugim terapijama (psihološkim, farmakološkim, kirurškim), kako bi postigli ishode povezane sa zdravljem ili tjelesnom masom pojedinca (6,34,35).

Gubitak tjelesne mase i održavanje smanjene tjelesne mase zahtijevaju dugoročno smanjenje unosa kalorija (6). Sve osobe, bez obzira na veličinu ili sastav tijela, imaju korist od usvajanja navika zdrave i uravnotežene prehrane uz redovitu tjelesnu aktivnost. Vodič za odluku o inicijalnoj terapijskoj opciji prikazan je u tablici 5 (14,36).

Tablica 5. Vodič za odluku o inicijalnoj terapijskoj opciji

ITM, kg/m <sup>2</sup>	Opseg struka, cm		Komorbiditeti
	muškarci < 94 cm žene < 80 cm	muškarci ≥ 94 cm žene ≥ 80 cm	
25,0–29,9	N	N	N ± L
30,0–34,9	N	N ± L	N ± L ± K*
35,0–39,9	N ± L	N ± L	N ± L ± K
≥40	N ± L ± K	N ± L ± K	N ± L ± K

N=promjena životnih navika; L=lijekovi; K=endoskopske metode/  
barijatrijska kirurgija

\*može se razmotriti u osoba sa šećernom bolesti tipa 2

## PREHRAMBENE NAVIKE

Prehrana je temelj kontrole tjelesne mase (6,34,37). Često osobe s prekomjernom tjelesnom masom više ne prepoznaju fiziološke osjećaje gladi i sitosti koji kontroliraju unos hrane. Stoga jedu jer je vrijeme za jelo, jer žele jesti ili koriste hranu kao emocionalnu kompenzaciju. Prvi korak je stoga najvažniji, a to je osvijestiti fiziološke osjećaje gladi i sitosti.

Bitno je prepoznati osjećaj gladi koji se progresivno pojavljuje 4 do 5 sati nakon obroka. Predugo čekanje može biti kontraproduktivno jer može dovesti do prekomjernog kalorijskog unosa. Važno je jesti mirno, bez smetnji ili uključenosti u druge aktivnosti kao što su gledanje televizije, korištenje pametnog telefona ili tableta, hodanje, čitanje časopisa itd. Jedan od pristupa je jesti polako i pažljivo, mirisati hranu prije jela, pažljivo žvakati, držati je u ustima kako bi se otkrile sve različite teksture i okusi; to pomaže u prepoznavanju sitosti.

Sitost će se pojaviti oko 20 minuta nakon početka obroka i pridonijet će kontroli unosa hrane. Korak po korak, užitak jedenja će se smanjiti do kraja obroka kada dođe do pune sitosti. Cilj je osvijestiti čin hranjenja svim našim osjetilima, vratiti užitak hranjenja i izbjeći automatske radnje koje dovode do prejedanja (14,38-44).

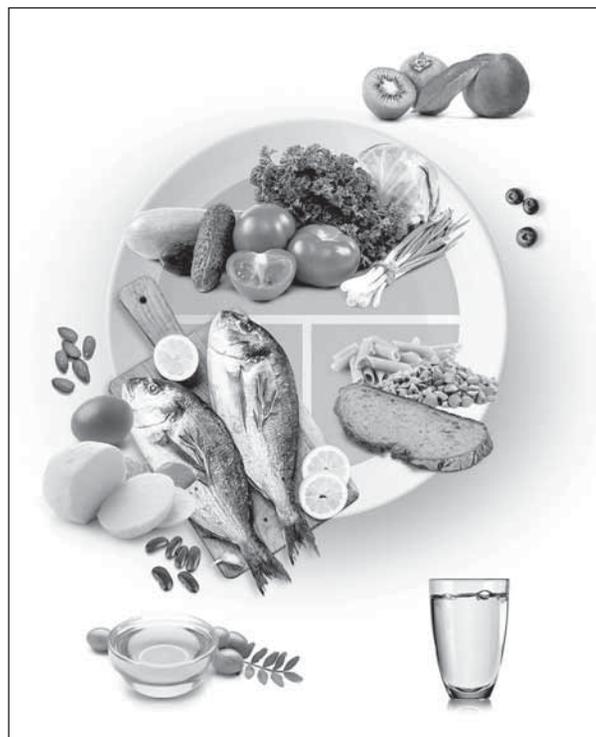
Redukcijska prehrana koja se koristi u svrhu smanjenja tjelesne mase zasniva se na raznovrsnom i povoljnom odnosu namirnica koje se i inače konzumiraju. Kao najbolje rješenje pokazala se mediteranska prehrana.

Mediteranska dijeta je način prehrane koja je prema SZO 1994. godine proglašena referentnim modelom prehrane i smatra se jednom od najzdravijih dijeta na svijetu pa je treba promicati. Sadrži visok udio povrća, voća, mahunarki, orašastih plodova, cjelovitih žitarica i hrane bogate omega-3 masnim kiselinama, vitaminima B skupine i antioksidansima, a istodobno je siromašna zasićenim masnoćama. Također uključuje

maslinovo ulje koje je važan izvor nezasićenih masnih kiselina, redovito konzumiranje ribe i bijelog mesa, a od mliječnih proizvoda sir i jogurt.

Relevantna istraživanja su utvrdila da mediteranska dijeta doprinosi značajnom smanjenju smrtnosti od svih uzroka za 8 %, smanjenju smrtnosti i pojavnosti kardio i cerebrovaskularnih bolesti za 10 %, smanjenju smrtnosti i učestalosti neoplastičnih bolesti za 6 % te smanjenju učestalosti neurodegenerativnih bolesti za 13 % (14,44).

Shematski primjer mediteranske prehrane prikazan na sl. 4 pruža pojednostavljeni pristup odabira odgovarajućih prehrambenih namirnica na tanjuru normalne veličine (14). Polovinu tanjura zauzima povrće, četvrtinu hrana bogata proteinima (meso, riba, sir i mahunarke) i četvrtinu škrobna hrana i žitarice. Voće je prikazano izvan tanjura jer se može jesti između obroka.



Sl. 4. Shematski primjer mediteranske prehrane (prilagođeno prema ref. 14)

Cjelokupni dnevni unos hrane treba podijeliti u tri ili pet manjih obroka (doručak, užina, ručak, užina, večera). Međuobroci neka budu pažljivo odabrani – prednost dati svježem i sušenom voću, orašastim plodovima i fermentiranim mliječnim proizvodima. Večerati skromno, 2 – 3 sata prije noćnog odmora.

Preporuka je konzumirati pet ili više porcija voća i povrća dnevno (porcija je onoliko voća ili povrća koliko stane u šaku). Konzumacija krumpira nije porcija

povrća. Treba dati prednost ribi i nemasnom mesu i u svakodnevnu prehranu uvrstiti kvalitetna biljna ulja poput maslinovog ulja. Unos slatkiša i grickalica se ne preporučuje, treba ih zamijeniti orašastim plodovima i sušenim voćem (dnevna količina orašastih plodova i sušenog voća je količina koja stane u šaku). Za hranu koja se termički obrađuje preporučuje se kuhanje, pirjanje i pečenje u pećnici bez dodatka masnoće ili s minimalnim dodatkom. Prženje u dubokoj masnoći se ne preporučuje. Voće i povrće treba što kraće termički obrađivati kako bi se sačuvali vitamini i minerali te ih konzumirati što više u sirovom stanju. Prednost dati lokalnim i sezonskim namirnicama koje su poznate i lako dobavljive. Pri pripremi hrane treba upotrebljavati što više različitog začinskog bilja umjesto soli.

Voda je najbolji izbor za piće. Potrebe za vodom su individualne i ovise o dobi, spolu, godišnjem dobu i razini tjelesne aktivnosti. Prosječan preporučeni dnevni unos za žene je oko 2 L, a za muškarce 2,5 L. Zbog pojačane tjelesne aktivnosti potrebe se povećavaju za 400 do 800 mL po satu aktivnosti. Zaslađeni napitci i vode s okusom ne preporučuju se zbog visokog sadržaja šećera ili umjetnih sladila.

### Tjelesna aktivnost

Tjelesna aktivnost i neaktivnost se moraju rješavati zajedno jer su oba čimbenika međusobno povezana: povećanje tjelesne aktivnosti automatski će smanjiti neaktivnost i obrnuto. Važan podatak je da su novije studije i meta-analize pokazale kako osobe s debljinom koje su dosegle visoku kardiorespiratornu kondiciju imaju manji rizik od smrtnosti zbog svih etiologija u usporedbi s osobama s normalnom tjelesnom masom koje žive sjedilački (14,45).

Redovita tjelesna aktivnost mobilizira visceralne masti i smanjuje rizik od komplikacija debljine. Oko 300 minuta aktivnosti umjerenog intenziteta ili 150 minuta intenzivnije aktivnosti tjedno dovoljno je za mobilizaciju visceralne masti. Tjelesna aktivnost može se podijeliti u više kratkih segmenata od minimalno 10 minuta kako bi imali metabolički utjecaj. Umjerena aerobna aktivnost je brzina hodanja 5–6 km/h (14,45-48).

Cilj je smanjiti tjelesnu neaktivnost, povećati tjelesnu aktivnost i otkriti zadovoljstvo u njezinom redovitom izvođenju, uključivanjem vježbanja i kretanja u svakodnevni život te primjerenim odabirom aktivnosti za svaku osobu s obzirom na dob, tjelesnu masu i osobni interes. Treba imati na umu da svaka naporna vježba u osoba s debljinom zahtijeva procjenu kardiologa. Umjereno opterećenje (npr. hodanje, nekompetitivno plivanje itd.) ne zahtijeva ovu procjenu, osim za osobe s postojećim komorbiditetima, posebno sa šećernom bolešću tipa 2 (49).

Neki od primjera prilagođenih sportova za osobe s preuhranjenosti i debljinom su: plivanje, gimnastika u vodi, nordijsko hodanje, biciklizam, ples, judo, skijaško trčanje, golf, planinarenje, stolni tenis, jačanje mišića i kardiotrening pod nadzorom. Aerobna aktivnost može dovesti do gubitka tjelesne mase i masnog tkiva, poboljšanja kardiometaboličkih parametara i održavanja tjelesne mase nakon mršavljenja, dok je program koji uključuje vježbe snage potreban za održavanje i/ili povećanje mišićne mase.

Važno je napomenuti kako bavljenje sportom nije presudno. Hodanje ostaje najbolja tjelesna aktivnost za osobe s normalnom tjelesnom masom, za osobe s prekomjernom tjelesnom masom i za osobe s debljinom iz sljedećih razloga:

- Ne zahtijeva posebnu opremu osim odgovarajuće obuće
- Hodati se može svugdje, besplatno
- Samostalno se odlučuje o intenzitetu vježbanja, odnosno o brzini hoda te vrsti i nagibu terena (hodanje po snijegu, pijesku...) (6,50).

### Psihološki aspekti

Psihološki čimbenici vrlo su važni u kontroli tjelesne mase i snažno utječu na uspjeh liječenja, osobito kod osoba s debljinom 3. stupnja. Poremećaje prehrane kao što su prejedanje, sindrom noćnog jedenja treba liječiti psihijatar, psiholog ili drugi liječnik s odgovarajućom edukacijom kognitivno-bihevioralnom terapijom.

Kognitivno-bihevioralni pristup u liječenju debljine temelji se na promjeni životnog stila. Uključuje niz postupaka u prevladavanju prepreka za usvajanje i primjenu učinkovitosti ponašanja u smanjenju i održavanju tjelesne mase, kao i prihvaćanju i primjerenom vrednovanju postignutog gubitka tjelesne mase. Provodi se individualno, ali može se provoditi i u malim grupama. Temelj je ovog pristupa suradnja osobe i terapeuta, uključuje edukaciju o podražajima vezanim za hranu i kontekst jedenja, pozitivnim posljedicama konzumiranja hrane koje održavaju prejedanje te problematičnim mislima koje utječu na ponašanje osobe u vezi hrane i jedenja. Pristup karakterizira detaljno samomotrenje, koje se provodi svakodnevno, a osoba bilježi sve što je pojela i popila te kratko opisuje situaciju u kojoj je hrana konzumirana s posebnim naglaskom na bilježenje misli i osjećaja koji su prethodili ili popratili uzimanje hrane.

Kognitivno-bihevioralnim tretmanom (KBT), osoba postupno prepoznaje situacije koje utječu na regulaciju uzimanja hrane. Tako prepoznaje obrasce nepravilnih navika hranjenja (npr. brzo jedenje ili prejedanje kada se osjeća umorno ili tužno) te pomoću različitih bihevioralnih tehnika nepravilne navike postupno

zamjenjuje primjerenijima. Jednako tako osoba koristi bihevioralne principe kako bi povećala tjelesnu aktivnost. U KBT za debljinu značajna je kontrola podražaja, koja ima za cilj ograničiti izlaganje znakovima koji su poticaj prejedanju (npr. viđenje i miris hrane, socijalne situacije ili intenzivne emocije).

Kako bi tretman bio učinkovitiji, potrebno je raditi ne samo na promjeni ponašanja nego i načina razmišljanja, te vjerovanja i stavova. Važno je naglasiti da kontrola prehrane ne ovisi samo o snazi volje pojedinca, već o usvajanju specifičnih strategija u suočavanju s ponašanjima i mislima koje su prepreke u promjeni načina prehrane nužnih za gubitak težine. Cilj je prepoznati i postupno mijenjati disfunkcionalne stavove i misli o regulaciji tjelesne mase, ali i slici tijela. Tretman je individualiziran te uključuje kognitivnu restrukturaciju problematičnih misli koje ometaju pridržavanje plana prehrane, nalaženje alternativnih aktivnosti prejedanju, usvajanje tehnike rješavanja problema. KBT u liječenju debljine usmjeren je i na održavanje smanjene tjelesne mase te ima za cilj svesti na minimalnu mjeru porast tjelesne mase koji obično slijedi nakon njezina gubitka. KBT u kombinaciji s niskokaloričnom dijetom i redovitim kretanjem i/ili vježbanjem, obično dovodi do prosječnog gubitka od 7 do 10 % tjelesne mase u razdoblju od 6 mjeseci od početka tretmana.

### Farmakoterapija

Medikamentno liječenje debljine indicirano je za osobe s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili ITM  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s najmanje jednom komplikacijom povezanom s debljinom kada dosadašnjim pristupom nisu uspjele postići klinički značajan gubitak tjelesne mase (>5 % ukupne tjelesne mase) i za održavanje izgubljene tjelesne mase, kako bi se podržala redukcijska prehrana, tjelesna aktivnost i psihološke intervencije.

Gubitak tjelesne mase od 5 % treba postići tijekom 3-mjesečnog liječenja. Ako to nije slučaj, terapiju treba prekinuti. U Hrvatskoj imaju odobrenje za kliničku upotrebu tri lijeka za kontrolu tjelesne mase: liraglutid, orlistat i kombinacija naltrekson/bupropiona (1,14).

### Liraglutid 3,0 mg

Liraglutid 3,0 mg je indiciran kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti za kontrolu tjelesne mase u osoba s ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili  $\geq 27$  do 30 kg/m<sup>2</sup> uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom masom. Liraglutid 3,0 mg je analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) s podudarnošću sekvence aminokiselina od 97 % s endogenim humanim GLP-1. Endogeni GLP-1 pripada skupini inkretinskih hor-

mona, a luče ga stanice crijeva kao odgovor na unos hrane. Liraglutid se veže na receptor GLP-1 (GLP-1R) te ga aktivira. Zbog razlika u molekularnoj strukturi prema endogenom inkretinskom hormonu ovi su lijekovi otporni na razgradnju DPP-4 enzimom što rezultira dugim poluvijekom u plazmi. Takav mehanizam djelovanja, ovisno o primijenjenoj dozi omogućava postizanje znatno jačeg farmakološkog učinka u odnosu na endogeni GLP-1. Liraglutid 3,0 mg regulira apetit pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti te istodobnim ublažavanjem osjećaja gladi i potencijalne konzumacije hrane, što dovodi do smanjenog unosa hrane. Liraglutid 3,0 mg snižava tjelesnu masu u ljudi uglavnom gubitkom masnog tkiva i pritom su relativna smanjenja visceralnog masnog tkiva veća nego smanjenja potkožnog masnog tkiva. U kliničkim studijama liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo glikemijske parametre, sistolički tlak i opseg struka u usporedbi s placebom. Općenito se dobro podnosi, osim gastrointestinalnih nuspojava koje su u većini slučajeva prolazne i blagog do umjerenog intenziteta. Kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka, dozu je potrebno postepeno povećavati do 3,0 mg/dan. Liraglutid 3,0 mg je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Primjenjuje se jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima (1,14,51).

### Orlistat

Dostupan je u obliku kapsula od 60 i 120 mg. Oba oblika se primjenjuju triput na dan prije glavnih obroka. Orlistat svoj učinak ostvaruje inhibicijom gastrointestinalne lipaze. Česti su fekalni gubitak masnoće i povezani gastrointestinalni simptomi u obliku masnih proljeva. Budući da dugoročna primjena može rezultirati nedostatkom vitamina topivih u mastima, osobama na terapiji orlistatom preporučuje se odgo-varajuća nadoknada tih vitamina (1,14).

### Naltrekson/bupropion

Naltrekson/bupropion kombinira dvije djelatne tvari središnjeg djelovanja. Bupropion se inače koristi i za liječenje depresije i za pomoć prestanku pušenja. To je neselektivni inhibitor ponovne pohrane dopamina i noradrenalina. Naltrekson je antagonist opioidnih receptora koji se široko koristi za liječenje sindroma ovisnosti o alkoholu i opijatima. Vjeruje se da je anti-obesogeni učinak kombinacije naltrekson/bupropion rezultat kontinuirane aktivacije anoreksigenih neurona u hipotalamusu. Preporučena dnevna doza za ovu indikaciju je 16 mg / 180 mg naltrekson/bupropiona dva puta/dan. Najčešća prijavljena nuspojava je mučnina, koja je u većini slučajeva prolazna prvih nekoliko tjedana liječenja. Osim mučnine, glavobolja, omaglica, nesanica i povraćanje moguće su nuspojave koje dovode do prekida liječenja (1,14). Kontraindikacije

za primjenu jesu nekontrolirana arterijska hipertenzija, konvulzije, tumor središnjeg živčanog sustava ili bipolarni poremećaj u anamnezi, istodobna uporaba opioida, agonista opijata ili inhibitora monoaminooksidaze. Lijek ne smiju uzimati ni osobe na odvikavanju od alkohola, benzodiazepina, opijata, barbiturata ili antiepileptika. FDA je istaknula posebno upozorenje u vezi s mogućim utjecajem na raspoloženje i povećanom sklonošću suicidu u predisponiranih osoba.

### Semaglutid 2,4 mg

U siječnju 2022. godine EMA je odobrila i primjenu semaglutida 2,4 mg u liječenju debljine u odraslih. Semaglutid 2,4 mg je indiciran kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti za kontrolu tjelesne mase, uključujući smanjenje i održavanje tjelesne težine, u odraslih s početnim ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ili  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom masom. Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94 % s ljudskim GLP-1 koji djeluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno veže za GLP-1 receptor, ciljno mjesto nativnog GLP-1, i aktivira ga. Klinička ispitivanja pokazuju da semaglutid smanjuje unos energije, povećava osjećaj sitosti, punoće i kontrolu prehrane, smanjuje osjećaj gladi i učestalost i intenzitet želje za hranom. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za hranom s visokim udjelom masnoće. Najčešće prijavljene nuspojave su gastrointestinalni poremećaji uključujući mučninu, proljev, konstipaciju i povraćanje blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Semaglutid 2,4 mg se u ovoj indikaciji primjenjuje supkutano jedanput tjedno, u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima.

### Endoskopske metode liječenja debljine

Metode endoskopskog liječenja debljine nastale su oponašanjem prethodno razvijenih kirurških tehnika, no s manjim stupnjem invazivnosti u odnosu na kirurški pristup. Izvode se ambulantno ili putem sustava dnevnih bolnica pa rezultiraju manjim troškovima liječenja u odnosu na kirurške zahvate. Indicirane su za osobe s ITM  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>, a njihova je prednost kratko trajanje zahvata (15 minuta), mogućnost izbjegavanja primjene opće anestezije, endoskopski pristup bez operativnog reza te mala učestalost komplikacija. Endoskopske metode liječenja mogu se nadopunjavati s kirurškim kod pacijenata koji ne ispunjavaju uvjete za kirurško liječenje, kao i kod pacijenata kod kojih endoskopske metode služe kao most prema kirurškom zahvatu (36).

Intragastrični balon je najupotrebljavanija metoda endoskopskog liječenja. Koristi se za smanjenje obujma želuca, a balon se može puniti tekućinom (400-

700 mL) ili zrakom nakon što se endoskopski postavi u želudac gdje se zadržava šest mjeseci i potom vadi kroz usta endoskopskim putem. Metodom se postiže prosječni gubitak tjelesne mase od 15 do 20 kg tijekom šestomjesečnog zadržavanja balona u želucu. Komplikacije su rijetke i sprječavaju se jasno definiranim kriterijima za postavljanje balona (isključivanje bolesnika koji su ranije operirali želudac, bolesnika s aktivnom ulkusnom bolešću i velikom hijatalnom hernijom). Glavna zamjerka metodi je da često nakon što se balon ukloni dolazi do porasta tjelesne mase, a ponekad i prije uklanjanja balona ako bolesnik nije psihološki dobro pripremljen i dostatno motiviran. Stoga je važno motivirati bolesnika da dugoročno primijeni životne navike.

### Kirurško liječenje debljine – barijatrijska kirurgija

Barijatrijska kirurgija je rezervirana za osobe s visokim stupnjem debljine ITM  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> ili za osobe s ITM  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, ako imaju debljini pridružene bolesti poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i sl., a drugim metodama nisu uspjele postići i održati poželjnu tjelesnu masu. Radi se o najučinkovitijoj metodi liječenja debljine. Postoje različiti tipovi kirurških zahvata kojima se liječi debljina, a najučinkovitiji su resekcija želuca koja smanjuje njegov volumen („sleeve“ gastrektomija) odnosno premoštavanje dijela tankog crijeva (*gastric bypass*) čime se trajno mijenja anatomija probavnog sustava. Gubitak tjelesne mase kod ovih postupaka doseže od 50 % do čak 70 % prekomjerne tjelesne mase.

Operativni mortalitet povezan s barijatrijskom kirurgijom iznosi od 0,1 % do 2,0 %. Čimbenici koji doprinose povećanoj smrtnosti su nedovoljno iskustvo kirurga, dob osobe, muški spol, ekstremna debljina – ITM  $> 50$  kg/m<sup>2</sup>, pridružene kronične bolesti.

Potrebno je redovito praćenje osoba nakon barijatrijskih zahvata, posebno nakon složenih zahvata koji su praćeni smanjenom apsorpcijom vitamina i minerala iz hrane, kad je nužno redovito uzimati odgovarajuće nadomjestke pod stručnim nadzorom (1,14,52,53). Osim psihološke obrade prije kirurškog zahvata neophodno je i nakon zahvata pružati psihološku podršku. Metode prikladne za kirurško liječenje osoba s ITM  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup> su operacija prema Scopinaru, biliopankreatična diverzija sa zamjenom/isključenjem dvanaesnika (BPD+DS) i *mini gastric bypass* s parcijalnom *sleeve* gastrektomijom (MGB + PSG).

#### 4. POSTAVITI CILJ

S obzirom da je debljina bolest kronične prirode, plan liječenja mora biti dugoročan (54). S osobama s preuhranjenosti ili debljinom treba razgovarati i dogovarati se o realnim očekivanjima. Motivacijski razgovor jača suradnju i dopušta prilagodbu životnom stilu pojedinca.

Postizanje maksimalnog gubitka tjelesne mase u najkraćem mogućem roku nije ključ uspješnog liječenja. Gubitak tjelesne mase sam po sebi nije prioritet, a ciljeve liječenja treba prilagoditi komplikacijama debljine. Planirani gubitak tjelesne mase treba se temeljiti na prisutnosti povezanih bolesti ili željenom smanjenju rizika od srčanih i metaboličkih komplikacija. Povoljni ishodi mogu se postići smanjenjem tjelesne mase za 5 do 15 % (tablica 6). Smanjenje opsega struka smatra se još važnijim od samog gubitka tjelesne mase, jer je povezano sa smanjenjem visceralne masti i kardiometaboličkih rizika (14).

Ne smiju se zanemariti psihološki aspekti bolesti, kao što su samopoštovanje, slika tijela i kvaliteta života (14).

Tablica 6. Terapijski ciljevi i očekivani ishodi komplikacija povezanih s debljinom (prilagođeno prema ref. 14)

Dijagnoza	Ciljani gubitak tjelesne mase, %	Očekivani ishod
Metabolički sindrom	10	Prevenција šećerne bolesti tipa 2
Šećerna bolest tipa 2	5–15	Redukcija glikiranog hemoglobina; redukcija terapije za šećernu bolest; remisija, ako šećerna bolest tipa 2 traje kraće vrijeme
Dislipidemija	5–15	Smanjenje vrijednosti triglicerida i LDL-a; povećanje vrijednosti HDL-a
Hipertenzija	5–15	Smanjenje krvnog tlaka; redukcija terapije
NAFLD	10–40	Redukcija intrahepatocelularnih lipida i upale
Sindrom policističnih jajnika	5–15	Ovulacija; smanjenje hirzutizma; smanjenje vrijednosti androgena; povećanje inzulinske osjetljivosti
Apneja u snu	7–11	Smanjene apneja/hipopneja indeksa
Astma	7–8	Poboljšanje ekspiracijskog volumena (FEV1)
Gastroezofagealna refluksna bolest	10 ili više	Smanjenje simptoma

#### 5. PRATITI

Svi liječnici i zdravstveni djelatnici imaju odgovornost prepoznati debljinu kao bolest i pomoći osobama s preuhranjenosti ili debljinom odgovarajućim pristupom (1).

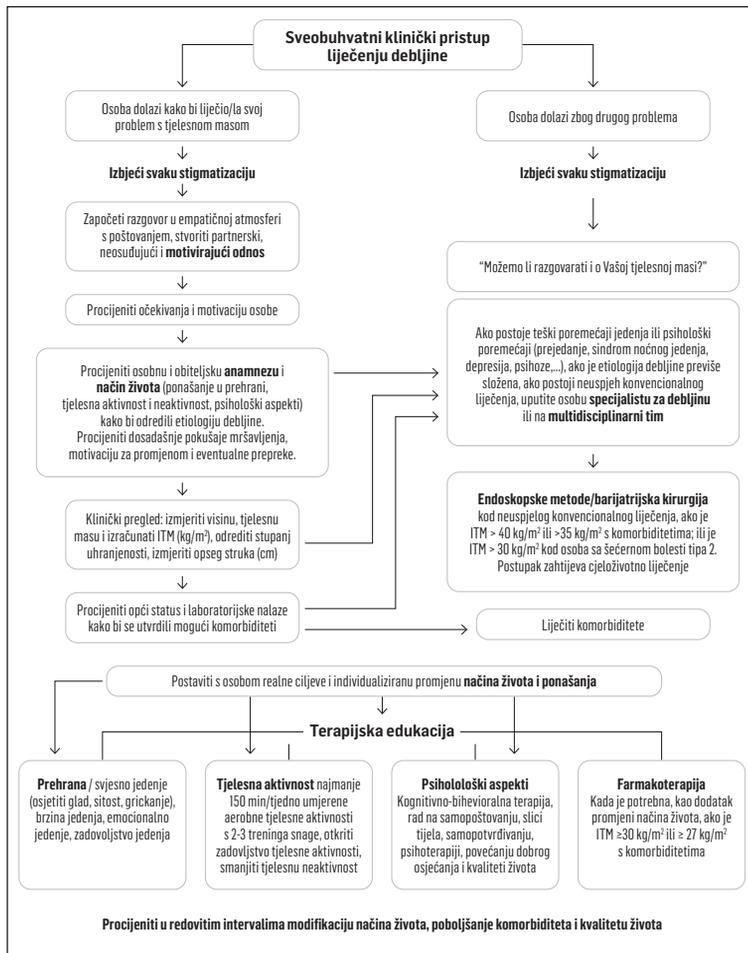
Klinički pristup odraslim osobama s preuhranjenosti i debljinom prikazan je na sl. 5 (14).

Mnoge osobe s debljinom prepuštene su snalaženju u složenom okruženju proizvođača i usluga za mršavljenje, od kojih mnogi nemaju znanstveno obrazloženje i otvoreno promiču nerealne i neodržive ciljeve mršavljenja.

Saznanja o regulaciji apetita i patofiziologiji debljine otvorili su nove puteve za liječenje ove kronične bolesti. Smanjenje pristranosti, nestigmatiziranje, razumijevanje temeljnih uzroka debljine te promicanje i podupiranje biheviornalnih intervencija usmjerenih na osobu uz odgovarajuće liječenje, po mogućnosti uz potporu multidisciplinarnih timova za liječenje debljine, podići će standarde skrbi i poboljšati dobrobit osoba s debljinom (6).

Liječnici, uz samo liječenje debljine, imaju i važnu ulogu u prevenciji nastanka debljine i promicanju zdravlja. Promicanje zdravlja proces je omogućavanja ljudima da povećaju kontrolu nad svojim zdravljem i poboljšaju ga. Samim time promicanje zdravlja obuhvaća ne samo djelovanje usmjereno na jačanje vještina i sposobnosti pojedinaca, već i djelovanje usmjereno na mijenjanje socijalnih, okolišnih i ekonomskih odrednica zdravlja. Liječnici bi tijekom svog svakodnevnog rada i društvenih aktivnosti trebali promicati pravilne prehrambene navike, redovitu tjelesnu aktivnost uz smanjenje sjedilačkog ponašanja, učinkovito nošenje sa stresom i generalno povećanje dobrobiti i kvalitete života.

Sve potrebne edukativne materijale liječnici mogu pronaći na internetskim stranicama Živjeti zdravo, [zivjetizdravo.eu](http://zivjetizdravo.eu), koje uređuje Služba za promicanje zdravlja Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Referentni centar za promicanje zdravlja Ministarstva zdravstva.



Sl. 5. Klinički pristup odraslim osobama s preuhranjenošću i debljinom (prilagođeno prema ref. 14)

## ZAKLJUČAK

Debljina je složena kronična bolest koja pogađa veliki broj odraslih osoba u Republici Hrvatskoj i svijetu. Svi liječnici i zdravstveni djelatnici imaju odgovornost prepoznati debljinu kao bolest i pomoći osobama s preuhranjenošću ili debljinom odgovarajućim pristupom.

Pristup, ciljeve liječenja i odabir terapije treba individualno prilagoditi svakoj osobi, uzimajući u obzir spol, životnu dob, trajanje bolesti, genetiku, bihevioralne čimbenike, psihosocijalne i socioekonomske okolnosti, komplikacije i očekivano trajanje života.

Osoba s preuhranjenošću ili debljinom smatra se partnerom i sudjeluje u odlukama o liječenju. Prema svakoj osobi se pristupa s poštovanjem, edukativno i bez stigmatizacije. Najučinkovitiji način liječenja debljine uključuje multidisciplinarni tim, ako je dostupan, a sastavljen je od liječnika obiteljske medicine, specijalista interne medicine (endokrinologa, kardiologa, gastroenterologa), nutricionista, psihologa/psihijatra,

stručnjaka za tjelesnu aktivnost, medicinske sestre i po potrebi kirurga, anesteziologa i ostalih relevantnih stručnjaka.

Liječnici obiteljske medicine su neizostavan dio tima za liječenje debljine i imaju važnu ulogu u dijagnosticiranju, sveobuhvatnom liječenju i kontinuiranom praćenju. U idealnom slučaju prvi je zadatak liječnika spriječiti debljinu. Primarna prevencija debljine je neophodna, jer kada se bolest razvije, složena je i skupa za liječenje.

Zbog svega navedenog, od nacionalnog je interesa imati praktične, racionalne i provedive smjernice za liječenje osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili debljinom. Širenje i provedba ovih smjernica sastavni su dio naših ciljeva za prepoznavanje i liječenje debljine.

## L I T E R A T U R A

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M *et al.*. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015; 8(6): 402–24.

2. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2019. European Health Interview survey (EHIS). Osnovni pokazatelji. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2021.

3. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO Technical Report Series 894, 2000.

4. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–62.

5. Zhu S, Wang Z, Heshka S *et al.*: Waist circumference and Obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 743–9.

6. Wharton S, Lau D, Vallis M *et al.* Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192: E875–91.

7. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–96.

8. Global BMI Mortality Collaboration; Di Angelantonio E, Bhupathiraju ShN, Wormser D *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–86.

9. Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology position statement. *Endocr Pract* 2017; 23: 372–8.

10. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2020. Available: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight) (pristupljeno, studeni 2021).
11. Hall KD, Heymsfield SB, Kemnitz JW *et al.* Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 989–94.
12. Luig T, Anderson R, Sharma AM *et al.* Personalizing obesity assessment and care planning in primary care: patient experience and health outcomes in everyday life and health. *Clin Obes* 2018; 8: 411–23.
13. Vallis M, Piccinini-Vallis H, Sharma AM *et al.* Clinical review: modified 5 As: minimal intervention for obesity counseling in primary care. *Can Fam Physician* 2013; 59: 27–31.
14. Durrer Schutz D, Busettob L, Dickerc D *et al.* European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts* 2019; 12: 40–66.
15. Flint S. Obesity stigma: prevalence and impact in healthcare. *Br J Obes* 2015; 1: 14–8.
16. Poustchi Y, Saks NS, Piasecki AK *et al.* Brief intervention effective in reducing weight bias in medical students. *Fam Med*. 2013; 45(5): 345–8.
17. Puhl R, Heuer CA. The stigma of obesity: a review and update. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17(5): 941–64.
18. Lee M, Ata RN, Brannick MT. Malleability of weight-biased attitudes and beliefs: a meta-analysis of weight bias reduction interventions. *Body Image* 2014; 11: 251–9.
19. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. *Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior*. New York: Guildford Press, 2008.
20. Armstrong MJ, Mottershead TA, Ronksley PE *et al.* Motivational interviewing to improve weight loss in overweight and/or obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2011; 12(9): 709–23.
21. Christie D, Channon S. The potential for motivational interviewing to improve outcomes in the management of diabetes and obesity in paediatric and adult populations: a clinical review. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16(5): 381–7.
22. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM *et al.* Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract* 2016; 22 Suppl 3: 1–203.
23. WHO. Physical status: the use of anthropometry, report of WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series 854, Geneva: WHO, 1995.
24. Flicke L, McCaul K, Hankey GJ *et al.* Body Mass Index and Survival in Men and Women Aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58(2): 234–41.
25. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes* 2010; 34(6): 949–59.
26. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C *et al.* The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 402–8.
27. Greener J, Douglas F, van Teijlingen E. More of the same? Conflicting perspectives of obesity causation and intervention amongst overweight people, health professionals and policy makers. *Soc Sci Med* 2010; 70: 1042–9.
28. Kirk SFL, Price SL, Penney TL *et al.* Blame, shame, and lack of support: a multilevel study on obesity management. *Qual Health Res* 2014; 24: 790–800.
29. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM *et al.* American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Obesity Society: 2013 AHA/ACC/ TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 2014; 129 suppl 2: S102–S138. Erratum in *Circulation* 2014; 129 suppl 2: S139–40.
30. Stegenga H, Haines A, Jones K *et al.* Guideline Development Group. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349 nov27 2:g6608.
31. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2020; 42(34): 3227–337.
32. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E *et al.* Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011; 365: 1597–604.
33. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA *et al.* Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained reduced body weight. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 906–12.
34. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016; 116: 129–47.
35. Koliak C, Spinos T, Spinou M *et al.* Defining the optimal dietary approach for safe, effective and sustainable weight loss in overweight and obese adults. *Healthcare (Basel)*. 2018; 6: E73.
36. Štimac D, Klobučar Majanović S, Belančić A. Endoscopic Treatment of Obesity: From Past to Future. *Dig Dis* 2020: 1–13.
37. Raynor HA, Davidson PG, Burns H *et al.* Medical nutrition therapy and weight loss questions for the evidence analysis library prevention of type 2 diabetes project: systematic reviews. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117: 1578–611.
38. Munsch S, Biedert E, Keller U. Evaluation of a lifestyle change programme for the treatment of obesity in general practice. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133(9-10): 148–54.
39. Wadden TA, Webb VL, Moran CH *et al.* Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy [Review]. *Circulation*. 2012; 125(9): 1157–70.
40. Skolnik NS, Horn DB. Answers to Clinical Questions in the Primary Care Management of People with Obesity: lifestyle Management. *J Fam Pract*. 2016; 65(7 Suppl): S13–6.

41. Sharma M. Behavioural interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev* 2007; 8(5): 441–9.
42. Lang A, Froelicher ES. Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006; 5(2): 102–14.
43. Daly P, Pace T, Berg J *et al*. A mindful eating intervention: A theory-guided randomized antiobesity feasibility study with adolescent Latino females. *Complement Ther Med*. 2016; 28: 22-8.
44. Sofi F, Abbate R, Gensini GF *et al*. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(5):1189–96.
45. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM *et al*. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(2) :459–71.
46. Lee CD1, Blair SN, Jackson AS. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(3): 373–80.
47. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K *et al*. The effects of physical activity and body mass index on cardiovascular, cancer and all-cause mortality among 47 212 middle-aged Finnish men and women. *Int J Obes* 2005; 29(8): 894–902.
48. Kay SJ, Fiatarone Singh MA. The influence of physical activity on abdominal fat: a systematic review of the literature. *Obes Rev* 2006;7(2):183–200.
49. American College of Sports Medicine; American Heart Association. Exercise and acute cardiovascular events: placing the risks into perspective. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(5): 886-97.
50. Mabire L, Mani R, Liu L *et al*. The influence of age, sex and body mass index on the effectiveness of brisk walking for obesity management in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Phys Act Health* 2017; 14: 389-407.
51. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K *et al*.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022- 1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015; 373: 11-22.
52. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014; 349: g3961.
53. Fried M, Yumuk V, Oppert JM *et al*.; European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity - European Chapter. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013; 6(5): 449–68.
54. Byrne NM, Meerkkin JD, Laukkanen R *et al*. Weight loss strategies for obese adults: personalized weight management program vs. standard care. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1777–88.

## SUMMARY

### CROATIAN GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF ADULTS WITH OBESITY

D. ŠTIMAC<sup>1</sup>, S. KLOBUČAR MAJANOVIĆ<sup>2</sup>, M. BARETIĆ<sup>3</sup>, M. BEKAVAC BEŠLIN<sup>4</sup>, A. BELANČIĆ<sup>5</sup>, Ž. CRNČEVIĆ ORLIĆ<sup>6</sup>, V. ĐORĐEVIĆ<sup>7</sup>, D. MARČINKO<sup>8</sup>, D. MILIČIĆ<sup>9</sup>, G. MIROŠEVIĆ<sup>10</sup>, S. MUSIĆ MILANOVIĆ<sup>11</sup>, D. PAVIČIĆ BALDANI<sup>12</sup>, A. POKRAJAC BULIAN<sup>13</sup>, S. RAČKI<sup>14</sup>, D. RAHELIĆ<sup>15</sup>, Ž. REINER<sup>16</sup>, A. RUŽIĆ<sup>17</sup>, M. SAMARŽIJA<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Rijeka University Hospital Center / University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka; <sup>2</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Rijeka University Hospital Center / University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka; <sup>3</sup>Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Zagreb University Hospital Center / Obesity Treatment Referral Center of the Ministry of Health of the Republic of Croatia / School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>4</sup>Varaždin General Hospital, Varaždin; <sup>5</sup>Department of Clinical Pharmacology, Rijeka University Hospital Center / School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka; <sup>6</sup>Medico Specialty Hospital / School of Medicine, University of Rijeka, Rijeka; <sup>7</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>8</sup>Department of Psychiatry and Psychological Medicine, Zagreb University Hospital Center / School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>9</sup>Department of Cardiovascular Diseases, Zagreb University Hospital Center / School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>10</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Department of Internal Medicine, Sestre milosrdnice University Hospital Center / School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>11</sup>Croatian Institute of Public Health, Health Promotion Division, Zagreb / School of Medicine, University of Zagreb / Andrija Štampar School of Public Health, Zagreb; <sup>12</sup>Division of Medical Assisted Reproduction, Department of Obstetrics and Gynecology, Zagreb University Hospital Center / School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>13</sup>Department of Psychology, Faculty of Humanities and Social Sciences, University of Rijeka, Rijeka; <sup>14</sup>Division of Nephrology, Dialysis and Renal Transplantation, Department of Internal Medicine, Rijeka University Hospital Center / University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka; <sup>15</sup>Department of Diabetes and Endocrinology, Vuk Vrhovac University Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, Merkur University Hospital / Catholic University of Croatia, School of Medicine / Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek; <sup>16</sup>Division of Metabolic Disorders, Department of Internal Medicine, Zagreb University Hospital Center, Zagreb; <sup>17</sup>Department of Cardiovascular Diseases, Rijeka University Hospital Center / University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka; <sup>18</sup>Department of Lung Diseases, Zagreb University Hospital Center / School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Obesity is a chronic metabolic disease characterized by abnormal and excessive adipose tissue accumulation in the body. Although most people are concerned mainly for aesthetic reasons, obesity is primarily a health problem because it is associated with a wide range of diseases and shorter life expectancy. Obesity has recently been put in focus due to the COVID-19 pandemic since it has been revealed that patients with obesity are at an increased risk of both hospitalization and death related to COVID-19. In clinical practice, obesity is assessed by body mass index (BMI), whilst for additional assessment of visceral adipose tissue accumulation and distribution, which poses a greater risk of metabolic and cardiovascular disease development, waist circumference is used. A complex interaction among biological, behavioral, social and environmental factors is included in the regulation of energy balance and fat storage. Body weight control goals emphasize the importance of a realistic approach to weight loss in order to reduce health risks. They include promoting weight loss, maintenance of achieved lower/optimal body weight, and prevention of weight regain. Control of obesity-related comorbidities and improvement of the quality of life of people living with overweight or obesity is an important aspect of treatment. Obesity treatment is primarily based on lifestyle changes and permanent acceptance of healthy habits. A combination of diet with an overall energy value of 500 kcal less than daily energy needs and regular physical activity are of utmost importance for reduction of excess weight, as well as its subsequent maintenance. The cognitive-behavioral

approach is aimed at overcoming psychological barriers to the adoption and application of effective behaviors in weight control. Pharmacotherapy for weight loss is indicated as an adjunct to a low-calorie diet and increased physical activity in adults with a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, but also in overweight adults with a BMI  $\geq 27$  to  $<30$  kg/m<sup>2</sup> in the presence of at least one obesity-related comorbidity. Surgical approach is indicated in adults with BMI  $>35$  kg/m<sup>2</sup> with obesity-related comorbidities and in adults with BMI  $>40$  kg/m<sup>2</sup> with or without comorbidities. Bariatric surgery is the most effective therapeutic method for treating people with morbid obesity, and thus can ensure long-term weight loss. These guidelines can be easily applied in everyday clinical practice, and their goal is recognition and treatment of persons with overweight and obesity by each physician, with special emphasis on appropriate communication, motivational interviewing/conversation, and education.

*Key words:* obesity, treatment, guidelines

## BREAST CANCER AND IMMUNOSUPPRESSION IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: A LITERATURE REVIEW?

REBECCA POPPER<sup>1</sup>, MARINA KLJAJIĆ<sup>1</sup>, GUY ALUSH<sup>1</sup>, WILLIAM MIGO<sup>1</sup>, NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia;* <sup>2</sup>*Department of Nephrology, Arterial Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

Breast cancer is the most common neoplasm and the fifth cause of death among females. The etiology and pathogenesis of this malignancy are multifactorial. The occurrence of neoplasms in solid organ recipients treated with immunosuppressive drugs is 2 to 3 times higher than in the general population. Females with kidney transplants are also in the at-risk population. The aim of this article is to review recent literature on immunosuppression and the effect it has on breast cancer prevalence in kidney transplant recipients; to discuss the proposed pathologic mechanisms of breast cancer owing to concurrent immunosuppressive treatments; and to review breast cancer screening recommendations for kidney transplant recipients. To attain relevant literature, we conducted literature search using PubMed databases, see PRISMA Diagram (Figure 1). The following MeSH Terms were used in the search: “breast cancer”; “risk factors”; “cancer screening”; “kidney transplantation”; “immunosuppression”; and “cancer”. We reviewed a total of 409 articles after having applied exclusion criteria. These articles included randomized controlled trials, reviews, and systematic reviews. Importantly, we also utilized references from other review/primary research articles to attain additional relevant information previously not captured from our initial research. Breast cancer is the third leading malignant cause of death in Croatia, preceding lung and colorectal carcinoma. Generally, breast cancer develops due to a combination of hormonal, genetic and age-related factors. However, a significant risk factor and critical motif in carcinogenesis is immunosuppression. Carcinogenic environmental factors, disturbed function of the immune system due to chronic use of immunosuppressive drugs, and genetic make-up influence the process of carcinogenesis in transplant patients. Immunosuppression reduces immunosurveillance that predisposes patients to increased viral oncogenesis and general carcinogenesis causing cancer to be the second most frequent cause of death in post-kidney transplant patients. Particularly, kidney transplant recipients are prone to carcinogenesis due to lifelong immunosuppressive regimens. Importantly, differences in cancer risk depend on the kidney recipient's cancer type. Certain malignancies, such as breast cancer, are not affected by immunosuppression as their relative risk is comparable to that of the general population. Due to the limited number of articles addressing post-transplant breast cancer (PTBC), we present here a comprehensive review of the topic, current understanding of its pathophysiology, and the role of screening in its diagnosis, treatment and overall management. The risk of developing PTBC in kidney transplant recipients is not increased when compared to the general population. It appears that the development of breast cancer in kidney transplant recipients is unrelated to transplantation immunosuppressive regimen and is mostly associated with aging and independent risk factors that can lead by themselves to kidney transplantation such as diabetes mellitus. Due to screening programs, PTBC is usually diagnosed early. However, if PTBC is diagnosed in advanced grades, it is associated with significantly increased mortality risk. Therefore, it is recommended that patients be screened periodically compared to their age- and gender-matched counterparts from the general population. Notably, this is an area of ongoing research and requires further investigation. Due to the rarity of PTBC and scarce resources on the topic, most guidelines are extrapolated from the general population and are not corresponding to the minimal risk of developing PTBC. Similarly, treatment guidelines are inferred from the general population and do not account for the particular considerations in these patients such as graft survival, graft rejection, nephrotoxic chemotherapeutic drugs, and concurrent administration of immunosuppression. It is worth mentioning that the heterogeneity of results discussed in our review is perhaps due to differing immunosuppressive regimens, type of organ transplantation, concomitant comorbidities, length of follow-up, and screening protocols used. To draw clear guidelines tailored for this population, further investigation into the mechanisms of disease is warranted, with prolonged follow-up time in patients on differing immunosuppressive regimens to allow for subsequent comparison.

**Key words:** breast cancer, risk factors, cancer screening, kidney transplantation, immunosuppression

**Address for correspondence:** Professor Nikolina Bašić-Jukić, MD, PhD  
Department of Nephrology, Arterial Hypertension,  
Dialysis and Transplantation  
Zagreb University Hospital Center  
Kišpatićeva 12  
10000 Zagreb, Croatia  
E-mail: nbasic@kbc-zagreb.hr

## BREAST CANCER

### Epidemiology and outcomes

Breast cancer has surpassed lung cancer as the most commonly diagnosed cancer and is the fifth leading cause of death among women. These patterns and trends differ from country to country. However, approximately 2.3 million women were diagnosed with breast cancer in 2020 worldwide. These cases were associated with 685,000 deaths (1). Currently, 1 in 8 women worldwide has a lifetime risk of developing breast cancer (2). In Croatia, breast cancer is the third leading malignant cause of death, preceded by lung and colorectal cancer. In 2017, 2797 patients were diagnosed (rate 132.1/100,000), and by 2019, 752 women died from the disease, yielding a rate of 35.9/100,000 (3,4). Despite significant advancements in the prevention, diagnosis and treatment, various fundamental unresolved problems remain.

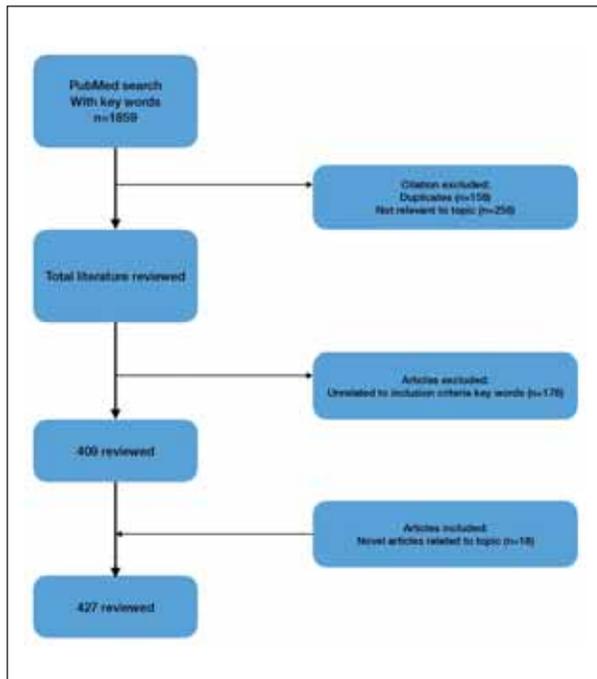


Figure 1. PRISMA Diagram illustrating search methods with inclusion and exclusion process.

### Pathogenesis

Breast cancer development is multifactorial, and the exact pathogenesis of this disease has not yet been clarified. Understanding its heterogeneity is essential for both preventive and targeted interventions. The cancer stem cell theory and the stochastic theory are two hypotheses on breast cancer initiation and development. Notably, both assumptions are supported by numerous data, but neither can ultimately shed light on its origin (5).

### Screening

Breast cancer metastases account for its incurability, and 90% of deaths are associated with the disease. If breast cancer is diagnosed while it remains a primary tumor, treatment strategies may be effective (6). Consequently, timely detection remains the foundation of breast cancer treatment, which has led mainly to better prognosis together with a higher survival rate. Current screening tools include mammography, magnetic resonance imaging (MRI), and ultrasound as an adjuvant. Mammography is an effective modality to acquire high-resolution images of the breast. Despite its shortcomings, it remains the most widely validated method for early detection. It is recommended that women over 50 be screened every two years. Unlike mammography, MRI is highly sensitive, and results are not altered based on density of the breast. In contrast, the specificity of this modality is lower than that of mammography. Thus, this is especially useful in high-risk patients who present with negative mammography results (7).

### Risk factors

Multiple risk factors have been identified as contributors to breast tumorigenesis. For many years, it has been understood that genetic and environmental modifications predominantly drive the initiation and progression of breast cancer. Moreover, recent investigations have determined that epigenetic alterations also promote carcinogenesis within the tumor micro-environment (5,8).

Breast cancer incidence is highly related to both age and female sex. According to Siegel *et al.*, 99.3% of deaths associated with breast cancer in America occurred in women over 40 (9). Family history of breast cancer accounts for a quarter of all cases. The inherited susceptibility to breast cancer rises 2.5-fold in women with two affected first-degree relatives (10,11). This is partially accredited to breast cancer-related genes, including BRCA1 and 2. Additional genes associated with breast cancer encompass p53, PTEN, and RB1 (11).

Reproductive factors that increase the risk of breast cancer comprise premature menarche, late onset of menopause, low parity, later age of first pregnancy, and estrogen exposure (12,13). Considerable evidence from epidemiological studies demonstrates that a modern sedentary lifestyle, excessive drinking habits, diets rich in saturated fats, and low physical activity levels are related to higher breast cancer risk. The mechanism by which physical activity influences the risk of developing the disease is altered body composition, insulin resistance, and modified levels of steroid hormones. Therefore, it is now understood that obesity and insulin increase the risk of breast cancer (14,15).

The rising incidence of breast cancer is multifaceted. This trend may be related to the augmentation of risk factors, screening strategies, health inequalities, growing populations, and a lengthier life expectancy (16). The variation in these factors in different regions may explain disparity in the burden of the disease. For example, developed countries such as the United States of America (USA) and the United Kingdom make extensive use of screening tools. Consequently, these countries have encountered the current concern of overdiagnosis (17). Furthermore, the prevalence of obesity and insulin resistance have noteworthy regional dissimilarities; in 2015, the population of obese individuals was 38.2% in the USA compared to 3.7% in Japan (18,19).

Standish *et al.* demonstrated the importance of a functional immune system and its implication in preventing primary and recurring breast cancer (20). There is much to unpack regarding the upsurge of this disease; this paper subsequently aims to explore the role of immune status and immunomodulatory therapy in cancer patients after immunosuppression in general and, more specifically, after breast cancer in kidney transplantation.

## CANCER IN PATIENTS RECEIVING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

### Epidemiology

Solid organ transplant recipients are treated with immunosuppressive drugs to avoid graft rejection. The occurrence of neoplasms in solid organ recipients is 2-3 times higher than in the general population (21). There are many contributing factors to the increased risk of carcinogenesis in post-transplant patients. Carcinogenic environmental factors such as sun exposure, disturbed function of the immune system due to chronic use of immunosuppressive drugs, and genetic make-up of each person influence the process of carcinogenesis in transplant patients (22). Skin and lip cancers, lymphomas, and Kaposi sarcomas appear to be the leading cancers in solid organ transplant recipients (23).

On the other hand, the incidence of some solid neoplasms (such as breast and colon cancers) does not appear to be increased compared to the general population, and some studies even indicate a decreased occurrence of certain malignancies in transplant recipients (24-26). Although immunosuppressants decrease the incidence of graft rejection and prolong life in organ recipients, many of them are associated with an increased risk of carcinogenesis, which compromises patient survival (21,27,28). Carcinogenesis due

to chronic immunosuppression poses a severe threat to the health of transplant recipients and complicates their post-transplantation period, being the primary reason for late failure in patients with well-preserved graft function (23).

Transplant recipients tend to have an overall poorer prognosis than other oncologic patients, which could be explained by the concomitant presence of other diseases, immunosuppressive therapy, and the general worse tolerance of cancer treatment (29-31). Furthermore, at the time of diagnosis, cancers in immunosuppressed patients tend to present at the clinically advanced stage (29,30). The literature has noted a noticeable intensification in the biologic aggressiveness of those neoplasms (30).

### Pathogenesis

There are three proposed pathophysiological mechanisms of cancer development in solid-organ transplant recipients. First, it is possible for the direct transmission of neoplastic cells from the donor to the recipient to occur during transplantation (29,32). This complication could be avoided by thorough clinical examinations and screenings of donors for a possible undiscovered malignancy. Despite the screening protocols, donor neoplasms sometimes go unnoticed and present as lesions in organ recipients (33,34). The other two mechanisms of carcinogenesis include *de novo* carcinogenesis and relapse of a recipient's pre-transplant malignancy (29,32).

Multiple factors are thought to be interconnected in the process of *de novo* carcinogenesis in organ transplant recipients. Chronic immunosuppressive therapy as one of the main contributing factors results in altered immune response against oncogenic viruses and deranged immunosurveillance points of cancer cells (29,35). Host factors, such as certain viral infections and genetic predisposition to carcinogenesis, also contribute to cancer-promoting potential (22,35). Epstein-Barr virus (EBV), human papillomavirus (HPV), herpesvirus 8 (HHV-8), hepatitis B (HBV) and C (HCV) viruses, and Merkel cell polyomavirus are some of the frequently encountered oncogenic viruses. Each virus is linked to a different type of cancer, and viruses affect the normal host cell cycle by disrupting mitotic checkpoints, inhibiting tumor suppressor genes, activating oncogenes, blocking apoptosis, and leading to uninhibited cell proliferation (36). Organ transplant recipients have a higher possibility of developing a virally driven neoplasm (37,38).

Moreover, some immunosuppressive drugs appear to be directly involved in the process of carcinogenesis. Based on the mechanism of action, immunosuppres-

sive agents can be divided into the following subtypes: corticosteroids, calcineurin inhibitors (cyclosporin, tacrolimus), biologic agents, antimetabolites (azathioprine, mycophenolate mofetil), and mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitors (rapamycin [sirolimus], everolimus) (39). The rate of *de novo* carcinogenesis in chronically immunosuppressed patients is influenced by the type of immunosuppressive drugs and the level of immunosuppression, the number of immunosuppressant medications, and the duration of the immunosuppressive therapy applied (40-43). Low-dose cyclosporin groups experienced a lower incidence of cancer compared to higher doses (44).

Calcineurin inhibitors (cyclosporin and tacrolimus) directly influence malignancy development by inhibiting DNA repair mechanisms, programmed cell death, and production of interleukin 2 (IL-2) (35,39,45). Anti-oncogenic properties of IL-2 are mediated by its effects on the natural killer, lymphokine-activated killer (LAK), and other cytotoxic cells (46). Inhibition of DNA repair mechanisms leads to mutations in activated T-cells, therefore promoting apoptosis and helping cancer cells escape cell-mediated immunosurveillance (47). Additionally, calcineurin inhibitors increase the production of transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF), resulting in the promotion of tumor angiogenesis and facilitation of tumor growth and progression (48,49). Besides, cyclosporin use positively correlates with the incidence of post-transplantation lymphoproliferative disorder (PTLD), and the above-mentioned impairment of T-cell immunosurveillance could explain this phenomenon (50). However, there is also *in vitro* evidence for cyclosporin direct oxidative effect on human "B-cells", which causes promotion of EBV-induced transformation of "B-cells" (51). Cyclosporin also increases IL-6 production in "B-cells", promoting "B-cell" activation and proliferation, possibly contributing to PTLD (52). Finally, oncogenic RAS-RAF pathways appear to be affected by cyclosporin favoring tumorigenesis (53).

Conversely, some studies indicate a potential for anti-oncogenic effects of concomitant use of cyclosporin and other immunosuppressive agents for certain cancers. In a cohort of immunosuppressed female patients (N=25,914), mainly treated with cyclosporin (n= 21,439), Stewart *et al.* observed lower breast cancer incidence (25). Another study analyzed the effect of chronic use of cyclosporin combined with other immunosuppressive drugs (26). It showed a significant reduction in rectal cancer incidence for both sexes.

Azathioprine is a purine antimetabolite that inhibits DNA synthesis and cell proliferation and disrupts the post-replicative DNA mismatch repair system

(54,55). Both cyclosporine and azathioprine have been connected to the development of skin cancer (56). Azathioprine promotes skin cancer development by photosensitization of the dermis and increases the production of reactive oxygen species when exposed to ultraviolet A radiation (57). Consequently, an increased occurrence rate of non-melanoma skin cancer (NMSCs) has been reported in organ transplant recipients, myasthenia gravis, and inflammatory bowel disease patients receiving high-dose azathioprine (58-61). A meta-analysis from 2016 of azathioprine exposure showed a significantly increased risk of squamous cell carcinoma (SCC) (57). Another population-based cohort study on the liver, heart, and lung transplant recipients proved that higher doses of azathioprine increased the risk of lip cancer (62). Furthermore, several studies showed a correlation between azathioprine use and the development of lymphoproliferative disorders (63-66). However, expert opinion on the carcinogenic potential of azathioprine remains controversial; in a meta-analysis of 5 studies, no significantly increased risk of neoplasm development was observed among individuals who received long-term azathioprine treatment (66).

T cell-depleting agents used during induction therapy have been associated with a 30%-80% increased risk of non-Hodgkin lymphoma (nHL) compared to transplant patients not receiving induction therapy. A recent study found >20 times higher incidence of lymphoma in patients receiving anti-thymocyte globulin or muromonab. Additionally, a large study observed a 70%-200% increase in the incidence of nHL, colorectal cancer, and thyroid cancer compared to no induction (67).

#### **A novel generation of immunosuppressants?**

A promising feature of a novel generation of immunosuppressive agents appears to be their anticarcinogenic effect. Mycophenolate mofetil (MMF), ester prodrug form of mycophenolic acid (MPA), and mTOR inhibitors (sirolimus/rapamycin) do not seem to be associated with an overall increased risk of cancer, and even show anti-oncogenic and anti-angiogenic properties. Rapamycin is believed to exhibit anti-oncogenic properties by reducing VEGF production in tumor cells, which results in diminished endothelial response (68). Moreover, it inhibits tumor growth through cell cycle arrest and initiation of apoptosis (48), while MMF acts as an antioxidant (69).

According to Hirunsatitpron *et al.*, MPA exposure does not appear to be associated with an increased risk of cancer compared to azathioprine use or no exposure to other additional treatments; it may even be associated with a lower risk of cancer when com-

pared to azathioprine or no therapy (70). Cancer risk comparison between MPA and rapamycin revealed no significant difference. mTOR inhibitors exhibit reduced cancer incidence rates in transplant populations compared to calcineurin inhibitors, with marked reduction in NMSCs (71). Results were echoed in the RESCUE study, which showed a 50% reduction in invasive cutaneous SCC (72). Furthermore, the time to development of new SCC lesions after conversion to sirolimus was significantly longer than in patients on calcineurin inhibitors.

In 2015, Yanick *et al.* conducted a meta-analysis and found no correlation between sirolimus (rapamycin) and lower overall cancer incidence in 39,039 kidney transplant recipients receiving sirolimus-based immunosuppressive therapy (73). Nevertheless, lower kidney cancer and higher prostate cancer incidence were noted in those patients (73).

Cancers in chronically immunosuppressed patients have been the subject of ongoing research, and a significant body of knowledge has been gathered through single or multiple author experiences. Different types and combinations of immunosuppressive regimens, different types of organ transplantation, patient comorbidities, length of follow-up, screening protocols, and various statistical methods all contribute to heterogeneity in the results and the inability to draw clear guidelines from them.

## CANCER IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

### Epidemiology of cancer in kidney transplant recipients

The incidence of cancer in kidney transplant recipients is well defined. The incidence of solid cancers shows an increasing trend years after kidney transplantation, specifically 4%-5% after five years to 10% at ten years and >25% after 20 years (74-77). Importantly, analysis has found that differences in cancer risk depend on the kidney recipient's cancer type. In particular, Kaposi sarcoma shows the most significant increase in incidence (>300 fold higher than the average population) (78). Other notable increases include NMSCs, lip cancer, and cancer with viral oncogenesis, such as anogenital cancers with HPV infection. As mentioned previously, common cancers such as breast and prostate do not show increased risk compared to age- and gender-matched general populations.

A recent case-control study conducted by van de Wetering *et al.* in 2010 found that 56% of kidney trans-

plant patients had cancer following transplantation (79). The survival of these patients was significantly lower than in those without cancer (2.1 vs. 8.3 years) when matched for age, gender, and years of transplantation (80). It has been suggested that the increased mortality in kidney transplant recipients compared with patients with the same cancer from the general population could be due to differences in immunity, influence of immunosuppression, and differing chemotherapeutic regimens.

Interestingly, the time at which cancer is diagnosed differs according to type. A recent study found that transplant recipients with cancer were diagnosed early (American Joint Committee on Cancer, AJCC 0-II) for renal cell carcinoma (RCC). In contrast, for advanced stages (AJCC >II) of non-small-cell lung cancer (NS-CLC), breast cancer, prostate cancer, bladder cancer and malignant melanoma all demonstrated worse survival when compared to the general population (81). This is perhaps due to kidney parameters increased or more robust diagnostic sensitivity in kidney transplant recipient management. It has been suggested that cancers that present more advanced are due to increased biologic aggressiveness due to concomitant immunosuppression. However, more investigation is needed.

Data from the European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) found that the standardized mortality ratio (SMR) for cancer was 1.7 (95% CI 1.6-1.8). These SMR data have been replicated in other studies worldwide, including in Canada, Australia, United Kingdom, and USA (30,79,80). Absolute cancer mortality varied according to age; the 20-29 year age category had the lowest incidence of cancer (0.5 per 1,000 patients), increasing to 25 per 1,000 in >80-year-old transplant recipients (78). However, the relative risk of recipients developing cancer in 20-29 age group in comparison to >80 age group was much higher (16-18-fold increase in 20-29 vs. two-fold increase in >80 years) (82). The increased risk of cancer in kidney recipients is multifactorial and attributed to oncogenic viruses (such as HPV, EBV, etc.), immunosuppression, and altered T cell immunity. As a result, prospective recipients with a history of cancer are recommended to wait for 2-5 years after oncologic intervention before kidney transplantation.

### Etiology and risk factors

Following observation studies, risk factors for developing cancer in this subpopulation include (but are not limited to) increased age at transplantation, male gender, white ethnicity, and extended time of dialysis before transplantation (83,84).

The etiologic cause, i.e., end-stage renal disease (ESRD) affects cancer risk following transplantation. Observational studies show an increased risk of breast, liver, and pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus. Conversely, their age- and gender-matched counterparts in the general population have a marked reduction of 20%-30% (85). The risk of cancer relating to diabetes type 1 compared to type 2 requires investigation. Patients with polycystic kidney disease (PKD) demonstrate increased rates of liver, colorectal and kidney cancer compared to the general population and a reduced risk in specific subpopulations of patients. This is proposed to be due to lifestyle, genetic differences, and a higher frequency of nephrectomies before transplantation. Conversely, those with acquired PKD have shown increased rates of RCC (86).

Cancers that can lead to ESRD (myeloma, kidney cancers, urinary tract cancers) occur at higher rates in patients on dialysis and in kidney transplant recipients than in the general population (21). The etiology of urinary tract cancers may also involve aristolochic acid and cyclophosphamide, both of which have been shown to cause tubulointerstitial nephropathy. A cohort study found that 14% of patients who developed ESRD from analgesia were found to have urothelial cancers (87).

Transplant and immune factors can influence the incidence of cancers in this population. Patients with a panel reactive antibody (PRA) score >80% have a two-fold increased risk compared to baseline (88). HLA mismatching has been shown to influence the incidence of diffuse large "B-cell" lymphoma (89). Additionally, specific HLA subtypes have been associated with differing post-transplant cancer risks (90). Patients receiving live-donor kidneys have a significantly reduced cancer risk compared to deceased expanded criteria donor kidneys (91). Other transplant-related factors include oncogenic virus activation such as cytomegalovirus and BK polyomavirus.

### **Proposed pathogenic mechanisms for cancer development in kidney transplant recipients**

According to recent literature, the pathophysiological mechanisms/etiologies are threefold:

- 1) etiologies leading to ESRD;
- 2) immunosuppression leading to an increased risk post-transplantation; and
- 3) etiologies that do not show an immediate or clear increase in risk following transplantation.

Myeloma and kidney cancers are the most frequent type among kidney transplant patients; this reflects their recurrence post-transplantation. The second group relates to cancers related to viral oncogenesis

and prolonged immunosuppression. Enhanced oncogenesis in this category is associated with reduced immunosurveillance, leading to a reduced removal of malignant and virally infected cells. Notably, natural killer cell activity is reduced, which lowers activity against virally infected and cancerous cells (92). Further, kidney transplant recipients diagnosed with specific types of cancers were shown to have excess immunosenescent T cells and regulatory T cells. Overall, tumor-induced immune dysfunction can affect both innate and adaptive immunity. This combination enhances tumor progression and subsequently increases the opportunity for tumor escape and subsequent proliferation.

As discussed, some cancer risks are reduced while using calcineurin inhibitors. This introduces the third group of cancers, which we must be aware of and exhibit caution as not to generalize the mechanisms of cancer development. It has been suggested that immunosuppressive drugs have a direct immunosuppressive effect on cancer. Interestingly, it was shown that cyclosporin reduces the levels of pyruvate kinase isoform M2 (PMK2), an essential metabolite for oncogenic glycolysis and tumor proliferation (93).

### **Screening: to be or not to be?**

Screening for common cancers such as breast and colorectal cancer has proven beneficial in reducing the risk of cancer-related deaths in the general population. The same cannot be said for kidney transplant recipients, and it is currently recommended to screen these patients the same as with the general population. However, this is based on literature that failed to consider reduced life expectancy and the competing risks of death in these patients. Female transplant recipients were found to have a higher incidence of benign breast disease on mammography with a higher risk of false positives leading to potential harms associated with overdiagnosis (unnecessary core fine needle biopsies or surgery, etc.) (94).

Cost-effectiveness studies found that screening for cervical cancer (cytology) and colorectal cancer (fecal immunocytology) may be cost-effective, while RCC and breast cancer in average risk-kidney transplant patients are less beneficial and more costly (84,95).

There appears to be variation in the results of screening tests in kidney transplant recipients; therefore, an individualized and more multidisciplinary approach is warranted. This will take into account individual risks of cancer, competing priorities of other comorbidities, and patient preferences. This older version of the 'one-size-fits-all' medicine model is no longer beneficial to patients of specialist subpopulations such

as kidney transplant recipients. As specialists, we must strive for individualized management strategies to ensure every patient benefits the most. For example, kidney transplant recipients with higher cancer risks may benefit from more frequent testing. Conversely, those at a lower risk of cancer but a higher incidence of comorbidities may prefer to focus on rehabilitation relating to their comorbidities and a less aggressive approach to screening. In this way, it creates a management strategy that allows high-risk cancer patients to get screened and subsequently managed on time while creating a cost-benefit system that saves on those that do not require screening but rather comorbidity management (74).

### Post-transplantation cancer management

Management is complex and requires consideration of dosing and safety of chemotherapeutic agents. Chemotherapeutic agents reduce renal function and have the potential to cause nephrotoxicity and drug-drug interactions. Therefore, the consensus is to reduce the immunosuppressive dose after cancer diagnosis, especially for cancers with viral or immunosuppression-related etiology. However, this must be balanced against the risk of acute graft rejection. Interestingly, development of breast cancer in immunosuppressed patients, namely kidney transplant recipients, is somewhat different. Here we discuss this subpopulation of patients.

## BREAST CANCER IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

### Epidemiology

Cancer is the second most frequent cause of death in post-kidney transplant patients and significantly affects life expectancy and overall prognosis (74). Most malignancies are closely related to transplant-associated immunosuppression and infectious origin. However, *de novo* PTBC risk was found to be analogous to the risk of developing breast cancer in the general population (75). Insofar, this equal or slightly increased standardized incidence ratio (SIR) suggests a more complex relationship between breast cancer and kidney recipients than just an immunologic one.

Table 1. Standardized incidence ratios of post-kidney transplantation breast cancer from mentioned articles

Article authors	Standardized incidence ratio (95% CI)
Au <i>et al.</i> (96)	Canada 1.3 (1.0-1.7)
	Italy <sup>a</sup> 0.8 (0.5-1.2)
	Sweden 1.2 (0.9-1.8)
	Australia and New Zealand 1.0 (0.8-1.3)
	Taiwan 1.1 (0.6-1.9)
	USA 0.95 (0.86-1.0)
	Italy <sup>b</sup> 1.2 (0.8-1.8)
	UK 1.0 (0.8-1.2)
	Hong Kong 1.7 (1.0-2.8)
Collett <i>et al.</i> (81)	1.0 (0.8-1.2)
Stewart <i>et al.</i> (77)	0.8 (0.6-1.1) <sup>c</sup>
Kim <i>et al.</i> (97)	1.3 (1.0-1.8)
Birkeland <i>et al.</i> (98)	1.1 (0.6-1.8)
Benoni <i>et al.</i> (99)	1.16 (0.93-1.46)
Vajdic <i>et al.</i> (21)	1.03 <sup>d</sup>
Cheung <i>et al.</i> (101)	1.66 (1.0-2.75)
Jung <i>et al.</i> (102)	1.4 (1.0-1.9), 2.3 (1.5-3.5) <sup>e</sup>
Huo <i>et al.</i> (103)	1.28 (1.08-1.53)
USA registry (74)	1.85 0.77-0.93 <sup>f</sup>

- fifteen transplant centers in Italy
- four transplant centers in northern Italy
- in non-immune related malignancies (breast, rectum, prostate and ovary)
- calculated from the article (56 observed/54.2 expected cases)
- adjusted SIR by multivariable Cox model (age, diabetes mellitus, ischemic heart disease, heart failure, liver cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease)
- in 175,732 solid organ transplants (58.4% kidney, 21.6% liver, 10.0% heart, 4.0% lung)

According to most studies, the SIR of PTBC was equal to or reduced, despite some reports of a statistically significant increase of SIR, as can be surmised from Table 1. Au *et al.* gathered data from nine country registries and systematically analyzed the SIR to be equal, consistently, or slightly increased compared to the general population (96). Collett *et al.* found the SIR to be 1.0 (0.8-1.2, 95% CI) in 25,104 kidney transplant patients in England, Wales, and Scotland (81). Stewart *et al.* (1995) found the relative risk of PTBC in the first year to be 0.49 (0.22-0.77, 95% CI) and grew to 0.84 (0.64-1.03, 95% CI) in subsequent years (25). Stewart *et al.* (2009) found the SIR to be 0.8 (0.6-1.1, 95% CI)

in non-immune-related malignancies (breast, rectum, prostate, and ovary) (77). Kim *et al.* found the SIR to be 1.3 (1.0-1.8, 95% CI) in 14,842 South Korean kidney transplant recipients (97). Birkeland *et al.* found the SIR to be 1.1 (0.6-1.8, 95% CI) in 5,692 Nordic kidney transplant recipients (98). Benoni *et al.* report on a SIR of 1.16 (0.93-1.46, 95% CI) in the Nordic kidney recipient population in 2020 (99). Penn reports on an equal, expected prevalence of PTBC compared to the general population (330 cases of breast cancer out of 9,032 post-transplant malignancies) (50). Likewise, Vajdic *et al.* extracted data from the Australian population and found the SIR to be 1.03 (56 observed/54.2 expected cases) (21). However, a recent 2021 study by Anderson *et al.* found an increased incidence risk of PTBC compared to the national USA rate (0.35% vs. 0.28%) (100). Supporting that evidence, Cheung *et al.* report on SIR of 1.66 (1.0-2.75, 95% CI) in the Hong Kong population (101). Jung *et al.* extracted incidence rates from the Korean national database and found the crude SIR for PTBC to be 1.4 (1.0-1.9, 95% CI), and once a multivariable model (age, diabetes mellitus, ischemic heart disease, etc.) was taken into account, the adjusted SIR became 2.3 (1.5-3.5, 95% CI) (102). A comprehensive 2020 study analyzing 21 cohort studies found the SIR to be 1.28 (1.08-1.53, 95% CI) (103). Supporting the overall trend, the SIR of breast cancer after a solid organ transplant (175,732 solid organ transplants {58.4% kidney, 21.6% liver, 10.0% heart, 4.0% lung}) in the USA was 0.85 (0.77-0.93, 95% CI) in the 1987-2008 period (74). Data on PTBC in long-term patients are scarce, but Fuhrmann *et al.* found the risk of developing breast cancer to be related mainly to patient age and not directly to the number of years post-transplantation (104).

Albeit a relatively established reduced/equal SIR, the mortality risk of PTBC is still uncertain. Several institutions have reported an increased mortality rate for advanced-stage breast cancer post-kidney transplantation. Cheung *et al.* found the SMR from PTBC to be 1.9 higher than that of the general population (101). Wong *et al.* extracted data from the Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry and found PTBC patients to have 40% excess mortality compared to the same age in the general population (105). Correspondingly, Miao *et al.* found *de novo* breast carcinoma in organ transplants to have a poorer prognosis (30). Likewise, and probably anecdotally, Yasumura *et al.* described cases (n=2) of advanced breast cancer in kidney recipients and their poor prognosis (106).

Conversely, Kwak *et al.* found the prognosis similar to the general population. However, it is important to note the possible limitations of the small sample size and short follow-up period (107). Similarly, Jeong *et*

*al.* found survival rates identical to the general population (16 PTBC patients) (108). While the general mortality rates were equivocal, advanced breast carcinoma (stages 3 and 4) was found to have a poorer prognosis than in the general population (109). This led to the hypothesis that although immunosuppression does not increase the risk of developing breast cancer, it is needed for the progression and malignancy of breast carcinoma.

### Pathogenesis and risk factors

Unlike infectious-related malignancies, which flourish with immunosuppression, breast cancer seems to be related to hormonal, genetic, and aging factors (11). Moreover, breast cancer oncogenesis relation to inflammation is controversial, with recent conflicting meta-analyses reporting both a positive and negative prognostic value of neutrophil to lymphocytes ratio (66,110). It has even been postulated that immunosuppression has a protective role in post-transplant patients with breast cancer, as this kind of malignancy requires immune activation (25).

Independent risk factors for developing breast cancer can concurrently lead to kidney transplantation and may influence breast carcinoma oncogenesis. Here we discuss diabetes mellitus and aging as the key risk factors. Diabetes mellitus has been consistently reported to elevate the risk of developing breast cancer due to various general and local factors, even when excluding obesity and asserting diabetes mellitus is an independent factor (111). Supporting this finding, Larsson *et al.* conducted a meta-analysis and found diabetes mellitus to affect breast cancer risk positively (112). Diabetes mellitus is one of the leading causes of chronic kidney disease and significantly influences the need for kidney transplantation (113,114). Another rare and more lethal mechanism of developing PTBC is direct transmission when unidentified and disseminated from the donor (108).

Aging is another independent risk factor for developing breast cancer (108). Specifically, the age at presentation of PTBC is controversial. While some studies find no change, others found patients presenting at a younger age (108,115). Jeong *et al.* report on a median age for PTBC of 45.2 ( $\pm 4.5$ ) years compared to 48.6 ( $\pm 10.04$ ) years in the general breast cancer population, which argues for extensive screening post-transplantation (108). Additionally, Webster *et al.* stratified the risk of developing PTBC by age and found the SIR to be 3.12 (1.17-8.31, 95% CI) in females under 35 years of age with normalization of SIR with patient age (83). Nevertheless, most observational cohorts report an age correlating to the general population.

## Screening

Screening has been consistently reported to decrease breast cancer mortality by early detection and is a standard preventive measure in public health institutions. The recommended screening guidelines for post-transplant patients are currently extrapolated from the general population and are based primarily on age (116). Kato *et al.* advocated frequent follow-ups to allow breast cancer to be detected early and managed to detect eight out of nine PTBCs in an early asymptomatic stage in their screening program (117). However, this is based on the assumption that there is a more aggressive presentation in younger patients with subsequent poor prognoses. Acuna *et al.* assessed 13 screening program guidelines in solid organ recipients and found most breast cancer screening guidelines to parallel those of the general population, with a minority advocating for earlier screening age (118). However, this approach is challenged by Kiberd *et al.* when considering the reduced incidence of PTBC, cost-effectiveness of screening, and the reduced life expectancy of transplant recipients (119). Furthermore, increased screening in the post-transplant population can lead to potential overdiagnosis of breast cancer due to heightened unnecessary surveillance (120). Supporting this notion, Wong *et al.* report that most nephrologists would recommend screening in their patients despite a mostly reported equal/slightly increased SIR of PTBC, thereby increasing the chances of diagnosing them with breast cancer (121).

Depending on the malignancy, pre-transplantation evaluation includes a specific disease-free period before transplant, as patients with malignancy are considered to have a poorer prognosis and higher chance for recurrence (122). Current evaluation guidelines for kidney transplantation candidates are two years without early breast cancer (*in situ*) or five years without an advanced breast cancer diagnosis (stage 2) and absolute contraindication with stage 3-4 breast cancer (123). Lim *et al.* challenged this classification and offered the TNM grading system instead of early/advanced to be more precise and to correlate to the overall prognosis (124). To achieve a yet even more accurate prognostic tool, some encourage incorporating genomic profiling assays as a more comprehensive tool for evaluating the risk of developing PTBC (125). This disease-free period before transplantation may contribute to the observed lower SIR of PTBC compared to other malignancies.

## Management

The treatment for PTBC is mostly extrapolated from the general population with special considerations given to nephrotoxicity of certain chemotherapeutics,

graft-survival expectancy, concurrent comorbidities, and immunosuppression dosage adjustment. The latter poses a great challenge that could induce other iatrogenic malignancies or graft rejection (126,127). However, due to the infrequency of PTBC and the relatively small sample size of cohort studies, further investigation is needed to draw more specific guidelines for the post-transplantation population.

## CONCLUSION

In conclusion, the risk of developing breast cancer in kidney transplant recipients does not increase owing to the previously described mechanisms. Instead, the mechanisms seem to be unrelated to transplantation immunosuppression regimen. The mortality rates from PTBC are increased with younger age and advanced carcinoma at the time of presentation, even more so than in the general population. Pre-transplantation evaluation and heightened screening may also contribute to the overall incidence of PTBC. In contrast, other factors that lead to ESRD and kidney transplantation, such as diabetes mellitus, can contribute to the development and prognosis of PTBC.

## R E F E R E N C E S

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-49.
2. Rojas K, Stuckey A. Breast cancer epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016; 59(4): 651-72.
3. Šekerija M, Alfirević M, Fabijanić U *et al.* Epidemiology of cancer in Croatia – recent insights and international comparisons. *Libri Oncol* 2019; 47(2-3): 84-90.
4. Brkljačić B, Parun AŠ. Croatian success in early breast cancer detection: favourable news in Breast Cancer Awareness Month. *Croat Med J* 2021; 61(5): 389-90.
5. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest* 2007; 117(11): 3155-63.
6. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011; 147(2): 275-92.
7. Enriquez L, Listinsky J. Role of MRI in breast cancer management. *Cleve Clin J Med* 2009; 76(9): 525-32.
8. Basse C, Arock M. The increasing roles of epigenetics in breast cancer: implications for pathogenicity, biomarkers, prevention and treatment. *Int J Cancer* 2015; 137(12): 2785-94.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1): 7-30.

10. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ *et al.* Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(1): 193-200.
11. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN *et al.* Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 2017; 13(11): 1387-97.
12. Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *Int J Womens Health* 2017; 9: 265-72.
13. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Womens Health Med* 2016; 3(1): 8-14.
14. Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M *et al.* Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2010; 127(3): 685-95.
15. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer* 2019; 11: 151-64.
16. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(8): 417-36.
17. Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD *et al.* Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. *Nat Rev Cancer* 2019; 19(6): 349-58.
18. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15(5): 288-98.
19. di Cesare M, Bentham J, Stevens GA *et al.* Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; 387(10026): 1377-96.
20. Standish LJ, Sweet ES, Novack J *et al.* Breast cancer and the immune system. *J Soc Integr Oncol* 2008; 6(4): 158-68.
21. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR *et al.* Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296(23): 2823-31.
22. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H *et al.* Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1582-8.
23. Vial T, Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003; 185(3): 229-40.
24. Gaya SB, Rees AJ, Lechler RI *et al.* Malignant disease in patients with long-term renal transplants. *Transplantation* 1995; 59(12): 1705-9.
25. Stewart T, Tsai SC, Grayson H *et al.* Incidence of *de-novo* breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. *Lancet* 1995 23; 346(8978): 796-8.
26. Stewart T, Henderson R, Grayson H *et al.* Reduced incidence of rectal cancer, compared to gastric and colonic cancer, in a population of 73,076 men and women chronically immunosuppressed. *Clin Cancer Res* 1997; 3(1): 51-5.
27. Knight SR, Russell NK, Barcena L *et al.* Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009; 87(6): 785-94.
28. Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(8): 1545-9.
29. Katabathina VS, Menias CO, Tammisetti VS *et al.* Malignancy after solid organ transplantation: comprehensive imaging review. *Radiographics* 2016; 36(5): 1390-407.
30. Miao Y, Everly JJ, Gross TG *et al.* *De novo* cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87(9): 1347-59.
31. Guillemin A, Rousseau B, Neuzillet C *et al.* Cancers solides après transplantation d'organe: épidémiologie, pronostic et spécificités de prise en charge. *Bull Cancer* 2017; 104(3): 245-57. (in French)
32. Desai R, Neuberger J. Donor transmitted and *de novo* cancer after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6170-9.
33. Desai R, Collett D, Watson CJ *et al.* Cancer transmission from organ donors – unavoidable but low risk. *Transplantation* 2012; 94(12): 1200-7.
34. Neipp M, Schwarz A, Pertschy S *et al.* Accidental transplantation of a kidney with a cystic renal cell carcinoma following living donation: management and 1-year follow-up. *Clin Transplant* 2006; 20(2): 147-50.
35. Martinez OM, de Gruilj FR. Molecular and immunologic mechanisms of cancer pathogenesis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8(11): 2205-11.
36. Pfister H. Oncogenic viruses. *Cancer Treat Res* 2009; 146: 133-42.
37. Wheless L, Jacks S, Mooneyham Potter KA *et al.* Skin cancer in organ transplant recipients: more than the immune system. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(2): 359-65.
38. McGregor JM, Proby CM, Leigh IM. Virus infection and cancer risk in transplant recipients. *Trends Microbiol* 1996; 4(1): 2-3.
39. London NJ, Farmery SM, Will EJ *et al.* Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995; 346(8972): 403-6.
40. Kehinde EO, Petermann A, Morgan JD *et al.* Triple therapy and incidence of *de novo* cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg* 1994; 81(7): 985-6.
41. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D *et al.* Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351(9103): 623-8.
42. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A *et al.* The Janus face of immunosuppression – *de novo* malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. *Kidney Int* 2007; 71(12): 1271-8.
43. van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE *et al.* Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on the risk of cancer: population-based retrospective cohort study. *BMJ* 2010; 340(7744): 463.
44. Herman M, Weinstein T, Korzets A *et al.* Effect of cyclosporin A on DNA repair and cancer incidence in kidney transplant recipients. *J Lab Clin Med* 2001; 137(1): 14-20.

46. Whittington R, Faulds D. Interleukin-2. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with cancer. *Drugs* 1993; 46(3): 446-514.
47. Domhan S, Zeier M, Abdollahi A. Immunosuppressive therapy and post-transplant malignancy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(4): 1097-103.
48. Luan FL, Hojo M, Maluccio M *et al*. Rapamycin blocks tumour progression: unlinking immunosuppression from anti-tumor efficacy. *Transplantation* 2002; 73(10): 1565-72.
49. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M *et al*. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397(6719): 530-4.
50. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7(2): 147-56.
51. Chen C, Johnston TD, Reddy KS *et al*. Cyclosporine directly causes oxidative stress and promotes Epstein-Barr virus transformation of human B cells. *J Surg Res* 2001; 100(2): 166-70.
52. Guba M, Graeb C, Jauch KW *et al*. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77(12): 1777-82.
53. Datta D, Contreras AG, Basu A *et al*. Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene Ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69(23): 8902-9.
54. Zhang Z, Wang M, Xu L *et al*. Cancer occurrence following azathioprine treatment in myasthenia gravis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2021; 88: 70-4.
55. Thaanat O, Morelon E. Cancer and immunosuppression: pro- and antitumoral effects of immunosuppressive drugs. *Nephrol Ther* 2005; 1(1): 23-30.
56. Chockalingam R, Downing C, Tyring SK. Cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *J Clin Med* 2015; 4(6): 1229-39.
57. Jiyad Z, Olsen CM, Burke MT *et al*. Azathioprine and risk of skin cancer in organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2016; 16(12): 3490-503.
58. Singh H, Nugent Z, Demers AA *et al*. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141(5): 1612-20.
59. Setshedi M, Epstein D, Winter TA *et al*. Use of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of non-melanoma skin cancer in an at-risk population: a cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(2): 385-9.
60. Pedersen EG, Pottgård A, Hallas J *et al*. Risk of non-melanoma skin cancer in myasthenia patients treated with azathioprine. *Eur J Neurol* 2014; 21(3): 454-8.
61. Mcgurgan IJ, Mcguigan C. Nonmelanoma skin cancer risk awareness in azathioprine-treated myasthenia gravis patients. *Brain Behav* 2015; 5(10).
62. Na R, Laaksonen MA, Grulich AE *et al*. High azathioprine dose and lip cancer risk in liver, heart, and lung transplant recipients: a population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(6): 1144-52e6.
63. Beaugerie L, Brousse N, Marie Bouvier A *et al*. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374(9701): 1617-25.
64. Herrinton LJ, Liu L, Weng X *et al*. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(12): 2146-53.
65. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A *et al*. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017; 318(17): 1679-86.
66. Zhang Y, Sun Y, Zhang Q. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2020; 20(1).
67. Opelz G, Naujokat C, Daniel V *et al*. Disassociation between the risk of graft loss and risk of non-Hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81(9): 1227-33.
68. de Gruijl FR, Koehl GE, Voskamp P *et al*. Early and late effects of the immunosuppressants rapamycin and mycophenolate mofetil on UV carcinogenesis. *Int J Cancer* 2010; 127(4): 796-804.
69. Krötz F, Keller M, Derflinger S *et al*. Mycophenolate acid inhibits endothelial NAD(P)H oxidase activity and superoxide formation by a Rac1-dependent mechanism. *Hypertension* 2007; 49(1): 201-8.
70. Hirunsatitpron P, Hanprasertpong N, Noppakun K *et al*. Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(2): 476-89.
71. Campbell SB, Walker R, Tai SS *et al*. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for non-melanoma skin cancer. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1146-56.
72. Hoogendijk-van Den Akker JM, Harden PN, Hoitsma AJ *et al*. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J Clin Oncol* 2013; 31(10): 1317-23.
73. Yanik EL, Siddiqui K, Engels EA. Sirolimus effects on cancer incidence after kidney transplantation: a meta-analysis. *Cancer Med* 2015; 4(9): 1448-59.
74. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF *et al*. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306(17): 1891-901.
75. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B *et al*. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 – a Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013; 132(6): 1429-38.
76. Kyllönen L, Salmela K, Pukkala E. Cancer incidence in a kidney-transplanted population. *Transpl Int* 2000; 13(Suppl 1): S394-8.

77. Stewart JH, Vajdic CM, van Leeuwen MT *et al.* The pattern of excess cancer in dialysis and transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3225-31.
78. Farrugia D, Mahboob S, Cheshire J *et al.* Malignancy-related mortality following kidney transplantation is common. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1395-403.
79. van de Wetering J, Roodnat JJ, Hemke AC *et al.* Patient survival after the diagnosis of cancer in renal transplant recipients: a nested case-control study. *Transplantation* 2010; 90(12): 1542-6.
80. McDonald SP. Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Kidney Int Suppl* 2015; 5(1): 39-44.
81. Collett D, Mumford L, Banner NR *et al.* Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant* 2010; 10(8): 1889-96.
82. Vogelzang JL, van Stralen KJ, Noordzij M *et al.* Mortality from infections and malignancies in patients treated with renal replacement therapy: data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(6): 1028-37.
83. Webster AC, Craig JC, Simpson JM *et al.* Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15 183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7(9): 2140-51.
84. Wong G, Howard K, Chapman JR *et al.* Cost-effectiveness of breast cancer screening in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 916-29.
85. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT *et al.* Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 905-13.
86. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S *et al.* Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(4): 750-6.
87. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH *et al.* Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342(23): 1686-92.
88. Lim WH, Chapman JR, Wong G. Peak panel reactive antibody, cancer, graft, and patient outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2015; 99(5): 1043-50.
89. Hussain SK, Makgoeng SB, Everly MJ *et al.* HLA and risk of diffuse large B cell lymphoma after solid organ transplantation. *Transplantation* 2016; 100(11): 2453-60.
90. Lustberg ME, Pelletier RP, Porcu P *et al.* Human leukocyte antigen type and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2015; 99(6): 1220-5.
91. Ma MKM, Lim WH, Turner RM *et al.* The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation* 2014; 98(12): 1286-93.
92. Peraldi MN, Berrou J, Venot M *et al.* Natural killer lymphocytes are dysfunctional in kidney transplant recipients on the diagnosis of cancer. *Transplantation* 2015; 99(11): 2422-30.
93. Jiang K, He B, Lai L *et al.* Cyclosporine A inhibits breast cancer cell growth by downregulating the expression of pyruvate kinase subtype M2. *Int J Mol Med* 2012; 30(2): 302-8.
94. Sangthawan P, Fox J, Atkins RC *et al.* Increased incidence of benign breast disease in female renal transplant patients receiving cyclosporin. *ANZ J Surg* 2002; 72(3): 222-5.
95. Wong G, Howard K, Craig JC *et al.* Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in renal transplant recipients. *Transplantation* 2008; 85(4): 532-41.
96. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(8): 508-20.
97. Kim B, Kang M, Kim Y *et al.* *De novo* cancer incidence after kidney transplantation in South Korea from 2002 to 2017. *J Clin Med* 2021; 10(16).
98. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU *et al.* Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995; 60(2): 183-9.
99. Benoni H, Eloranta S, Dahle DO *et al.* Relative and absolute cancer risks among Nordic kidney transplant recipients – a population-based study. *Transpl Int* 2020; 33(12): 1700-10.
100. Anderson TL, Brandts HM, Gunderson T *et al.* Breast cancers observed in transplant patients in a single institution. *Clin Imaging* 2021; 76: 26-9.
101. Cheung CY, Lam MF, Chu KH *et al.* Malignancies after kidney transplantation: Hong Kong renal registry. *Am J Transplant* 2012; 12(11): 3039-46.
102. Jung SW, Lee H, Cha JM. Risk of malignancy in kidney transplant recipients: a nationwide population-based cohort study. *BMC Nephrol* 2022; 23(1): 160.
103. Huo Z, Li C, Xu X *et al.* Cancer risks in solid organ transplant recipients: results from a comprehensive analysis of 72 cohort studies. *Oncoimmunology* 2020; 9(1).
104. Fuhrmann JD, Valkova K, von Moos S *et al.* Cancer among kidney transplant recipients more than 20 years after transplantation: post-transplant lymphoproliferative disorder remains the most common cancer type in the ultra long-term. *Clin Kidney J* 2022; 15(6): 1152-9.
105. Wong G, Chapman JR, Craig JC. Death from cancer: a sobering truth for patients with kidney transplants. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1262-4.
106. Yasumura T, Ohmori Y, Aikawa I *et al.* Breast cancer arising *de novo* in recipients of kidney allograft. *Jpn J Surg* 1989; 19(3): 370-5.
107. Kwak HY, Chae BJ, Bae JS *et al.* Breast cancer after kidney transplantation: a single-institution review. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 77.
108. Jeong IJ, Lee SG, Kim YH *et al.* Characteristics and prognosis of breast cancer after liver or kidney transplantation. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 167(1): 101-6.
109. Buell JF, Hanaway MJ, Trofe J *et al.* *De novo* breast cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34(5): 1778-9.
110. Chen J, Pan Y, He B *et al.* Meta-analysis of the prognostic value of inflammation parameter in breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2018; 14(8): S85-S9.
111. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L *et al.* Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(4): 1103-23.

112. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(4): 856-62.
113. Jager KJ, Fraser SDS. The ascending rank of chronic kidney disease in the global burden of disease study. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(Suppl 2): ii121-8.
114. Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM *et al.* Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388(10053): 1603-58.
115. Nelson HD, Fu R, Cantor A *et al.* Effectiveness of breast cancer screening: systematic review and meta-analysis to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2016; 164(4): 244-55.
116. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE *et al.* Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(Suppl 15): S1-86.
117. Kato T, Kakuta Y, Abe T *et al.* The benefits of cancer screening in kidney transplant recipients: a single-centre experience. *Cancer Med* 2016; 5(2): 153-8.
118. Acuna SA, Huang JW, Scott AL *et al.* Cancer Screening Recommendations for Solid Organ Transplant Recipients: a systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2017; 17(1): 103-14.
119. Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2003; 3(5): 619-25.
120. Welch HG, Black WC. Over-diagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(9): 605-13.
121. Wong G, Webster AC, Chapman JR *et al.* Reported cancer screening practices of nephrologists: results from a national survey. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7): 2136-43.
122. Scandling JD. Kidney transplant candidate evaluation. *Semin Dial* 2005; 18(6): 487-94.
123. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA *et al.* KDIGO clinical practice guideline on the evaluation and management of candidates for kidney transplantation. *Transplantation* 2020; 104(Suppl 1): S11-103.
124. Lim WH, Au E, Krishnan A *et al.* Assessment of kidney transplant suitability for patients with prior cancers: is it time for a rethink? *Transplant Int* 2019; 32(12): 1223-40.
125. Mukhtar RA, Piper ML, Freise C *et al.* The novel application of genomic profiling assays to shorten inactive status for potential kidney transplant recipients with breast cancer. *Am J Transplant* 2017; 17(1): 292-5.
126. Wong G, Au E, Badve S *et al.* Breast cancer and transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17(9): 2243-53.
127. Marcén R, Pascual J, Tato AM *et al.* Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003 Aug; 35(5): 1714-6.

## SAŽETAK

### KARCINOM DOJKE I IMUNOSUPRESIJA U PRIMATELJA BUBREŽNOG PRESATKA: PREGLED LITERATURE

R. POPPER<sup>1</sup>, M. KLJAJIĆ<sup>1</sup>, G. ALUSH<sup>1</sup>, W. MIGO<sup>1</sup>, N. BAŠIĆ-JUKIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska; <sup>2</sup>Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Rak dojke najčešća je novotvorina i peti uzrok smrti žena. Etiologija i patogeneza ovoga zloćudnog tumora su multifaktorske. Pojava neoplazma u primatelja solidnih organa liječenih imunosupresivnim lijekovima je 2 do 3 puta veća nego u općoj populaciji. U rizičnoj populaciji su i žene s presađenim bubregom. Cilj ovoga pregleda literature je istražiti povezanost pojavnosti karcinoma dojke u primatelja bubrežnog presatka i imunosupresivnih režima, opisati njihovu ulogu u tom procesu te istražiti trenutne preporuke probira za rano otkrivanje karcinoma dojke u toj populaciji. Kako bismo pristupili potrebnoj literaturi koristili smo bazu podataka PubMed-a. MeSH pojmovi uporabljeni za pretragu baze literature su bili: "breast cancer"; "risk factors"; "cancer screening"; "kidney transplantation"; "immunosuppression" i "cancer". Nakon primjene kriterija isključenja ukupno je pregledano 409 članaka. Članci su uključivali randomizirana kontrolna istraživanja, preglede i sustavne preglede literature. Uporabljene su i reference s drugih pregleda literature kako bi se pribavile dodatne relevantne informacije koje potencijalno nisu bile dohvaćene pri inicijalnoj pretrazi. Karcinom dojke najdijagnosticiraniji je karcinom i ujedno peti vodeći uzrok smrti žena u svijetu. Karcinom dojke je na trećem mjestu liste malignih uzročnika smrti, odmah iza karcinoma pluća i kolorektalnog karcinoma. Karcinom dojke je uzrokovan kombinacijom hormonskih i genetskih čimbenika te čimbenika vezanih uz starenje. Značajan čimbenik procesa kancerogeneze je imunosupresija, što potvrđuje dva do tri puta češća pojavnost malignih bolesti u populaciji primatelja transplantiranih organa. Kronična imunosupresivna terapija, okolišni čimbenici (izlaganje sunčevu zračenju) i genetički zapisi pojedinaca utječu na proces razvoja malignih bolesti u primatelja transplantiranih organa. Imunosupresivni lijekovi smanjuju imuni nadzor, što pospješuje proces virusne onkogeneze te opće karcinogeneze. Primatelji bubrežnog presatka skloniji su razvoju karcinoma upravo zbog doživotne imunosupresivne terapije pa je karcinom drugi uzročnik smrtnosti kod te populacije. Od iznimne važnosti je spomenuti da razlike u procijenjenom riziku razvoja karcinoma ovise upravo o vrsti karcinoma. Pokazalo se da imunosupresija ne utječe na određene maligne bolesti poput karcinoma dojke, jer je njihov relativni rizik usporediv s onim u općoj populaciji. Zbog ograničenog broja radova koji se bave tematikom karcinoma dojke nakon transplantacije bubrega ovom prigodom predstavljamo sveobuhvatan pregled dosadašnje literature, trenutnog razumijevanja patofiziologije bolesti, uloge probira u njenoj dijagnozi i liječenju. Opsežnim pregledom literature došli smo do zaključka da rizik razvoja karcinoma dojke nakon transplantacije u primatelja bubrežnog presatka nije povećan u usporedbi s općom populacijom. Iz pregledanih radova proizlazi zaključak da razvoj karcinoma dojke u primatelja bubrežnog presatka nije povezan s post-transplantacijskim imunosupresivnim režimom te je uglavnom povezan sa starenjem i neovisnim čimbenicima rizika koji sami po sebi mogu dovesti do transplantacije bubrega, kao što je dijabetes melitus. Zbog programa probira za rano otkrivanje karcinoma post-transplantacijski karcinom dojke obično se dijagnosticira rano. Međutim, ako ga se dijagnosticira u uznapredovalim stadijima povezan je sa značajno lošijim ishodom i povećanom razinom smrtnosti u usporedbi s općom populacijom. Preporuka je da se probir bolesnika provodi zajedno s općom populacijom koja odgovara dobi i spolu bolesnika s presatkom, uz naglasak na individualni pristup svakom bolesniku. Iznimno je važno napomenuti da je ovo područje medicine koje zahtijeva daljnje istraživanje. Zbog rijetkosti post-transplantacijskog karcinoma dojke i oskudnih resursa na tu tematiku većina smjernica ekstrapolirana je iz opće populacije i ne odgovara minimalnom riziku od razvoja te bolesti. Slično tome, smjernice za liječenje izvedene su iz podataka opće populacije i ne uzimaju u obzir posebna razmatranja kod populacije pacijenata s bubrežnim presatkom kao: održavanje funkcionalnog presatka, odbacivanje presatka, nefrotoksične kemo-terapijske lijekove i istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova. Potrebno je spomenuti da je heterogenost rezultata o kojima se raspravlja u našem pregledu literature posljedica različitih vrsta imunosupresivnih režima, transplantiranih organa, pridruženih bolesti, duljine praćenja bolesnika i programa probira. Kako bi se definirale jasne smjernice prilagođene ovoj populaciji, potrebno je daljnje istraživanje mehanizama nastanka bolesti, uz produljeno vrijeme praćenja pacijenata na različitim imunosupresivnim režimima kako bi se omogućila naknadna usporedba.

**Ključne riječi:** karcinom dojke, čimbenici rizika, probir, transplantacija bubrega, imunosupresija

# PAIN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

ĐIĐI DELALIĆ<sup>1</sup>, INGRID PRKAČIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; <sup>2</sup>Emergency Polyclinic, Department of Internal Medicine, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

Pain is a complex uncomfortable sensation caused by a multitude of etiologic factors. It is divided into many different types, differing by the mechanism of origin and the presence of other subjective sensations related to pain. The phenomenon of pain is a subjective one, with various painful stimuli being described and felt differently among individual patients. Therefore, it is often hard to quantify and accurately measure. However, one thing is for certain, regardless of its etiology, type or place of origin, and it is that pain is a disabling condition affecting an individual's functional, social and biological status and should therefore be treated promptly and appropriately. Patients with chronic kidney disease (CKD), especially those with end stage renal disease, are often undertreated for pain, resulting in lower adherence to therapy and a higher incidence of anxiety and depression, ultimately leading to an overall lower quality of life. There are many factors included in the undertreatment of pain in this patient population, the main ones being inappropriate pain assessment and fear of prescribing pain medication due to renal function impairment affecting the pharmacokinetics of most commonly used analgesics. This review aims to educate all physicians working with CKD patients and provide an overview of the most commonly used pharmacological pain management strategies and their feasibility in treating this sensitive patient population, therefore hopefully making the current statistics of undertreated pain in CKD less grim than they currently are.

**Key words:** chronic kidney disease, end stage renal disease, opioid analgesics, pain management, quality of life

**Address for correspondence:** Professor Ingrid Prkačin, MD, PhD  
Emergency Polyclinic  
Department of Internal Medicine  
Merkur University Hospital  
Zajčeva 19  
10000 Zagreb, Croatia  
Telephone: 012253 470; E-mail: ingrid.prkacin@gmail.com

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a disease marked by persistence of structural and/or functional abnormalities of the kidney lasting for more than 3 months. While there are different methods of evaluating and quantifying the extent of functional and structural disorders, the finding most commonly used in grading and stratifying the disease in different stages of severity is the estimated glomerular filtration rate (eGFR). Using the eGFR, CKD is divided into five stages of severity, from G1 to G5 (1). Patients in the G5 group have an eGFR of less than 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (2) and are considered to have end stage renal disease (ESRD), necessitating renal replacement therapy by hemodialysis or renal transplantation. As the renal function

deteriorates in patients with CKD, especially in the G3-G5 stages, their capacity of metabolizing various medications is lowered, therefore necessitating special considerations in dosing those medications. This literature review will focus on pain management in patients with CKD and ESRD, with special emphasis on adequate dosing regimens and contraindications of various analgesic medications.

## CHRONIC KIDNEY DISEASE AND PAIN

Pain in CKD patients is an often unrecognized and inadequately treated problem. It affects around 58% of patients with CKD, with about half of those experi-

encing pain rating it as moderate to severe (2). Also, in around 18% of the patients with pain, the pain is of multifactorial etiology (3), making it even more difficult to treat. While patients with CKD generally suffer from the same types of pain as the general population (musculoskeletal, neuropathic), patients with ESRD on hemodialysis suffer from pain coming from additional sources related to the procedures connected with hemodialysis, such as cannulation pain or pain caused by vascular access (3). Papers reviewing analgesic use and prescribing in patients with CKD show that despite the relatively high prevalence of pain as a symptom in this patient population, analgesic medication is often underprescribed or the less desirable therapeutic options (e.g., nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) are chosen as the preferred treatment modality (4). Pain is not only a problem restricted to the patients themselves, but an issue with the ability to negatively affect treatment; ESRD patients with pain are more likely to experience irritability, insomnia, depression and decreased overall quality of life (5), which consequently lead to shortened or missed hemodialysis treatments and an increased rate of hospitalizations and emergency department visits (6).

The main causes of pain in CKD patients are related to their comorbidities, the primary renal disease itself, and the various complications of CKD (5). Among the comorbidities, the most common ones causing pain are peripheral vasculopathies and neuropathies, osteoarthritis, osteoporosis, malignancies, and ischemic heart disease. Some of the most common primary renal conditions causing pain are urinary tract infections, diabetic nephropathy, and vasculitis.

#### THE VARIOUS FACES OF PAIN – PAIN ETIOLOGIES AND TYPES PRESENT IN CKD PATIENTS

Pain is not a singular phenomenon, but rather a blanket term used to describe unpleasant sensations originating from various sources and caused by a plethora of different mechanisms at the micro- and macrocellular level. The following descriptions and reviews target the most common mechanisms and types of pain in CKD patients.

Renal-specific pain as a term describes the painful stimuli related primarily to the structure of the kidney. A notable example is pain in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease, most often caused by infections or ruptures of cysts, or enlargement of the kidney itself and stretching the renal capsule (7). Other causes of renal-specific pain are dialysis-related amyloidosis (caused by deposition of  $\beta_2$  amyloid

fibrils in articular and periarticular spaces, causing joint pain and limited movement in the joints) and calciphylaxis (caused by disbalance in the metabolism of calcium and phosphate, leading to vascular calcifications and subsequent ischemia) (8).

Musculoskeletal pain refers to pain caused by abnormalities in the musculoskeletal system. Several risk factors for this type of pain have been identified, with female sex, obesity, presence of comorbidities and aging being the most important ones. Muscle cramps affect 33%-85% of patients undergoing hemodialysis (9). Patients on hemodialysis are also at a greater risk of having restless leg syndrome, a disorder defined by a feeling of soreness in the legs and urge to move the legs, even during sleep. It is estimated that the prevalence of restless leg syndrome in hemodialysis patients is 2-3 times greater than in the general population (10).

Neuropathic pain is related to the abnormalities of the nerves, most commonly the peripheral ones, and can be ascribed to the two leading etiologic factors in CKD patients, i.e., diabetes mellitus (more precisely, its complication of peripheral diabetic nephropathy) and uremia (peripheral uremic nephropathy is present in more than 90% of CKD patients). These neuropathies are usually progressive and symmetric and most commonly start in lower extremities. Besides pain, peripheral neuropathies are also a contributing factor to the increased risk of pedal ulcerations and lower extremity amputations in CKD patients, together with coronary artery disease and peripheral artery disease (11). Peripheral artery disease can also cause a different type of painful sensation called ischemic pain.

Pain related to hemodialysis is a separate phenomenon caused by a variety of etiologic factors. One of the most common painful phenomena related to hemodialysis are headaches, affecting approximately 50% of patients and resolving within 72 hours of the most recent hemodialysis treatment session (12).

#### HOW TO ASSESS PAIN

In order to recognize and treat pain in CKD patients, various screening and measuring strategies must be utilized. While there are no specific questionnaires or inventories designed for evaluating pain in CKD patients, there are several widely used pain evaluation tools that can be applied to this patient population. Pain evaluation tools can be divided into one-dimensional, which measure only the intensity of pain, and multi-dimensional, which measure various functional, social and psychological aspects of pain. The most commonly used one-dimensional pain evaluation

tools are the numeric rating scale (NRS), which uses numbers from 0 to 10, with 0 signifying no pain and 10 signifying the worst pain imaginable, and the visual analog scale (VAS), which uses a 100-mm line to mark the intensity of pain, with 0 mm denoting no pain and 100 mm the worst pain imaginable. There is also the verbal rating scale, which uses five adjectives to describe pain (nonexistent, mild, moderate, severe and extreme) (13). Of the multi-dimensional pain evaluation tools, the brief pain inventory (BPI) and the McGill Pain Questionnaire (MPQ) are the most commonly used ones. In CKD patients, evaluating the quality of pain in addition to its intensity is of utmost importance, considering the prevalence of neuropathic pain. If neuropathic pain is suspected, one of the specially designed questionnaires for neuropathic pain evaluation can be used, with the most popular one being the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) scale, which has a sensitivity of 82%-91% and specificity of 80%-94% (14). It should also be taken into consideration that patients experiencing pain are at a greater risk of developing depression, and proper screening for anxiety and depression should be conducted in CKD patients suffering from chronic pain. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) has been successfully used in CKD patients and has been shown as a reliable screening tool (15).

#### IDENTIFYING THE SOURCE OF THE PROBLEM

Despite the wide array of pain evaluation tools available, pain in CKD, as has already been stressed, is still often unrecognized and inadequately treated. There are several different problems that present a barrier to successful pain management. The first problem is inadequate assessment, which is caused by incomplete patient histories, inadequately detailed physical examinations, not using validated tools and questionnaires for evaluating pain, and not standardizing pain evaluation at a single institution in general. Pain should be assessed on every follow up visit or hemodialysis session. Another significant barrier is the fear of drug toxicity. It is well known that patients with CKD have altered metabolism of medications (16), with inappropriate dosing potentially causing either toxicity or inadequate analgesia. There are not enough data on the pharmacokinetics of analgesic medications in CKD patients, especially in those with ESRD, and more studies are necessary to provide physicians with increased confidence when prescribing and dosing analgesic agents. Also, a certain number of physicians still hold opinions that pain is an inevitable part of aging and disease, which has been refuted numerous times in the literature.

#### NONPHARMACOLOGICAL METHODS OF PAIN MANAGEMENT

Nonpharmacological methods of treating pain in CKD patients mostly include various physical medicine treatments. Cryotherapy can be used to reduce local inflammation and swelling, while thermotherapy can be used to alleviate muscle pain and relieve spasms. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has been used in a variety of situations, especially in low back pain, where it has been shown to be more effective than placebo. Still, in conditions specifically related to hemodialysis and CKD, there are insufficient, if any, data to prove its effectiveness in reducing pain (17). Acupuncture has been evaluated in CKD patients, without any significant conclusions on its benefits or harms (18). Musical therapy has been shown to potentially reduce pain and anxiety during hemodialysis treatment sessions (19).

#### SOME CONSIDERATIONS RELATED TO PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PAIN

In CKD patients, there are several problems related to the pharmacokinetics of drugs; the metabolism, especially if the drug is metabolized by the kidney, can occur at a significantly lower rate if the kidney is damaged, potentially causing toxicity. Furthermore, hypoalbuminemia, often present in CKD, reduces the binding of drugs in the plasma, further increasing the 'free' fraction of the drug. Also, if the patient is undergoing hemodialysis, it means that a drug has to pass through a membrane in order to be removed from the body (20). There are two main dosing modification strategies in CKD, taking into consideration the impaired renal function. The first is interval-based, employed by increasing temporal interval between the two doses of a drug, while the dose itself remains unchanged. The second strategy is dose-based, lowering the doses of the drugs, while keeping temporal interval between the doses unchanged (21).

#### PHARMACOLOGICAL ANALGESIA - NON-OPIOIDS

One of the most commonly used non-opioid analgesics in general is paracetamol, which is also the most commonly used analgesic in CKD (22), being proven as effective in mild to moderate pain. In the general population, the maximum recommended daily dose of paracetamol is 4 g, taken in four 1-g doses with a 6-hour interval between the doses. In ESRD patients, it is recommended to increase the interval between doses to 8 hours (23), while several clinical studies have shown paracetamol to be effectively removed by hemodialysis (24).

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are often prescribed as analgesics in the general population. However, they are known to have cardiotoxic, gastronomic and nephrotoxic side effects. Furthermore, it is recommended to avoid NSAIDs for treating pain in patients with heart failure, arterial hypertension, and CKD. By inhibiting prostaglandin synthesis in the kidneys, NSAIDs indirectly cause afferent arteriolar vasoconstriction, reducing blood flow to the kidney and potentially causing acute kidney injury. They have also been shown to cause direct cytotoxicity and immune-mediated cell injury in the kidneys (25). Therefore, they should be avoided in both CKD and ESRD patients. Several clinical studies with NSAIDs were conducted in ESRD patients, but mostly with the primary goal of observing their pharmacokinetics in this patient population rather than evaluating their safety and efficacy in managing pain. Regarding the dosing, if an NSAID is indicated, it is recommended to use either naproxen (26) or indomethacin, as there are no dosing adjustments necessary in ESRD patients. Although avoiding NSAIDs is strongly recommended in patients with CKD, studies have shown that around 17% of CKD patients use NSAIDs more than several times a week. The indications for which NSAIDs are most commonly used in this population are headaches and musculoskeletal pain. Corresponding to the knowledge gained from basic science studies, the side effects of NSAIDs in CKD patients are serious and common; 40% of patients experience a decline in renal function, 37% develop peptic ulcer disease, and 18% notice oscillations in blood pressure and worsened blood pressure control (27).

When discussing non-opioid analgesic drugs, ketamine should also be mentioned and considered as a legitimate therapeutic option. Ketamine is an *N*-methyl-D-aspartate glutamate receptor antagonist with analgesic, sedative, dissociative and anesthetic properties, depending on the dose applied (28). For analgesia, doses of 0.1 mg/kg to 0.3 mg/kg are usually applied intravenously, combined with 100 mL of normal saline in a 30-minute infusion.

#### PHARMACOLOGICAL ANALGESIA – OPIOIDS

Although opioids are often used as the medications of choice in treating chronic pain, there is not much scientific evidence for adequate quality that would encourage their use in any chronic pain other than the one caused by malignancies. Systematic reviews have shown a moderate benefit in pain scores at most (29), which, taking into consideration the possible side effects of opioid treatment such as opioid-induced hyperalgesia and potential addiction, makes using them in any patient population, including CKD patients,

questionable at best. While there are a lot of para-medical factors related to opioid use (most notably the opioid crisis in the United States), these will not be further discussed here as this is a journal based in Europe, where access to opioids is strictly regulated in most countries and their use, in general, is several orders of magnitude less frequent than in the US. When opioids are prescribed to CKD patients, they are most often prescribed for musculoskeletal, neuropathic and post-traumatic pain. Opioid use in CKD patients is correlated to higher rates of mortality, hospitalization, and dialysis discontinuation (30). Regarding the choice of opioid agent, pharmacological studies have shown buprenorphine, methadone and fentanyl to be the safest for CKD and ESRD patients because of their pharmacokinetic properties (31). Fentanyl is a strong systemic opioid with a short half-life. It can be taken either as a transdermal patch lasting for 3 days or a rapid transmucosal formulation for acute pain in malignancy. Although it is deemed as a safer alternative to other opioids in CKD patients, it is still not recommended to any patients with severe renal, especially those on hemodialysis, as it binds with a strong affinity to plasma proteins and has a relatively large volume of distribution, making its elimination by dialysis less probable and more difficult. Buprenorphine is a full opioid agonist used mostly as a transdermal patch for analgesia. It is considered one of the safest opioids for CKD and ESRD patients, as only about 30% of it is eliminated through the kidneys. It is likely not cleared by hemodialysis, as it also has a large distribution volume and strong affinity for binding to plasma proteins. However, since most of it is metabolized and eliminated outside the kidneys, it is considered safe to use in ESRD patients in doses up to 70 mcg/h, without any need for dose adjustment based on renal function (32).

Methadone is known to be used both for treating chronic pain in patients with malignancies and for therapy of opioid addiction and withdrawal. Although it is metabolized by the liver and excreted mostly in stool, making it safe for CKD and ESRD patients, it requires dose reduction in ESRD patients due to its long half-life (33). Tramadol is going to be briefly discussed in the following section mostly due to its large availability in Europe and the low threshold that physicians have for describing it due to being a 'weak' opioid. Over 90% of tramadol is excreted by the kidneys after oral intake. In patients with moderate renal function impairment, its elimination half-life increases up to 2 times, which necessitates dosing correction and reduction even in non-ESRD patients (34). In ESRD patients, dosing needs to be strictly regulated and properly reduced, as it is estimated that less than 7% of tramadol and its metabolites are removed by hemodialysis. Therefore, it is recommended that CKD patients take a maximum of 100 mcg of tramadol *per os*

twice daily, or twice daily if they are on hemodialysis (35). Other opioids can be used in chronic pain caused by malignancies, however, all of them require specific dosing modifications and reductions and physicians should be aware of that fact when prescribing them.

### PHARMACOLOGICAL ANALGESIA – NEUROPATHIC PAIN

Anticonvulsants are recommended as first-line therapy of neuropathic pain (36). Gabapentinoids are a subtype of anticonvulsants represented by gabapentin, which have a shared mechanism of action, i.e., they bind to the voltage-gated calcium channels on presynaptic neurons, inhibiting the entry of calcium ions into the neuron and therefore reducing neurotransmitter release. They are therefore especially useful in any disorders caused by inappropriate ectopic neuron discharge. Gabapentin is mostly excreted by the kidneys, therefore necessitating dosing modifications in patients with impaired renal function. However, it is also very dialyzable, owing to its weak affinity for binding to plasma proteins. The maximum daily dose for ESRD patients on hemodialysis is 300 mg, with the option of administering another dose of 200-300 mg after a hemodialysis session (37). Pregabalin, similarly to gabapentin, is also easily removed by hemodialysis, due to its low volume of distribution and basically nonexistent affinity for binding to plasma proteins. It is also excreted by the kidneys and therefore requires dosing modifications in patients with severe renal function impairment, with the maximum daily dose in patients on hemodialysis being 25-75 mg, depending on tolerability and occurrence of side effects (38). Aside from pain, gabapentinoids are also successfully used in the treatment of uremic pruritus in hemodialysis patients, with the recommended dose for that indication being 100 mg of gabapentin taken *per os* after a hemodialysis session (39).

Another type of drugs used in treating neuropathic pain are antidepressants, which act by increasing the potency and activity of the endogenous pain inhibitory pathways of the human nervous system by increasing the availability of excitatory neurotransmitters serotonin and norepinephrine in the synaptic cleft. The two classes of antidepressants shown to have the most pronounced effect on neuropathic pain are tricyclic antidepressants (TCAs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs). However, they all have a wide array of possible side effects, with TCAs having anticholinergic, antihistaminic and anti- $\alpha$ 1 adrenergic action (40), while the SNRIs have significantly fewer side effects, but a high potential for toxicity in CKD patients due to their clearance being inversely proportional to the decline of renal function (41).

### CONCLUSION

Pain is a complex phenomenon consisting of various etiologic entities. It is complex to understand, extremely variable and perceived subjectively. Therefore, it is difficult to properly treat in the general population, doubly so in the CKD patient population, where additional considerations must be kept in mind at all times due to a large number of analgesic drugs being metabolized or excreted really, with some of them having the potential to exacerbate the existing renal impairment. Still, adequate effort should be exerted in characterizing and evaluating a patient's pain, i.e., thorough patient history and physical examination should always be performed, and pain intensity and quality should be evaluated on a regular basis using validated, standardized forms and questionnaires. Nephrologists should be familiar with the various pharmacological modalities of pain management, their modes of action, side effects and pharmacokinetics, and should also include pain medicine specialists in the multidisciplinary treatment team. Treating pain does not only improve the patient's subjective impression, it also leads to the better overall quality of life, adherence to therapy, follow up visits and hemodialysis sessions, and reduces the rates of depression and anxiety among patients, thus indirectly improving other treatment outcomes.

### R E F E R E N C E S

1. Bargman JM, Skorecki KL. Chronic kidney disease. In: Jameson JL, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20<sup>th</sup> edn. New York: McGraw-Hill Education, 2018; 2111-5.
2. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 3198-203.
3. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(6): 1239-47.
4. Davison S, Koncicki H, Brennan F. Pain in chronic kidney disease: a scoping review. *Semin Dial* 2014; 27: 188-204.
5. Davison SN, Jhangri GS. Impact of pain and symptom burden on the health-related quality of life of hemodialysis patients. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 477-85.
6. Weisbord SD, Mor MK, Sevick MA *et al.* Associations of depressive symptoms and pain with dialysis adherence, health resource utilization, and mortality in patients receiving chronic hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (9): 1594-602.
7. Tellman MW, Bahler CD, Shumate AM, Bacallao RL, Sundaram CP. Management of pain in autosomal dominant polycystic kidney disease and anatomy of renal innervation. *J Urol* 2015; 193: 1470-8.

8. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM *et al.* Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 133-46.
9. Koncicki HM, Brennan F, Vinen K, Davison SN. An approach to pain management in end stage renal disease: considerations for general management and intradialytic symptoms. *Semin Dial* 2015; 28: 384-91.
10. Wali SO, Alkhouli AF. Restless legs syndrome among Saudi end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Saudi Med J* 2015; 36: 204-10.
11. Kaminski MR, Raspovic A, McMahon LP *et al.* Risk factors for foot ulceration and lower extremity amputation in adults with end-stage renal disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1747-66.
12. Göksan B, Karaali-Savrun F, Ertan S, Savrun M. Hemodialysis-related headache. *Cephalalgia* 2004; 24: 284-7.
13. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006; 15(Suppl 1): S17-24.
14. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005; 6: 149-58.
15. Reljevic VT, Østhus TB, Sandvik L *et al.* Screening for anxiety and depression in dialysis patients: comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory. *J Psychosom Res* 2012; 73: 139-44.
16. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 757-73.
17. Walsh DM, Howe TE, Johnson MI, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006142.
18. Kim KH, Lee MS, Kim TH *et al.* Acupuncture and related interventions for symptoms of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6):CD009440.
19. Koca Kutlu A, Eren AG. Effects of music on complications during hemodialysis for chronic renal failure patients. *Hemodial Int* 2014; 18: 777-84.
20. Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 483-9.
21. Bennett WM, Muther RS, Parker RA *et al.* Drug therapy in renal failure: dosing guidelines for adults. Part I: Antimicrobial agents, analgesics. *Ann Intern Med* 1980; 93: 62-89.
22. Wu J, Ginsberg JS, Zhan M *et al.* Chronic pain and analgesic use in CKD: implications for patient safety. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 435-42.
23. Martin U, Temple RM, Winney RJ, Prescott LF. The disposition of paracetamol and its conjugates during multiple dosing in patients with end stage renal failure maintained on haemodialysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 141-5.
24. Lee HS, Ti TY, Lye WC, Khoo YM, Tan CC. Paracetamol and its metabolites in saliva and plasma in chronic dialysis patients. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 41-7.
25. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW *et al.* Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1155-72.
26. Anttila M, Haataja M, Kasanen A. Pharmacokinetics of naproxen in subjects with normal and impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 263-8.
27. Heleniak Z, Ciepłińska M, Szycliński T *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2017; 30: 781-6.
28. Bašić Kes V, Kes P. Liječenje boli u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta Med Croatica* 2020; 74: 41-55. (in Croatian)
29. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ *et al.* Long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1): CD006605.
30. Kimmel PL, Fwu CW, Abbott KC *et al.* Opioid prescription, morbidity, and mortality in United States dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 3658-70.
31. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011; 25: 525-52.
32. Filitz J, Griessinger N, Sittl R *et al.* Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2006; 10: 743-8.
33. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacol Kinet* 1996; 31: 410-22.
34. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. *Drugs* 1993; 46: 313-40.
35. Tramadol ER-FDA prescribing information, side effects and uses. Par Pharmaceutical, Inc. 2017. [cited 2022 May 1]. Available from: <http://www.drugs.com/pro/tramadol-er.html>.
36. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol* 2016; 16: 12.
37. Zand L, McKian K, Qian Q. Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause of morbidity. *Am J Med* 2010; 123: 367-73.
38. Otsuki T, Higuchi T, Yamazaki T *et al.* Efficacy and safety of pregabalin for the treatment of neuropathic pain in patients undergoing hemodialysis. *Clin Drug Invest* 2017; 37: 95-102.
39. Lau T, Leung S, Lau W. Gabapentin for uremic pruritus in hemodialysis patients: a qualitative systematic review. *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3: 14.
40. Mattia C, Coluzzi F. Antidepressants in chronic neuropathic pain. *Mini Rev Med Chem* 2003; 3: 773-84.
41. Troy SM, Schultz RW, Parker VD, Chiang ST, Blum RA. The effect of renal disease on the disposition of venlafaxine. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 14-21.

## S A Ž E T A K

### ZBRINJAVANJE BOLI PACIJENATA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

Đ. DELALIĆ<sup>1</sup>, I. PRKAČIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; <sup>2</sup>Poliklinika Klinike za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Bol je složen, neugodan, osjećajni fenomen uzrokovan brojnim etiološkim čimbenicima. Razlikujemo nekoliko različitih vrsta boli ovisno o mehanizmu nastanka i prisutnosti drugih subjektivnih fenomena. Doživljaj boli je subjektivan te se percepcija i intenzitet različitih bolnih podražaja individualno značajno razlikuju. Stoga je često teško kvantificirati i precizno mjeriti bol. Bez obzira na etiologiju, vrstu ili mjesto nastanka bol je onemogućavajuće stanje koje utječe na funkcionalni, društveni i biološki status te se stoga treba liječiti primjereno i pravodobno. Pacijenti s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB), poglavito oni s bubrežnom bolešću krajnjeg stadija, često pate od neadekvatno liječene boli, što dovodi do nižeg pridržavanja terapije i veće učestalosti tjeskobe i depresije, što za posljedicu ima sveukupno značajno nižu kvalitetu života. Mnogi su čimbenici uključeni u nedovoljno liječenje boli, a najvažniji su neadekvatna procjena boli i strah od propisivanja analgetika zbog toga što poremećaj bubrežne funkcije utječe na farmakokinetičke osobine brojnih analgetika. Ovim preglednim člankom želimo naglasiti važnost kontrole boli kod pacijenata s KBB-om s obzirom na trenutno poražavajuću kontrolu boli te predstaviti najčešće korištene farmakološke modalitete liječenja boli i njihovu prikladnost u liječenju ove osjetljive populacije pacijenata, sve u svjetlu postizanja što više kvalitete života pacijenata s KBB-om prema odrednicama Svjetskog dana bubrega 2022. godine.

**Ključne riječi:** bubrežna bolest završnog stadija, kvaliteta života, kronična bubrežna bolest, opioidni analgetici, zbrinjavanje boli



# SINDROM SAGORIJEVANJA NA POSLU ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA OBJEDINJENOG HITNOG BOLNIČKOG PRIJMA U REPUBLICI HRVATSKOJ

MARIJA PRŠA<sup>1,2</sup>, ZRINKA PUHARIĆ<sup>1,5</sup>, TEREZIJA BERLANČIĆ<sup>2,3,4</sup>, MARIO GAŠIĆ<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Veleučilište u Bjelovaru, Bjelovar; <sup>2</sup>Opća županijska bolnica Našice, Našice; <sup>3</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek; <sup>4</sup>Ekonomski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek; <sup>5</sup>Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

**Cilj** rada bio je ispitati prisutnost sindroma sagorijevanja kod zdravstvenih djelatnika Objedinjenog hitnog bolničkog prijma te analizirati statistički značajne razlike prema spolu, dobi, dužini radnog staža, stupnju obrazovanja i vrsti posla. **Metode:** U istraživanju je sudjelovalo 147 ispitanika u šest bolnica Republike Hrvatske (odaziv 72,06 %) koji su anonimno pristupili istraživanju putem online ankete. Korišten je sociodemografski upitnik te validirani upitnik naziva „Stres na radnom mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika“ koji je sadržavao 37 čimbenika stresa na radnom mjestu, a ispitanici su ocijenili njihov utjecaj Likertovom ljestvicom. Najveća razina stresa zabilježena je u domeni Organizacija i financije, a najmanja u domeni Opasnosti i štetnosti na poslu. Ispitanice ženskog spola veću količinu stresa percipirale su u domenama Sukobi i komunikacija na poslu te Profesionalni i intelektualni zahtjevi. Zdravstveni djelatnici s visokom stručnom spremom značajnije izraženiji stres imaju u domeni Javne kritike i sudske tužbe te u domeni Sukobi i komunikacija na poslu, dok oni sa srednjom stručnom spremom takvu količinu stresa izražavaju u domeni Opasnosti i štetnosti na poslu. Porastom dobi raste i razina stresa kod zdravstvenih djelatnika. Pod utjecajem stresa je ukupno 26,5 % ispitanika. Viša količina stresa prisutna je kod žena u pojedinim domenama i to možemo pripisati različitom percipiranju događaja i odnosa u usporedbi s kolegama muškog spola, veća očekivanja od realnosti ili pak prevelikog pritiska na radnom mjestu. Potrebno je provesti preventivnu edukaciju o sindromu sagorijevanja te, po potrebi i pružiti psihološku potporu kako bi se sindrom sagorijevanja u što većem broju izbjegao.

**Ključne riječi:** stres, zdravstveni djelatnici, sindrom sagorijevanja

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Zrinka Puharić, dr. med.,  
prof. visoke škole Veleučilište u Bjelovaru  
Trg Eugena Kvaternika 4  
43000 Bjelovar, Hrvatska  
Tel: 0917981653  
E-pošta: zpuharic@vub.hr

## UVOD

Izraz stres pojavljuje se već u 14. stoljeću, a danas se opisuje kao nemogućnost pružanja adekvatnog odgovora na određenu situaciju što organizam prepoznaje kao opasnost za vlastiti integritet (1). U stresnim situacijama osobe se suočavaju s anksioznošću, otežanom koncentracijom i poremećajima sna (2). Proučavajući literaturu uočeno je kako je upravo stres povod za razne bolesti tjelesnog sustava čovjeka. Učestala izloženost stresu i stresnim situacijama na radnom mjestu može dovesti do fizičke i emocionalne iscrpljenosti

odnosno do sindroma sagorijevanja (engl. *burn-out*). Američki psiholog Herbert Freudenberg je 70-ih godina prošlog stoljeća definirao izraz *burn-out* opisavši ga kao rezultat stresa i iscrpljenosti na radnom mjestu poglavito u zdravstvenoj djelatnosti (3). Opterećujuće svakodnevne okolnosti su neizmjerne okidači stresa za svako ljudsko biće. Ovisno o individualnom poimanju problematike isti se događaj neće kod svake osobe poimati kao stresan. Događaje koji dovode do stresa nazivamo stresorima, a oni su skloni promjeni s obzirom na neposredne životne prilike i neprilike (4). Stresori se dijele na opće i specifične. U opće stresore ubrajamo

međuljudske sukobe, manjak zaposlenika, ogromnu količinu odgovornosti uključujući skroman angažman u radu, nekvalitetnu organizaciju rada i smjenski rad. Specifični stresori su usko vezani uz načine na koje se posao izvršava, radne obveze koje im predstoje te uvjete rada (5). Dugotrajna izloženost stresorima vodi ka emocionalnoj iscrpljenosti koja za posljedicu ima nedostatak energije i kreativnosti (6). Osoba koja je tijekom rada dugotrajno izložena stresu uglavnom navodi tegobe poput osjećaja promašenosti profesije, prilične iscrpljenosti ili kroničnog umora. Moguća je pojava glavobolje i umora nakon odrađene smjene, ali i korištenje sredstava za smirenje. Preporuka je u tom slučaju poduzeti određene mjere relaksacije kako bi se spriječilo daljnje ugrožavanje psihofizičkog zdravlja (7).

Od ukupnog broja zdravstvenih djelatnika medicinske sestre/tehničari čine gotovo polovicu (46 %) (5). Stoga ne čudi kako su upravo medicinske sestre/tehničari prvi u doticaju s pacijentom na OHBP-u (Objedinjeni hitni bolnički prijam). Trijažom se upoznaju s pacijentovim tegobama, a uz pomoć svojeg znanja i vještina zajedno s liječnicima pomažu u zbrinjavanju svakog pacijenta. Stoga su zdravstveni djelatnici OHBP-a zbog okolnosti svoga posla izloženi upravo velikoj količini stresa.

Stresni događaji koji su svakodnevica OHBP-a mogu imati veliki učinak na zdravstvene djelatnike, a tu se često spominju situacije koje podrazumijevaju verbalne napade (vrijeđanje, prijetnja), fizičku agresiju napadom na zdravstvenog djelatnika od pacijenta i/ili njegove pratnje, umiranje pacijenta, sudjelovanje u oživljavanju pacijenta. Sve su to situacije koje su emotivno i psihički itekako složene (8). Brojna istraživanja ukazuju na povećanje broja dana provedenih na bolovanju kao posljedice sindroma sagorijevanja. Određeni broj zaposlenika donese i odluku o napuštanju radnog mjesta što svakako nosi velike financijske i organizacijske gubitke za njihove poslodavce (9).

## CILJ RADA

Cilj rada je ispitati prisutnost sindroma sagorijevanja kod zdravstvenih djelatnika Objedinjenog hitnog bolničkog prijma u Republici Hrvatskoj te analizirati statistički značajne razlike prema spolu, dobi, dužini radnog staža, stupnju obrazovanja i vrsti posla.

## ISPITANICI I METODE

U istraživanju su sudjelovali zdravstveni djelatnici zaposleni na OHBP-u šest bolnica: Opća županijska bolnica Našice, Opća bolnica Bjelovar, Županijska bol-

nica Čakovec, Opća bolnica Virovitica, Opća bolnica „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod i Opća županijska bolnica Vinkovci. Istraživanje je odobreno od etičkih povjerenstava svih prethodno navedenih ustanova. Sudjelovanje u istraživanju bilo je u cijelosti anonimno i dobrovoljno putem Google obrasca i upitnika u pisanom obliku. U istraživanju je primijenjen upitnik o sociodemografskim podatcima, kreiran od istraživača, te validirani upitnik naziva „Stres na radnom mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika“ za čiju je upotrebu prethodno dobivena dozvola autora putem e-pošte. Upitnik je sadržavao 37 čimbenika stresa na radnom mjestu, a ponuđeni odgovori bili su formirani u obliku Likertove ljestvice: 1. nije uopće stresno do 5. izrazito stresno (10). Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje (11). Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Zbog raspodjele numeričkih podataka, koje ne slijede normalnu razdiobu, numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranja su korištene neparametrijske metode: razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina Mann Whitneyevim U testom, a između tri i više skupina Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover). Ocjena povezanosti dana je Spearmanovim koeficijentom povezanosti Rho.

Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na alfa = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program *MedCalc® Statistical Software version 19.6* (12) i *IBM SPSS Statistics 23* (13).

## REZULTATI

### Osnovna obilježja ispitanika

U ispitivanju je sudjelovalo 147 ispitanika (od mogućih 204 zdravstvenih djelatnika zaposlenih na radnom mjestu Objedinjenog hitnog bolničkog prijma u šest bolnica Republike Hrvatske što je odaziv od 72,06 %) od kojih je 46 (31,3 %) muškaraca. Medijan dobi ispitanika iznosi 33 godine (uz granice interkvartilnog raspona od 26 do 42 godine); u rasponu od najmanje 21 do najviše 62 godine. Prema strukturi zaposlenika, najviše je ispitanika završilo srednju stručnu spremu medicinska sestra/medicinski tehničar, 111 (75,5 %), od toga ih je 75 (47,6 %) sa SSS, 31 (28,8 %) je prvostupnik sestinstva, a 4 (3,6 %) je imalo titulu magistra sestinstva. Doktora medicine je među ispitanicima sudjelovalo 36 (24,5 %), od toga je najviše specijalizirana, 25 (69,4 %). Medijan je ukupnog radnog staža 10 godina (interkvartilnog raspona od 3 do 20 godina) u rasponu od 3 mjeseca do 41 godinu. Osnovna sociodemografska obilježja ispitanika prikazana su u tablici 1.

Tablica 1. Osnovni podatci o ispitanicima

	Broj (%) ispitanika
<b>Spol</b>	
Muškarci	46 (31,3)
Žene	101 (68,7)
<b>Zanimanje</b>	
Liječnik specijalist	11 (7,5)
Liječnik specijalizant	25 (17)
Magistar/ra sestrinstva	4 (2,7)
Prvostupnik/ca sestrinstva	32 (21,8)
Medicinska sestra/tehničar	75 (51)
<b>Ustanova u kojoj su zaposleni</b>	
OŽB Našice	46 (31,3)
OB Bjelovar	14 (9,5)
ŽB Čakovec	18 (12,2)
OB Virovitica	10 (6,8)
OB „Dr Josip Benčević“ Slavonski Brod	33 (22,4)
OŽB Vinkovci	26 (17,7)
<b>Razina obrazovanja</b>	
SSS	75 (51)
VŠS	26 (17,7)
VSS	46 (31,3)
<b>Radno vrijeme</b>	
Samo prijepodnevna smjena	6 (4,1)
U dvije smjene	4 (2,7)
U tri smjene	2 (1,4)
Turnus 12-24-12-48	96 (65,3)
Bilo koji oblik rada + dežurstvo 24 sata	39 (26,5)
<b>Ukupno</b>	<b>147 (100)</b>

### Ljestvica stresa

Ljestvicu stresa čini šest domena te se one smatraju glavnim izvorima stresa na radnom mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika. Domena Organizacija i financije djeluje najkompleksnija jer u sebi nosi najveći broj stresnih čimbenika, a to su: neadekvatna osobna primanja, neadekvatna materijalna sredstva za primjeren rad (financijska ograničenja), neadekvatan radni prostor, mala mogućnost napredovanja, oskudna komunikacija s nadređenima, nedostatan broj djelatnika, loša organizacija posla, svakodnevne nepredviđene situacije, administrativni poslovi i preopterećenost poslom. Potom slijedi domena Javne kritike i sudske tužbe gdje pripadaju sljedeći stresni čimbenici: prijatna sudske tužbe i/ili parničanja, neadekvatna očekivanja od bolesnika i obitelji, izloženost neprimjerenom javnoj kritici, pogrešno informiranje bolesnika od medija i drugih izvora, sukobi s bolesnikom ili članovima obitelji bolesnika, nemogućnost odvajanja profesionalnog i privatnog života i 24-satna odgovornost. U domenu Opasnosti i štetnosti na poslu ubrajaju se strahovi od izloženosti ionizacijskom zračenju, inhalacijskim anestetima i citostaticima, strah od mogućnosti zaraze i ozljede ostrim predmetom te suočavanje s neizlječivim bolesnicima. Domenu Sukobi i komunikacija na

poslu obilježavaju sukobi s nadređenim, kolegama, drugim suradnicima te oskudna komunikacija s kolegama. Smjenski rad je domena koju čine noćni, smjenski i prekovremeni rad te dežurstva (24 sata). Posljednja domena je Profesionalni i intelektualni zahtjevi kojoj pripadaju ovi stresni čimbenici: uvođenje novih tehnologija, „bombardiranje“ novim informacijama iz struke, nedostatak odgovarajuće trajne edukacije, nedostupnost potrebne literature, pritisak vremenskih rokova za izvršenje zadataka i vremensko ograničenje za pregled pacijenta (10).

Koeficijent pouzdanosti ljestvice doživljava stresa Cronbach alfa iznosi 0,771, što znači da je upitnik dobar alat kojim se može ocijeniti stres na odabranom uzorku, Cronbach alfa prema pojedinim domenama ljestvice stresa također pokazuje kako je ljestvica dobar alat za procjenu stresa po tim domenama (tablica 2).

Cijela ljestvica i pojedine domene preračunale su se na vrijednosti od 0 do 100. Medijan ocjene cijele ljestvice stresa je 50,7 (interkvartilnog raspona 43,9 do 61,5) u rasponu od 19,6 do 98,7. Veće vrijednosti (sve iznad 60) pokazuju prisutnost stresa. Ako je doživljeni stres na ljestvici iznad vrijednosti 60, uočava se da je najviše zabilježen stres u domenama Organizacije i financije, i Javna kritika i sudske tužbe (kod 75 (51 %) ispitanika) te u domeni smjenski rad [kod 66 (44,9 %) ispitanika]. Pod utjecajem stresa je ukupno 39 (26,5 %) ispitanika (tablica 3).

Tablica 2. Ocjena ljestvice stresa

	Cronbach Alpha
Organizacija i financije	0,752
Javna kritika i sudske tužbe	0,869
Opasnosti i štetnosti na poslu	0,864
Sukobi i komunikacija na poslu	0,857
Smjenski rad	0,831
Profesionalni i intelektualni zahtjevi	0,810
<b>Ukupna ljestvica stresa</b>	<b>0,771</b>

Tablica 3. Procjena stresa prema domenama ljestvice

	Doživljeni stres	
	Bez stresa (≤ 60)	Stresno (> 60)
Organizacija i financije	72 (49)	75 (51)
Javna kritika i sudske tužbe	72 (49)	75 (51)
Opasnosti i štetnosti na poslu	131 (89,1)	16 (10,9)
Sukobi i komunikacija na poslu	116 (78,9)	31 (21,1)
Smjenski rad	81 (55,1)	66 (44,9)
Profesionalni i intelektualni zahtjevi	129 (87,8)	18 (12,2)
<b>Ukupna ljestvica stresa</b>	<b>108 (73,5)</b>	<b>39 (26,5)</b>

Najveći je stres u domeni Organizacija i financije, medijana 62,5 (interkvartilnog raspona od 52,5 do 70), a najmanji je stres u domeni Opasnosti i štetnosti na po-

slu. Žene su statistički značajno više izložene stresu u domeni Sukobi i komunikacija na poslu (medijana 50 (interkvartilnog raspona od 31,3 do 56,3) (Mann-Whitneyev U test,  $P = 0,03$ )) i u domeni Profesionalni i intelektualni zahtjevi (medijana 42,86 (interkvartilnog raspona od 32,1 do 53,6) (Mann-Whitney U test,  $P = 0,03$ ) (tablica 4).

Ispitanici visoke stručne spreme značajnije izraženi-ji stres imaju u domeni Javne kritike i sudske tužbe (Kruskal Wallisov test,  $P = 0,03$ ) i u domeni Sukobi i komunikacija na poslu (Kruskal Wallisov test,  $P = 0,008$ ). Ispitanici srednje stručne spreme značajno izraženiji stres imaju u domeni Opasnosti i štetnosti na poslu (Kruskal Wallisov test,  $P = 0,03$ ) (tablica 5).

Tablica 4. Ocjena ljestvice stresa po domenama i spolu

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Organizacija i financije	62,5 (50 - 70,6)	62,5 (52,5 - 70)	62,5 (52,5 - 70)	0,96
Javna kritika i sudske tužbe	58,93 (42 - 72,3)	60,71 (48,2 - 75)	60,71 (46,4 - 75)	0,25
Opasnosti i štetnosti na poslu	25 (14,3 - 46,4)	32,14 (25 - 42,9)	32,14 (21,4 - 46,4)	0,12
Sukobi i komunikacija na poslu	37,5 (25 - 50)	50 (31,3 - 56,3)	43,75 (31,3 - 56,3)	<b>0,03</b>
Smjenski rad	50 (25 - 75)	56,25 (37,5 - 75)	56,25 (37,5 - 75)	0,15
Profesionalni i intelektualni zahtjevi	35,71 (21,4 - 47,3)	42,86 (32,1 - 53,6)	39,29 (28,6 - 50)	<b>0,03</b>
<b>Ukupna ljestvica stresa</b>	<b>50,68 (37,8 - 59,1)</b>	<b>52,7 (45,3 - 62,2)</b>	<b>50,68 (43,9 - 61,5)</b>	<b>0,21</b>

\*Mann-Whitneyev U test

Tablica 5. Ocjena ljestvice stresa prema razini obrazovanja

	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	SSS	VŠS	VSS	
Organizacija i financije	57,5 (52,5 - 67,5)	62,5 (52,5 - 75)	62,5 (55 - 75)	0,23
Javna kritika i sudske tužbe	53,57 (42,9 - 67,9)	60,71 (52,7 - 68,8)	66,07 (49,1 - 83)	<b>0,03</b> <sup>†</sup>
Opasnosti i štetnosti na poslu	39,29 (25 - 46,4)	28,57 (21,4 - 40,2)	26,79 (17,9 - 40,2)	<b>0,03</b> <sup>†</sup>
Sukobi i komunikacija na poslu	37,5 (25 - 50)	43,75 (29,7 - 51,6)	50 (37,5 - 75)	<b>0,008</b> <sup>†</sup>
Smjenski rad	50 (37,5 - 68,8)	56,25 (29,7 - 70,3)	68,75 (42,19 - 81,25)	0,08
Profesionalni i intelektualni zahtjevi	39,29 (28,6 - 46,4)	35,71 (32,1 - 47,3)	39,29 (31,25 - 53,57)	0,69
<b>Ukupna ljestvica stresa</b>	<b>49,32 (43,9 - 57,4)</b>	<b>50,68 (46,5 - 56,3)</b>	<b>58,11 (39,19 - 68,41)</b>	<b>0,21</b>

\*Kruskal-Wallisov test (post hoc Conover);

<sup>†</sup>na razini  $P < 0,05$  značajna je razlika između SSS vs. VSS

S obzirom na radno mjesto i model rada značajne su razlike u domeni Javna kritika i sudske tužbe (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) gdje postoji statistički značajna razlika između dvije/tri smjene i bilo koji oblik rada+dežurstvo koji ima veći stres prema ljestvici stresa; turnus i bilo koji oblik rada+dežurstvo koji i u ovoj domeni ima veći stres prema ljestvici stresa te Smjenski rad (Kruskal Wallis test,  $P = 0,02$ ) gdje je značajna razlika između samo jutarnja smjena i bilo koji oblik rada+dežurstvo koji ima veću razinu stresa i između modela turnus i bilo koji oblik rada+dežurstvo koji i u

ovoj domeni ima veću razinu stresa (tablica 6).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost pojedine domene i ukupne ljestvice doživljenog stresa s dobi i duljinom radnog staža. Uočeno je kako nema povezanosti razine stresa s duljinom radnog staža, ali dob je u pozitivnoj i značajnoj vezi s domenom Javne kritike i sudske tužbe, s domenom Sukobi i komunikacije na poslu, Smjenski rad i s ukupnom ljestvicom stresa. Što je veća dob ispitanika, jače je izražen stres u tim domenama, i obratno (tablica 7).

Tablica 6. Povezanost procjene stresa unutar domena ljestvice stresa i modelom rada

	Medijan (interkvartilni raspon)				P*
	Samo jutarnja	Dvije/ tri smjene	Turnus 12-24-12-48	bilo koji oblik rada + dežurstvo 24 sata	
Organizacija i financije	41,2 (35,6 - 57,5)	56,2 (42,5 - 82,5)	60 (52,5 - 70)	62,5 (55 - 72,5)	0,07
Javna kritika i sudske tužbe	60,7 (37,5 - 63,4)	50 (24,1 - 68,8)	53,5 (42,9 - 67,9)	71,4 (57,1 - 82,1)	<b>0,02</b> <sup>†</sup>
Opasnosti i štetnosti na poslu	25 (21,4 - 30,4)	19,64 (8,9 - 43,8)	35,71 (21,4 - 46,4)	28,5 (17,8 - 42,8)	0,13
Sukobi i komunikacija na poslu	50 (25 - 60,9)	50 (23,4 - 82,8)	37,5 (31,3 - 50)	50 (37,5 - 75)	0,13
Smjenski rad	18,75 (0 - 67,2)	53,1 (21,9 - 76,6)	50 (31,2 - 68,8)	62,5 (50 - 81,2)	<b>0,02</b> <sup>†</sup>
Profesionalni i intelektualni zahtjevi	26,7 (20,5 - 33,9)	33,9 (13,4 - 46,4)	39,2 (32,1 - 50)	39,2 (28,5 - 53,5)	0,11
<b>Ukupna ljestvica stresa</b>	<b>41,8 (26,7 - 52,5)</b>	<b>48,3 (23,8 - 68,4)</b>	<b>50,68 (43,41 - 58,1)</b>	<b>56,08 (45,3 - 67,6)</b>	<b>0,12</b>

\*Kruskal-Wallisov test (post hoc Conover); <sup>†</sup>na razini  $P < 0,05$  značajna je razlika između dvije/tri smjene vs. bilo koji oblik rada+dežurstvo; turnus vs. bilo koji oblik rada+dežurstvo i na razini  $P < 0,05$  značajna je razlika između samo jutarnja smjena vs. bilo koji oblik rada+dežurstvo; turnus vs. bilo koji oblik rada+dežurstvo

Tablica 7. Povezanost domena i ukupne ljestvice stresa s dobi ispitanika i duljinom radnog staža

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)	
	Dob ispitanika	Duljina radnog staža
Organizacija i financije	0,159 (0,06)	0,082 (0,33)
Javna kritika i sudske tužbe	<b>0,244 (0,003)</b>	0,152 (0,07)
Opasnosti i štetnosti na poslu	-0,015 (0,86)	0,030 (0,72)
Sukobi i komunikacija na poslu	<b>0,208 (0,01)</b>	0,112 (0,18)
Smjenski rad	<b>0,173 (0,04)</b>	0,076 (0,36)
Profesionalni i intelektualni zahtjevi	0,136 (0,10)	0,084 (0,31)
<b>Ukupna ljestvica stresa</b>	<b>0,169 (0,04)</b>	0,091 (0,27)

## RASPRAVA

U ovom istraživanju kao i u istraživanju iz 2018. godine provedenom na radnom mjestu medicinska sestra/tehničar na OHBP-u Opće bolnice Šibenik (uzorak od 26 ispitanika) najjače stresore koji vode do sindroma sagorijevanja zdravstveni djelatnici percipiraju u istim domenama (8). Razlog zašto se ovdje spominje domena javne kritike i sudske tužbe je što često možemo svjedočiti javnim kritikama zdravstvenih djelatnika putem medija te uviđamo njihovu izloženost raznim predrasudama i očekivanjima od pacijenata i njihovih obitelji koja nerijetko znaju biti izvan njihove moći.

Najmanja količina stresa proizlazi iz domene opasnosti i štetnosti na poslu što je iznenađujući podatak s obzirom da je ovo istraživanje provedeno u tijeku pandemije SARS-CoV-2. Rezultati istraživanja iz 2018. godine na uzorku od 291 ispitanika također navode kako im čimbenici povezani s domenom opasnosti i štetnosti na poslu čine najmanju količinu stresa (14). Istraživanje je pokazalo da smjenski rad doprinosi nastanku stresa te je taj podatak zabrinjavajući, jer su ranija istraživanja utvrdila kako produljeno radno vrijeme, smjenski i noćni rad, kontakt s bolesnicima i njihovim obiteljima te emocionalno iscrpljivanje zdravstvenih djelatnika doprinosi povećanom morbiditetu od psihičkih smetnji i psihosomatskih bolesti (15). Broj zdravstvenih djelatnika pod utjecajem stresa manji je od broja dobivenog istraživanjem Debogović u kojem je utvrđena veća pojava početnog izgaranja i to kod čak 42,1 % zdravstvenih djelatnika u intenzivnoj psihijatrijskoj skrbi i hitnoj medicini (16). No, postoje istraživanja koja ukazuju na podatak da je kod 25 % zdravstvenih djelatnika prisutan sindrom sagorijevanja (17). Sustavni pregled podataka o prevalenciji izgaranja koji je uključivao 109 628 liječnika u 45 ze-

malja ukazao je na prevalenciju od 67 % na ukupno sagorijevanje, 72 % na emocionalnu iscrpljenost, 68,1 % na depersonalizaciju te 63,2 % o niskim osobnim postignućima (18). U istraživanju iz 2021. godine uviđa se podatak kako je 79 % liječnika potvrdilo prisutnost burnouta i prije pandemije SARS-CoV-2, 13 % je imalo suicidalne misli, a 1 % liječnika je pokušalo učiniti samoubojstvo. Među najugroženijim liječnicima smatraju se oni zaposleni u jedinicama intenzivnog liječenja, reumatolozi i infektolozi (19). Zdravec u svom istraživanju navodi kako je 34,7 % medicinskih sestara/tehničara zahvaćeno sindromom izgaranja, dok ih je 29,9 % sagorjelo (20). S obzirom na navedene podatke ne iznenađuje činjenica da su brojna istraživanja povezala koronarne i duševne bolesti s profesionalnim stresorima kada su u pitanju medicinske sestre/tehničari (21).

Na temelju ovog istraživanja dolazi se do rezultata da su žene značajno više izložene stresu u pojedinim domenama što je u skladu s ranijim istraživanjima (22,23). Istraživanje koje je obuhvatilo 12 338 liječnika tijekom pandemije SARS-CoV-2 ukazuje na veću izloženost stresa kod žena, nego kod muškaraca (51 % naspram 36 %) (19). Temeljem dobivenih rezultata uočena je razlika u izraženosti stresa s obzirom na razinu obrazovanja zdravstvenih djelatnika i time možemo utvrditi da će razina stresa biti veća što je veći stupanj obrazovanja čime raste i opseg posla, a time i odgovornost. Pretpostavka je kako medicinske sestre/tehničari s većim stupnjem obrazovanja i većim radnim iskustvom, rutinske i najzahtjevnije zadatke obavljaju najuspješnije. Velika su očekivanja od njih, a jedan od zadataka im je svakako uvođenje novih zdravstvenih djelatnika u sustav rada (5). U svom istraživanju Bačić također dolazi do istog rezultata (3).

Dok u ovom istraživanju dob pozitivno korelira sa sagorijevanjem, postoje istraživanja u kojima to nije slučaj (23-26). Potencijalni razlog povećanja stresa s porastom dobi može biti taj što se nerijetko s porastom dobi povećava i odgovornost pojedinog zdravstvenog djelatnika za rad cjelokupnog tima. S porastom dobi i pojavom zdravstvenih poteškoća slabe refleksi i smanjuje se brzina djelovanja, ali tu ne treba postojati bojazan jer iskustvo postoji i ono je često veliki prediktor za dobro obavljanje posla koji je pred zdravstvenim djelatnicima.

Pregledom literature i analizom 6 studija Friganović i suradnici su u svom radu ukazali na potrebu unaprjeđenja mjera prevencije sindroma sagorijevanja (27). Kao najbolji način prevencije sindroma sagorijevanja ističe se razvijanje psiholoških karakteristika svakog pojedinca te modifikacija poslovnog okruženja u smjeru boljih uvjeta rada (28).

## ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju zdravstveni djelatnici najveću razinu stresa percipiraju u domenama organizacije i financija te javna kritika i sudske tužbe, dok je najmanja razina stresa povezana s domenom opasnosti i štetnosti na poslu. Iako je razina stresa relativno podjednaka među spolovima, žene statistički značajno stresnije doživljavaju sukobe i probleme s komunikacijom na poslu te profesionalne i intelektualne zahtjeve. Razlozi tome mogu biti: različito percipiranje događaja i odnosa u odnosu na kolege muškog spola, veća očekivanja od realnosti ili prevelik pritisak na radnom mjestu. S porastom dobi raste i razina stresa kod ispitanika. Pod utjecajem stresa je ukupno 26,5 % zdravstvenih djelatnika. Budući da je istraživanje provedeno za vrijeme pandemije COVID 19 za očekivati je bilo kako će većina djelatnika biti zabrinuta za vlastito zdravlje i sigurnost što se i pokazalo u ovom radu, međutim budući da u radu nije jasno diferencirano je li taj strah zbog same pandemije ili zbog svakodnevnog posla na relativno zahtjevnom radnom mjestu u budućim istraživanjima bi bilo potrebno istražiti samu razliku za vrijeme pandemije i prije pandemije. Također je važno napomenuti kako su ispitanici bez obzira na dob, radni staž, spol i oblik radnog vremena u svim segmentima ljestvice stresa izrazili zabrinutost što dovodi do zaključka kako kod zdravstvenih djelatnika treba provesti preventivnu edukaciju o sindromu sagorijevanja te po potrebi i pružiti psihološku potporu kako bi se isti u što većem broju izbjegao.

## L I T E R A T U R A

1. Posavec M. Strategije suočavanja sa stresom i osjećaj smisla kod medicinskih sestara (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Hrvatski studiji, 2019, str. 5.
2. Martinčević I. Sindrom profesionalnog sagorijevanja u sestriinskoj profesiji (završni rad). Varaždin: Sveučilište Sjever; 2020, str. 6.
3. Bačić D. Stres i sagorijevanje na poslu u hitnoj medicini (diplomski rad). Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci; 2021, str. 4,10,39.
4. Šipura R. Stres i tjelesno zdravlje (diplomski rad). Slavonski Brod: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za odgojne i obrazovne znanosti; 2015, str. 4.
5. Capan K. Stres kod zdravstvenih radnika u izvanbolničkim i bolničkim uvjetima (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Hrvatski studiji; 2017, str. 7,9 i 30.
6. Abaz A. Profesionalno sagorijevanje medicinskih sestara/tehničara tijekom COVID 19 pandemije (diplomski rad). Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci; 2021, str. 4.
7. Pugar P. Izloženost svakodnevnom stresu u radu medicinskih sestara i tehničara u Objedinjenom hitnom bolničkom prijemu Kliničkog bolničkog centra Rijeka (završni rad). Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci 2019, str. 5.
8. Višnjic Junaković N. Izloženost stresu medicinskih sestara i tehničara na odjelu objedinjenog hitnog bolničkog prijema OB Šibenik (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018, str. 9,28 i 29.
9. Jožinec H. Povezanost sindroma sagorijevanja na poslu i namjere napuštanja organizacije (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Ekonomski fakultet, 2021, str. 1.
10. Milošević M. Izrada mjernog instrumenta stresa na radnom mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika i procjena njegove uporabne vrijednosti (doktorska disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb; 2010, str. 49, 50, 93 i 94.
11. Marušić M. Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
12. MedCalc Statistical Software [kompjutorski program]. Ostend, Belgium; 2020.
13. IBM Corp. Released 2015 [kompjutorski program]. Verzija 23.0. IBM SPSS Statistics for Windows. Armonk, NY: IBM Corp;
14. Pleša A. Stres na radnom mjestu medicinske sestre (završni rad). Varaždin: Sveučilište Sjever; 2018, str. 29.
15. Trešek E. Sindrom sagorijevanja na radu zaposlenih u zdravstvu (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2015, str. 54.
16. Debožović S. Profesionalni stres i sindrom sagorijevanja u djelatnika intenzivne psihijatrijske skrbi i hitne medicine (diplomski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2018., str. 35.
17. Sviben R, Pukljak Iričanin Z, Lauri Korajlija A, Čular Reljanović I. Sindrom sagorijevanja i mentalno zdravlje kod medicinskog osoblja sa psihijatrijskog i nepsihijatrijskih odjela. *J Appl Health Sci* 2017;3(2):169–81.
18. Rotenstein LS, Torre M, Ramos MA *et al.* Prevalence of Burnout Among Physicians: A Systematic Review. *JAMA* 2018; 320(11): 1131.
19. Kasti M. Medscape National Physician Burnout & Suicide Report 2021. [Internet]. 2021; [Cited 15,06,2022,]. Available from: <https://ctileadership.com/physician-burnout-2021/>
20. Zadravec L. Sindrom sagorijevanja-izazov sestriinske profesije (završni rad). Koprivnica: Sveučilište Sjever, 2020, str. 29.
21. Polegubić Barešić M. Sindrom sagorijevanja na radu kod zdravstvenih djelatnika zaposlenih u zdravstvenoj i socijalnoj ustanovi (diplomski rad). Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, 2019, str 8.
22. Adeb-Saeedi J. Stress amongst emergency nurses. *Aust Emerg Nurs J* 2002;(2): 19–24.
23. Jaman Galeković M. Povezanost sindroma sagorijevanja medicinskih sestara s radnim mjestom i privatnim životom (diplomski rad). Osijek: Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet; 2016, str. 25 i 29.

24. Košulj B. Izloženost stresu djelatnika Zavoda za hitnu medicinsku Primorsko-goranske županije analizirana u 2020. godini (diplomski rad). Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci, 2020, str. 49.

25. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job Burnout. *Annu Rev Psychol* 2001; 52(1): 397–422.

26. Patrick K, Lavery JF. Burnout in nursing. *Aust J Adv Nurs Q Publ R Aust Nurs Fed.* 2007; 24(3): 43–8.

27. Friganović A, Kovačević J, Ilić B, Žalec M, Krikić V, Grgas Bile C.. Healthy Settings in Hospital – How to Prevent Burnout Syndrome in Nurses: Literature Review. *Acta Clin Croat* 2017; 56(2): 292–8.

28. Drmić S, Murin L. Sindrom sagorijevanja među zdravstvenim radnicima u pandemiji bolesti COVID-19. *Hrvat čas zdr znan* 2021; 1(1): 25–9.

## SUMMARY

### BURNOUT SYNDROME IN HEALTH CARE WORKERS AT EMERGENCY HOSPITAL DEPARTMENTS IN CROATIA

M. PRŠA<sup>1,2</sup>, Z. PUHARIĆ<sup>1,5</sup>, T. BERLANČIĆ<sup>2,3,4</sup>, M. GAŠIĆ<sup>2,5</sup>

*<sup>1</sup>Bjelovar University of Applied Sciences, Bjelovar; <sup>2</sup>Našice General Hospital, Našice; <sup>3</sup>Medical Faculty, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek; <sup>4</sup>Faculty of Economics, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek; <sup>5</sup>Faculty of Dental Medicine and Health, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Osijek, Croatia, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia*

The aim of this work was to examine the presence of burnout syndrome among health care workers at hospital emergency departments and statistically analyze meaningful differences according to gender, age, years of work, education degree, and type of work. A total of 147 health care workers from six hospitals in the Republic of Croatia participated in this research (response rate, 72.06%). Participants approached an anonymously online survey which consisted of socio-demographic data and a validated questionnaire entitled Validation of the Questionnaire on Workplace Stressors for Hospital Workers, which included 37 factors of stressors at the workplace used in this research. Health care workers graded their influence using a 1 to 5 scale. Results showed that the highest amount of stress was marked in the Organizational and Finance domain, and the least in the Danger and Harmfulness at work domain. Female participants experienced a higher amount of stress in the domains of Conflicts and Communication at work and Professional and Intellectual demands. Highly educated health care workers showed significantly pronounced stress in the Public Criticism and Lawsuit domain and Conflicts and Communication domain. Health care workers with high school education manifested that amount of stress in the Danger and Harmfulness at work domain. This research confirmed the level of perceived stress among health care workers to increase with age. Study results revealed that 26.5% of health care workers worked under pressure or stress. The research indicated that women experienced a higher amount of stress in certain domains, which can be explained by different ways of event perception and relationships with regard to male colleagues, higher expectations, or overpressure at the workplace. There is a great need to carry out preventive educational programs on the burnout syndrome and to offer psychological support if necessary in order to avoid development of the burnout syndrome.

**Key words:** stress, health care workers, burnout syndrome



# MOŽE LI SMANJENA DOZA CITARABINA BITI JEDNAKO UČINKOVITA KAO I PUNA DOZA U LIJEČENJU PRIMARNOG LIMFOMA MOZGA MATRIX PROTOKOLOM?

KLARA BRČIĆ<sup>1</sup>, GORAN RINČIĆ<sup>1</sup>, SABINA NOVAKOVIĆ COHA<sup>1</sup>, HANA MATIJACA<sup>1,2</sup>,  
TOMISLAV BRBLIĆ<sup>1</sup>, DAJANA DEAK<sup>1</sup>, DARIO JOSIP ŽIVKOVIĆ<sup>1</sup>, PETAR GAČINA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb; <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb;  
<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Klinika za internu medicinu, Zagreb, Hrvatska

Primarni limfom središnjeg živčanog sustava rijetki je agresivan non-Hodgkinov limfom. Suvremeni pristup liječenju bolesnika podobnih za intenzivnu imuno-kemoterapiju uključuje faze indukcije i konsolidacije. IELSG32, randomizirano ispitivanje Međunarodne grupe za istraživanje ekstrapnodalnih limfoma (engl. *International Extranodal Lymphoma Study Group*) pokazalo je kako u indukcijskoj fazi kombinacija visokih doza metotreksata, citarabina, tiotepe i rituksimaba praćena konsolidacijom autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica znatno poboljšava ishode tih bolesnika. Retrospektivno je analizirano sedmero bolesnika s novo dijagnosticiranim primarnim limfomom mozga liječenih od listopada 2018. do veljače 2022. godine koji su primili MATRix protokol kemoterapije s reduciranom dozom citarabina. Primijenjena doza iznosila je 2000 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati trećeg dana ciklusa. Četvrtog dana ciklusa citarabin je izostavljen kod svih bolesnika. Pet bolesnika postiglo je kompletnu remisiju, a jedan parcijalnu remisiju. Kod većine bolesnika na indukcijsku fazu nastavljena je konsolidacija transplantacijom krvotvornih matičnih stanica. Kod jednog bolesnika zabilježena je progresija bolesti tri mjeseca nakon autologne transplantacije krvotvornim matičnim stanicama. Terapijske nuspojave su usporedive i slične s rezultatima IELSG32, s naglaskom da su se hematološke toksičnosti gradusa 4 javljale u malim brojevima. S obzirom na prikazane kliničke slučajeve postavlja se pitanje bi li niža doza citarabina u MATRix protokolu mogla biti jednako učinkovita kao i puna doza u postizanju remisije bolesti primarnog B-velikostaničnog limfoma mozga.

**Ključne riječi:** difuzni B-velikostanični limfom – liječenje, tumori mozga, citarabin -terapijska primjena, indukcija remisije, ishod liječenja

**Adresa za dopisivanje:** Klara Brčić, dr. med.  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska cesta 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: klarazalac@gmail.com

## UVOD

Primarni limfom središnjeg živčanog - PCNSL (od engl. *Primary Central Nervous System Lymphoma*) ri-jedak je agresivni ekstrapnodalni non-Hodgkinov limfom te čini 2-4 % svih primarnih neoplazmi središnjeg živčanog sustava. Većina PCNSL histološki je podtipa difuznog B-velikostaničnog limfoma (1). Stopa incidencije PCNSL-a je 0,47 na 100 000 osobe-godina, a s češćom pojavom kod muškog spola te je u zadnja dva desetljeća uočeno povećanje incidencije (1,2). PCNSL se može prezentirati kao multifokalna lezija (45-50 %) ili se pojavljuje kao solitarna lezija. Simptomi su varijabilni i povezani s lokalizacijom procesa,

a najčešće su to fokalni neurološki deficiti, promjene osobnosti te povećan intrakranijski tlak (1). Pristup liječenju ovisi o dobi i općem stanju bolesnika. Kod vrlo starih bolesnika, onih s oštećenom bubrežnom ili jetrenom funkcijom, liječenje se zasniva na palijativnom pristupu i/ili radioterapiji (3). Bolesnici između 60 i 75 godina dobivaju personalizirani tretman zbog velike varijabilnosti u komorbiditetima te se u većini slučajeva liječe samo visokim dozama metotreksata (3,4). Suvremeni pristup liječenju bolesnika podobnih za intenzivnu imuno-kemoterapiju uključuje faze indukcije i konsolidacije. Konsolidacija se preporuča za sve bolesnike s neprogresivnom bolešću nakon indukcijske terapije. Bolesnici koji postignu barem stabilnu

bolest konsolidiraju se autolognom transplantacijom matičnih stanica, a kod onih s rezidualnom bolesti nakon indukcijske terapije ili nakon transplantacije matičnih stanica indicira se konsolidacija radioterapijom cijelog mozga (4,5). Krvno-moždana barijera velika je prepreka uspješnosti kemoterapije što je jedan od uzroka lošijih ishoda kod PCNSL nego kod limfoma drugih lokalizacija. Iako se optimalni pristup liječenju tek treba uspostaviti, kemoterapija na bazi visokih doza metotreksata (doza metotreksata 3–8 g/m<sup>2</sup>) trenutno se smatra standardiziranom indukcijskom terapijom za novodijagnosticirane primarne limfome mozga (4-9), iako bez konsenzusa o optimalnoj dozi, rasporedu i kemoterapijskoj kombinaciji. IELSG32, multicentrično internacionalno randomizirano ispitivanje faze 2 Međunarodne grupe za istraživanje ektranodalnih limfoma iz 2016. godine (10), nasumično je raspodijelilo bolesnike (u omjeru 1:1:1) u tri skupine koje su primale tri različita kemoterapijska protokola. Istraživanje je uključivalo 219 bolesnika. Ispitani bolesnici imali su između 18 - 70 godina, patohistološki potvrđenu dijagnozu B-NHL-a s limfomom lokaliziranim u CNS-u, kranijalnim živcima i/ili očima, bez prethodnog liječenja i ECOG-a od 3 na niže. Bolesnici su primili 4 ciklusa kombinirane kemoterapije na sljedeći način: prva skupina (skupina A) primila je kombinaciju metotreksata 3,5g/m<sup>2</sup> prvog dana ciklusa i citarabin 2g/m<sup>2</sup> dva puta/dan 2. i 3. dana, druga skupina (skupina B) primila je ranije navedenu kombinaciju uz rituksimab 375 mg/m<sup>2</sup>, a treća skupina (skupina C) kombinaciju ranije navedenih lijekova (metotreksat uz citarabin uz rituksimab) uz tiotepu 30 mg/m<sup>2</sup>. Na završetku indukcijskog liječenja 23 % bolesnika iz skupine A, 30 % bolesnika iz skupine B i 49 % bolesnika iz skupine C postiglo je potpuni odgovor. S medijanom praćenja od 30 mjeseci 44 % bolesnika (96 od 219) bilo je bez progresije bolesti: 29 n% u skupini A, 43 n% u skupini B te 59 % u skupini C. IELSG32 istraživanje pokazalo je da u indukcijskoj fazi kombinacija visokih doza metotreksata, citarabina, tiotepe te rituksimaba praćena konsolidacijom autolognom transplantacijom matičnih stanica znatno poboljšava ishod kod bolesnika s primarnim limfomom mozga. Hematološka toksičnost stupnja 4 prema *National Cancer Institute-National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria* bila je veća kod skupine C nego u druge dvije skupine, a infektivne komplikacije bile su slične u sve tri skupine. MATRix protokol sadrži citarabin, pirimidinski antimetabolit koji zaustavlja sintezu DNA i RNA s posljedičnom blokadom staničnog ciklusa od G1 do S-faze te time izaziva staničnu smrt neoplastičnih stanica (11). Citarabin ima srednju sposobnost prelaska krvno-moždane barijere te se primjenjuje u visokim dozama u svrhu poboljšanja bioraspodivnosti u CNS-u (7,11). S obzirom na rijetkost ove vrste tumora mozga, vrlo je malo randomiziranih istraživanja, no

ipak je gotovo sigurno da dodavanje citarabina u terapijski režim poboljšava ishode tih bolesnika (7,12). Ključno randomizirano ispitivanje faze 2 (7) koje je dokazalo bolji ishod kod kombinacije metotreksata i citarabina u bolesnika s primarnim limfomom mozga primjenjivalo je visoke doze citarabina (2g/m<sup>2</sup> 2. i 3. dana ciklusa), a posljedično se visoke doze citarabina naširoko koriste u liječenju primarnog limfoma mozga. Nuspojave citarabina uvelike ovise o dozi i rasporedu primjene. Najčešće nuspojave kod visokih doza citarabina (2-3g/m<sup>2</sup>) uključuju kožne promjene često praćene febrilitetom, supresiju koštane srži odnosno bifazičnu pancitopeniju, teške nuspojave živčanog sustava (somnolencija, akutni cerebelarni sindrom) i hiperbilirubinemiju, a infekcije u zabilježene kod dvije trećine bolesnika nakon primjene visokih doza citarabina (11,12). Najčešće zabilježene nuspojave gradusa 3-4 bile su neutropenija, trombocitopenija i anemija (7,11,12). U indukcijskoj fazi liječenja prema MATRix protokolu citarabin se primjenjuje u dozi od 2000 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati 3. i 4. dana ciklusa. Prema našim saznanjima još nije objavljena studija koja je analizirala izolirano smanjene doze (manje od ukupno 8000 mg/m<sup>2</sup> po ciklusu) citarabina, a u sklopu MATRix protokola, pri indukcijskoj fazi liječenja primarnog B-velikostaničnog limfoma mozga.

## ISPITANICI I METODE

Retrospektivno je analizirano sedmero bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Sestre milosrdnice, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti u razdoblju od studenog 2018. do srpnja 2022. s novodijagnosticiranim PCNSL koji su primili MATRix protokol kemoterapije s dozom citarabina od 2000 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati 3. dana ciklusa. Sustav bodovanja prema IELSG kao ni *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* indeks (13) nisu se primjenjivali zbog nedostatka podataka. Nuspojave liječenja gradirane su prema *National Cancer Institute-National Cancer Institute of Canada Common Toxicity Criteria* verzija 5.0 (14). Pri procjeni nuspojava uzimala se u obzir najveća zabilježena toksičnost po organu za svakog pojedinog pacijenta. Učinci liječenja na kognitivne funkcije nisu analizirani zbog manjkavih podataka o kognitivnim funkcijama. Ovu analizu odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

## REZULTATI

Protokol liječenja sastojao se od 4 ciklusa u razmaku od 21 dan. Farmakoterapija se ordinirala na sljedeći način:

0. i 1. dan: rituksimab u dozi od 375 mg/m<sup>2</sup>

2. dan: metotreksat 3500 mg/m<sup>2</sup> uz leukovorin 30 mg svakih 3 sata počevši 24 sata nakon početka primjene metotreksata sve dok doze metotreksata nisu bile ispod 0,2 mmol/L
3. dan: citarabin 2000 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 sati
5. dan: tiotepa 30 mg/m<sup>2</sup>
7. dan: profilaksa neutropenije dugodjelujućim faktorom stimulacije granulopoeze pegfilgrastimom

Muških bolesnika bilo je četvero, a medijan godina na dan dijagnoze bio je 55 (53-65). Svi sudionici imali su ECOG status 0-1. Niti jedan pacijent nije bio HIV pozitivan. Maksimalni promjer tumora veći od 5 cm nađen je kod jednog bolesnika. Multiple lezije nađene su kod dvojice bolesnika, a kod troje proces je uključivao duboke strukture CNS-a (tablica 1). Magnetska rezonancija mozga s kontrastom koristila se kod 100 % pacijenata za procjenu lokalizacije tumora i za procjenu odgovora na indukcijsko liječenje. Kod većine bolesnika radilo se o difuznom B-velikostaničnom limfomu. Uzorak za patohistološku dijagnostiku kod četvero bolesnika dobiven je putem stereotaksijske biopsije, kod dvoje bolesnika učinjena je ekstrakcija PCNSL-a, a kod jednog ispitanika zbog nepogodne lokalizacije tumorskog procesa u lijevoj hemisferi cerebeluma nije se učinilo uzorkovanje za patohistološku analizu. Uzimanje uzoraka za patohistološku dijagnostiku provodilo se na Klinici za neurokirurgiju, KBC Sestre milosrdnice. Dijagnoza je određena prema drugom Hrvatskom konsenzusu za dijagnostiku i liječenje limfoma (3) te su uzorci za patohistološku analizu poslani u Referentni centar za patohistološku dijagnostiku limfoma. Proširenost bolesti kod trojice bolesnika isključena je putem slikovne pretrage PET-CT, a kod ostalih četvero bolesnika korišten je CT.

Tablica 1. *Temeljne značajke bolesnika*

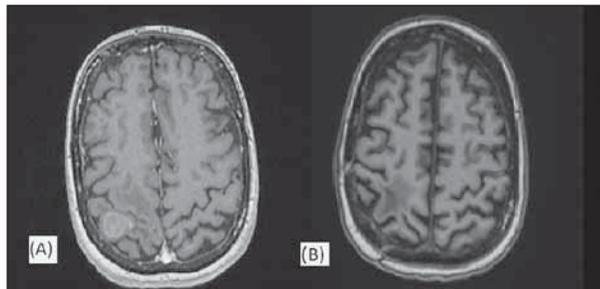
Značajke bolesnika	Ispitanici
Medijan dobi pri dijagnozi (god.)	55 (53-65)
Spol muški	4
Spol ženski	3
ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ) status >1	0
HIV status +	0
Povišene serumske vrijednosti laktat dehidrogenaze	2
Zahvaćene duboke strukture (bazalni gangliji, korpus kalosum, mali mozak i moždano deblo)	3
Maksimalni promjer tumora ( <i>maximum tumor diameter</i> (MTD)) >5 cm	1
Multiple lezije (≥ 2 lezije u jednoj ili više regija CNS-a)	2
Histološki tip (DLBCL)	6
Pridružene ostale lokalizacije NHL-a	0

Tablica 2. *Nuspojave i toksični učinci liječenja*

Nuspojave	Bolesnici			
	stadij 1-2	stadij 3	stadij 4	stadij 5
Neutropenija	1	0	3	0
Trombocitopenija	0	4	2	0
Anemija	3	3	0	0
Febrilna neutropenija	-	3	1	0
Infekcije	2	2	0	1
Gastrointestinalna toksičnost	0	0	1	0
Akutna neurotoksičnost	0	0	0	1

Svi su pacijenti primali reduciranu dozu citarabina u odnosu na originalni MATRix protokol. Doza je iznosila 2000 mg/m<sup>2</sup> svakih 12 h trećeg dana ciklusa. Četvrti dan ciklusa potpuno je izostavljen citarabin kod svih pacijenata. Osim navedenog, kod dvoje bolesnika učinila se i dodatna korekcija protokola. Prvom bolesniku reducirana je doza citarabina za još dodatnih 20 % (ukupno 60 %) zbog febrilne neutropenije, dok je drugom bolesniku izostavljen rituksimab iz protokola zbog teške sistemske alergijske reakcije. Samo je jedan bolesnik primio kortikosteroidnu terapiju prije početka indukcijske terapije. Pet bolesnika primilo je sva 4 ciklusa, a vremenski interval između ciklusa produljivao se kod troje s medijanom od 22 dana (19-53). Uzrok odgodi terapije kod svih je bila febrilna neutropenija/infekcije. Svi pacijenti primili su profilaksu neutropenije. Najčešće nuspojave (tablica 2) bile su hematološke te infekcije. Nuspojave gradusa 4 u prvom su redu bile neutropenija i trombocitopenija. Dva su pacijenta umrla prije završenih 4 ciklusa terapije, odnosno za vrijeme liječenja prilagođenim MATRix protokolom, a ti smrtni ishodi spadaju u smrti povezanom s liječenjem (engl. TRM - *Treatment related mortality*). Jedna smrt je nastupila zbog infekcije u obliku bronhopneumonije kod bolesnika koji je primio ukupno 3 ciklusa terapije te je imao najveći zabilježeni ukupni broj dana odgode terapije u dva navrata, a kontrolni MR mozga nije učinjen zbog lošeg općeg stanja i smrtnog ishoda. Druga zabilježena smrt dogodila se u sklopu akutne neurotoksičnosti kod bolesnika koji je primio ukupno 2 ciklusa terapije, a prema kontrolnoj MR snimci imao je parcijalnu remisiju bolesti. Većina, odnosno 6 od 7 bolesnika postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju prema kontrolnoj snimci mozga magnetskom rezonancijom (sl. 1) nakon indukcijske faze liječenja. Petero bolesnika je postiglo kompletnu remisiju, jedan bolesnik parcijalnu, a kod jednog nije učinjen kontrolni MR mozga zbog smrti bolesnika. Na indukcijsku fazu nastavljena je konsolidacija autolognom transplantacijom matič-

nih stanica kod 6 bolesnika. Bolesnici su upućivani u nadležne transplantacijske centre u RH. Kod jednog bolesnika zabilježena je progresija bolesti tri mjeseca nakon autologne transplantacije krvotvornim matičnim stanicama te je u trenutnu pisanja ove analize pod terapijom bendamustinom i venetoklaxsom. Ostalih četvero živućih bolesnika je pod redovnim kontrolama i bez znakova relapsa. Medijan praćenja za živuće bolesnike iznosio je 23 mjeseca (12-31).



Sl. 1. MR snimka mozga kod jednog bolesnika (A) MR mozga prije početka liječenja -vidljiv je limfom na području desnog postcentralnog girusa (B) MR mozga nakon induksijske terapije

## RASPRAVA

Studija IESLG pokazala je učinkovitost MATRix protokola, međutim, do danas nisu dovoljno procijenjene podnošljivosti i učinkovitosti različitih doza kemoterapeutika sadržanih u MATRix protokolu. Ovom retrospektivnom analizom niza kliničkih slučajeva postavlja se pitanje o utjecaju reducirane doze citarabina na ishod liječenja. Internacionalna retrospektivna studija iz 2020. [Schorb E i sur. (15)], pokazala je kako redukcija doze kemoterapeutika u MATRix protokolu nije utjecala na preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje. Redukcija doze bila je definirana kao smanjenje od najmanje 25 % najmanje jedne komponente MATRix protokola. Tijekom prvog ciklusa 93 od 156 bolesnika primilo je pune doze svih komponenti MATRix protokola. Prema rezultatima, smanjenje doze tijekom prvog ciklusa nije utjecalo na stope preživljenja. U navedenom istraživanju nisu navedeni detaljniji podaci o smanjenim komponentama ni pojedinačni utjecaj na ishod liječenja. Ipak, sve navedeno ukazuje na mogućnost da pažljive prilagodbe doze ne ugrožavaju učinkovitost farmakoterapije. U ovdje prikazanim slučajevima, 6 od 7 bolesnika koji su primili reduciranu dozu citarabina postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju bolesti nakon završetka induksijske faze. Za usporedbu, u grupi C (metotreksat, citarabin, rituksimab, tiotepa) IESLG32 87 % bolesnika postiglo je kompletnu ili parcijalnu remisiju nakon završetka induksijske faze liječenja.

Gotovo svi bolesnici su nastavili liječenje autolognom transplantacijom matičnih stanica. Ipak, prikazani bolesnici bili su mlađe životne dobi i bez većih komorbiditeta s većom vjerojatnosti da će dobro podnositi kemoterapijsko liječenje, stoga nije neočekivano da će imati bolji odgovor. Kod jednog bolesnika zabilježena je progresija bolesti.

U odnosu na druge induksijske protokole PCNSL-a primjena citarabina povezana je s većom učestalošću nuspojava. Poznato je da su nuspojave citarabina izravno vezane za primijenjenu dozu (11).

U 2009. godini ispitivanje IESLG-a (7) izvijestilo je o većoj stopi preživljenja bez progresije bolesti kod pacijenata kod kojih je kombinirana visoka doza citarabina uz visoku dozu metotreksata. Prospektivno randomizirano istraživanje [Omuro i sur. (16)], koje je uspoređivalo metotreksat i temozolomid u usporedbi s metotreksatom, prokarbazinom, vinkristinom i konsolidacijom citarabinom kod starijih bolesnika, također je izvijestilo o boljem ukupnom preživljenju kod skupine koja je primala citarabin. S druge strane, u nekim istraživanjima poput onog od Wu i sur. (17) sigurniji i učinkovitiji bili su kemoterapijski protokoli koji nisu uključivali citarabin, a s gotovo jednakim ukupnim preživljenjem i preživljenjem bez progresije bolesti. U sva tri istraživanja doza citarabina bila je različita ( $1-3\text{g}/\text{m}^2$ ), citarabin su bolesnici primali u različitim fazama liječenja te u kombinaciji s različitim antineoplasticima, stoga je teško donositi zaključke, no nuspojave gradusa 3-4 bile su češće u skupina koje su primile citarabin (12). Terapijske toksičnosti kod prikazanih bolesnika slične su rezultatima IESLG32 s naglaskom da su se hematološke toksičnosti gradusa 4 javljale u malim brojevima. Zabilježena je jedna akutna neurotoksičnost sa smrtnim ishodom, no s obzirom na manjkavu dokumentaciju obdukcijskog nalaza uz nedostatak podataka o neurotoksičnosti kod drugih ispitanika ne možemo donositi daljnje zaključke. MATRix protokol nije jedini izbor u induksijskoj fazi liječenja primarnog limfoma mozga i trenutno nema konsenzusa o optimalnoj terapiji za primarne limfome središnjeg živčanog sustava. Postoje mnogi različiti protokoli, većinom s okosnicom visokih doza metotreksata, koji su se pokazali učinkoviti. Provedeno je veoma malo prospektivnih randomiziranih studija, a jedan od razloga je i rijetkost ove vrste limfoma. Neki od mogućih kemoterapijskih protokola, u induksijskoj fazi za mlađe bolesnike, uključuju kombinacije visokih doza metotreksata s prokarbazinom, vinkristinom i rituksimabom (R-MPV) (8,18) praćenu konsolidacijom autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (18) ili radioterapijom cijelog mozga uz dodatak citarabina (8).

Primjena rituksimaba je kontrovezna s obzirom na njegovu slabu penetraciju u CNS i zabilježene rezultate koji ne podržavaju njegovu primjenu (19), no za-

bilježeni su i dobri odgovori pa neke studije uključuju rituksimab u svoje protokole (8,10,18,20-22). Visoke doze metotreksata u kombinaciji s radioterapijom cijelog mozga u nekim ispitivanjima pokazale su dobre rezultate, ali uz značajnu neurološku toksičnost (23). Konsolidacija autolognom transplantacijom matičnih stanica istraživana je u mnogo studija (21,24), a najprikladnija je za mlađe bolesnike, bez značajnijih komorbiditeta. R-MBVP indukcijski kemoterapijski protokol (rituksimab, metotreksat, karmustin, prednizolon, etopozid) prećen konsolidacijom ili radioterapijom ili autolognom transplantacijom matičnih stanica ispitivan je u istraživanju PRECIS (25). U navedenom istraživanju konsolidacija autolognom transplantacijom matičnim stanicama pokazala se učinkovitijom sa zabilježenim dvogodišnjim ukupnim preživljenjem od 87 % i očuvanih kognitivnih sposobnosti bolesnika. Naši bolesnici primali su rituksimab u sklopu MATRix protokola i većinom su konsolidirani autolognom transplantacijom krvotvornim matičnim stanicama, a radioterapija cijelog mozga nije bila prvi izbor. Koristeći ovaj način liječenja kod većine prikazanih bolesnika postignut je dobar rezultat, iako su potrebni daljnji kontrolni pregledi.

## ZAKLJUČAK

S obzirom na prikazane kliničke slučajeve postavlja se pitanje bi li niža doza citarabina u MATRix protokolu mogla biti jednako učinkovita kao i puna doza u postizanju remisije bolesti primarnog B-velikostaničnog limfoma mozga. Može li i reducirana doza rezultirati i manjom učestalosti nuspojava kod tih bolesnika? U svrhu provjere naših zapažanja i određivanja prikladne doze citarabina u indukcijskoj fazi liječenja primarnog limfoma mozga potrebna su nova, prospektivna randomizirana istraživanja.

## L I T E R A T U R A

1. Song K, Issa S, Batchelor T. Primary central nervous system lymphoma: epidemiology and clinical presentation. *Ann Lymphoma* 2021; 5: 16.
2. Villano J, Koshy M, Shaikh H, Dolecek T, McCarthy B. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer* 2011; 105(9): 1414-18.
3. Aurer I, Gašparov S, Kralik M *et al.* Dijagnostika i liječenje limfoma-Drugi Hrvatski konsenzus. *Lijec Vjesn* 2013; 135: 63-76.
4. Calimeri T, Steffanoni S, Gagliardi F, Chiara A, Ferreri A. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open* 2021; 6(4): 100213.
5. Fox C, Phillips E, Smith J *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 184(3): 348-63.
6. Yu J, Du H, Ye X, Zhang L, Xiao H. High-dose methotrexate-based regimens and post-remission consolidation for treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma: meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep [Internet]*. 2021 [cited 22 July 2022];11(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-80724-0>
7. Ferreri A, Reni M, Foppoli M *et al.* High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374(9700): 1512-20.
8. Morris P, Correa D, Yahalom J *et al.* Rituximab, Methotrexate, Procarbazine, and Vincristine Followed by Consolidation Reduced-Dose Whole-Brain Radiotherapy and Cytarabine in Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma: Final Results and Long-Term Outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3971-79.
9. Ferreri AJM. Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1): 565-77.
10. Ferreri A, Cwynarski K, Pulczynski E *et al.* Chemotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016; 3(5): 217-27.
11. Di Francia R, Crisci S, De Monaco A *et al.* Response and Toxicity to Cytarabine Therapy in Leukemia and Lymphoma: From Dose Puzzle to Pharmacogenomic Biomarkers. *Cancers (Basel)* 2021; 13(5): 966.
12. Zheng X, Yang S, Chen F, Wu S, Li W. The Efficacy and Safety of Cytarabine on Newly Diagnosed Primary Central Nervous System Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol [Internet]*. 2020 [cited 18 July 2022];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.01213>
13. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS *et al.* Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5711-15.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Published: November 27. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
15. Schorb E, Fox C, Kasenda B *et al.* Induction therapy with the MATRix regimen in patients with newly diagnosed primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system – an international study of feasibility and efficacy in routine clinical practice. *Br J Haematol* 2020; 189(5): 879-87.
16. Omuro A, Chinot O, Taillandier L *et al.* Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2015; 2(6): 251-59.

17. Wu J, Duan L, Zhang L *et al.* Fotemustine, teniposide and dexamethasone versus high-dose methotrexate plus cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *J Neurooncol* 2018; 140(2): 427-34.

18. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM *et al.* R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125(9): 1403-10.

19. Bromberg JEC, Issa S, Bakunina K *et al.* Rituximab in patients with primary CNS lymphoma (HOVON 105/ALLG NHL 24): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2019; 20(2): 216-28.

20. Birnbaum T, Stadler EA, von Baumgarten L, Straube A. Rituximab significantly improves complete response rate in patients with primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 2012; 109(2): 285-91.

21. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL *et al.* Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013; 31(25): 3061-68.

22. Glass J, Won M, Schultz CJ *et al.* Phase I and II study of induction chemotherapy with methotrexate, rituximab, and temozolomide, followed by whole-brain radiotherapy and postirradiation temozolomide for primary CNS lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1620-25.

23. Fisher B, Seiferheld W, Schultz C *et al.* Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2005; 74(2): 201-5.

24. Houillier C, Taillandier L, Dureau S *et al.* Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: Results of the Intergroup ANOCEF-GOELAMS Randomized Phase II PRECIS Study. *J Clin Oncol* 2019; 37(10): 823-33.

## SUMMARY

### CAN A REDUCED DOSE OF CYTARABINE BE AS EFFECTIVE AS FULL DOSE IN THE TREATMENT OF PRIMARY DIFFUSE B-CELL LYMPHOMA IN MATRix PROTOCOL?

K. BRČIĆ<sup>1</sup>, G. RINČIĆ<sup>1</sup>, S. NOVAKOVIĆ COHA<sup>1</sup>, H. MATIJACA<sup>1,2</sup>, T. BRBLIĆ<sup>1</sup>, D. DEAK<sup>1</sup>,  
D. J. ŽIVKOVIĆ<sup>1</sup>, P. GAĆINA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb;* <sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb;*

<sup>3</sup>*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia*

Primary diffuse B-cell brain lymphoma is a rare, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The modern approach to treatment involves two phases, induction and consolidation. IELSG32, a randomized trial by the International Extranodal Lymphoma Study Group, showed that in the induction phase, the combination of high doses of methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab followed by consolidation therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation significantly improved outcomes in these patients. We aim here to present characteristics and outcomes of seven patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma who were treated between November 2018 and February 2022. All of them received the MATRix reduced-dose cytarabine chemotherapy protocol. The dose of cytarabine was 2000 mg/m<sup>2</sup> every 12 hours on the third day of the cycle. On the fourth day of the cycle, cytarabine was completely omitted in all patients. Five patients achieved complete remission and one patient achieved partial remission after completion of the induction therapy at a reduced dose, followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in most patients. One patient had progression of the disease three months after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Therapeutic toxicities were similar to IELSG32 results with emphasis on the fact that hematologic toxicities of grade 4 occurred in a low percentage. The above raises a question whether a reduced dose of cytarabine in MATRix protocol be as effective as full dose in achieving disease remission.

**Key words:** lymphoma, large B-cell, diffuse; therapy; brain neoplasms, cytarabine, therapeutic use; remission induction; treatment outcome

# NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA ANEMIJE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLESTI

PETAR KES<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske; <sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Brojni čimbenici utječu na nastanak anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB). Najznačajniji među njima su apsolutni i funkcionalni manjak željeza, nedostatna proizvodnja eritropoetina, trajna upala, povišena razina hepcidina, čimbenici vezani uz prisutno stanje hipoksije i gubitak krvi. Temelj današnjeg liječenja anemije u KBB-u čini liječenje preparatima željeza i primjena eritropoetina. Ciljna razina hemoglobina (Hb) je u većine bolesnika 100 do 120 g/L, koju je teško održavati. Liječenje anemije u bolesnika s KBB-om temelji se na postojećim smjernicama Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, koje su objavljene 2014. godine, a u skladu su sa smjernicama KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). U međuvremenu je temeljem brojnih istraživanja i dobrom kliničkom praksom došlo do izmjena u shvaćanju liječenja anemije u KBB-u. Hipoksija-inducibilni faktori domene proliil hidroksilaze nova su klasa lijekova koji se uzimaju na usta, a rabe se za liječenje anemije KBB-a. Njihova učinkovitost u postizanju ciljane vrijednosti Hb i njezinom održavanju dokazana je u prekliničkim i kliničkim istraživanjima kojima su obuhvaćeni konzervativno ili dijalizom liječeni bolesnici. Spomenuti lijekovi uspješno su snizili razinu hepcidina i povoljno utjecali na metabolizam željeza. U tijeku su daljnja istraživanja.

**Ključne riječi:** anemia, hemoglobin, hepcidin, hipoksija, inducibilni faktori, kronična bubrežna bolest, lijekovi za stimulaciju eritropoeze, željezo

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Petar Kes, dr. med.  
E-pošta: kespetar@gmail.com

## UVOD

Kronična bubrežna bolest (KBB) jedan je od najvećih rastućih javnozdravstvenih problema i to ne samo u ekonomski razvijenim zemljama. U zadnjih nekoliko godina provedeno je više epidemioloških ispitivanja na temelju kojih se može zaključiti kako 10 % posto odraslog stanovništva u razvijenim zemljama ima KBB, a taj je postotak još veći u osoba koje su starije od 65 godina. Najčešći uzroci KBB-a su šećerna bolest (uglavnom se radi o tipu 2) i arterijska hipertenzija, a slijede kronični glomerulonefritis, kronični pijelonefritis i policistična bolest bubrega (1,2). Koliki je broj bolesnika s KBB-om u stadijima od 1 do 4 može se samo pretpostaviti, dok o bolesnicima kojima se nadomješta bubrežnu funkciju dijalizom ili transplantacijom bubrega postoje točni podatci (3).

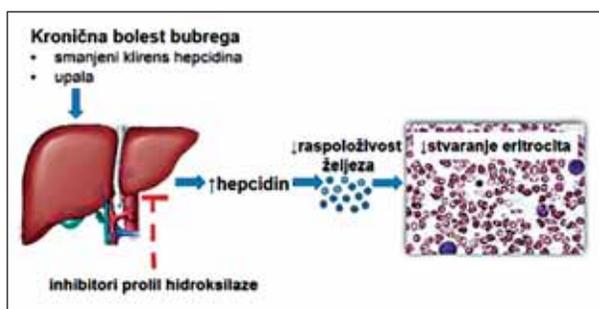
Anemija je česta komplikacija u bolesnika s KBB-om, a posebno je povezana sa srčano- i moždano-krvožilnim bolestima (4,5), daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije (6), smanjenom kvalitetom života (7), pora-

stom pobola i smrtnosti (4,8), kao i s visokim troškovima liječenja (9). U nekoliko istraživanja usredotočenih na prevalenciju anemije u konzervativno liječenih bolesnika vs KBB-om utvrđeno je da oko 60 % ispitanika ima različito teške stadije anemije (10). Prevalencija i težina anemije povećavaju se u skladu sa smanjenjem procijenjene glomerularne filtracije (pGF). Anemija je dvostruko češća u bolesnika s KBB-om u usporedbi s općom populacijom (15,4 % s. 7,6 %)(11), a raste u skladu s pogoršanjem KBB-a (npr. u KBB stadij 1 iznosi 8,4 %, a u KBB stadij 5 iznosi 53,4 %)(12). U istom istraživanju utvrđena je veća prevalencija anemije u bolesnika s KBB-om koji je posljedica šećerne bolesti, neovisno o pGF-a i albuminuriji (12).

## Patofiziologija anemije u kroničnoj bolesti bubrega

Brojni čimbenici imaju utjecaj na nastanak anemije u bolesnika s KBB-om. Jedan od bitnih čimbenika je smanjeno stvaranje eritropoetina (EPO) zbog gubitka funkcionalnog tkiva odnosno peritubularnih intersticijskih stanica bubrega. Međutim, mjerenje razine

EPO u plazmi bolesnika s KBB-om nema praktično dijagnostičko značenje, jer nije jasno definirana granična vrijednost (posebno u uremiji), koja može izazvati rezistenciju na EPO (13-15). Visoka razina uremijskih toksina u plazmi bolesnika s KBB-om inhibira učinke eritropoetina na koštano srž zaustavljajući sintezu hema i diferencijaciju eritroidnih matičnih stanica. Vijek eritrocita u bolesnika s KBB-om, a posebno onih s težim stadijem oštećenja bubrežne funkcije, je skraćen. Jedan od uzroka anemije je apsolutni manjak željeza zbog njegove smanjene resorpcije uzrokovane edemom sluznice u probavnom sustavu i/ili povećanim gubitkom zbog okultnog krvarenja uglavnom iz crijeva. Funkcionalni manjak željeza karakteriziraju primjerena popunjenost organizma željezom i njegova neprimjerena ugradnja u eritroidne prethodnike (16). Ključnu ulogu u homeostazi željeza ima hepcidin, peptid koji nastaje u jetri. Normalno, razina hepcidina se smanjuje u stanjima poput apsolutnog manjka željeza, anemiji i hipoksiji, kada je potrebno osloboditi više željeza za eritropoezu. U stanju sistemske upale, koja je karakteristična za KBB, razina hepcidina se povećava, što dovodi do relativnog manjka željeza, njegovog slabijeg oslobađanja i nedostatnosti za eritropoezu (2,17,18). Inhibitorne učinke na prijenos željeza iz unutrašnjosti stanice u međustanični prostor, u enterocitima dvanaesnika, hepatocitima i makrofazima retikuloendotelnog sustava, hepcidin ostvaruje vezanjem za ferroportin (2,13,19) (sl. 1.). U bolesnika s KBB-om povišena je razina hepcidina u plazmi zbog smanjenog odstranjivanja putem bubrega i upale (10,13).



Slika 1. *Hepcidin ograničava eritropoezu u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti.*

Povišena razina hepcidina u bolesnika s KBB-om uglavnom je posljedica kronične upale karakteristične za uremiju i smanjenog odstranjivanja hepcidina bubrežima. Raspoloživost željeza potrebnog za eritropoezu je smanjena, a rezistencija na EPO je povećana. Inhibitori proli hidroksilaze smanjuje sintezu hepcidina u jetri, što može poboljšati metabolizam željeza, povećati njegovu dostupnost i omogućiti učinkovito liječenje anemije u bolesnika s KBB-om.

Dodatni važniji čimbenici koji imaju utjecaj na nastanak anemije u bolesnika s KBB-om su manjak vitamin B12 i folne kiseline, sekundarni hiperparatireoidizam (posljedična fibroza koštane srži), pothranjenost, neki lijekovi (nesteroidni antireumatici, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima) i pridružene bolesti (npr. šećerna bolest, bolesti srca i krvnih žila, razne kronične upalne bolesti). U bolesnika s KBB-om sa šećernom bolesti (uglavnom tipa 2), kongestivnim zatajenjem srca i kroničnim upalnim bolestima anemija je izraženija u usporedbi s bolesnicima koji imaju drugu etiologiju KBB-a (2,10,13,20). Bolesnici sa šećernom bolesti imaju tri puta veći rizik za nastanak anemije nego nedijabetičari i skloniji su ranijem razvoju anemije uz isti stadij oštećenja bubrežne funkcije i iste zalihe željeza. Anemija je neovisni čimbenik rizika za razvoj srčano-krvožilnih bolesti u bolesnika s KBB-om (21), a ispravak anemije može usporiti slabljenje ili čak poboljšati srčanu funkciju. S druge strane, u bolesnika s težim oblicima srčano-krvožilnih bolesti često postoji oštećenje funkcije bubrega i anemija koja ima negativni utjecaj na obje bolesti. Ispravak anemije može imati pozitivni utjecaj na oporavak srčane i/ili bubrežne funkcije (22).

### Transfuzije krvi i androgeni hormoni

Prije otkrića eritropoetina anemija u bolesnika s KBB-om liječena je uglavnom transfuzijama krvi. Nuspojave čestih transfuzija krvi bile se preopterećenje željezom, prijenos virusnih infekcija i alosenzibilizacija na humane limfocitne antigene s mogućim nastankom preosjetljivosti na transfuziju i ograničavanjem mogućnosti transplantacije bubrega. Jedina mogućnost da se izbjegniju transfuzije krvi bilo je liječenje androgenim hormonom (23).

### Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu

Bitni iskorak u liječenju anemije u KBB-u napravljen je 1989 god. otkrićem i uvođenjem u terapiju lijekova koji stimuliraju eritropoezu (LSE) (10,13,24). Pomoću LSE moguće je povećati i održavati razinu hemoglobina (Hb) u željenim granicama, bitno smanjiti potrebu za transfuzijama krvi i racionalizirati metabolizam željeza. Rani početak liječenja bubrežne anemije i održavanje razine Hb u preporučenim granicama (100 do 120 g/L) može usporiti napredovanje KBB-a, ima pozitivan utjecaj na funkciju srčano-krvožilnog, kao i drugih organskih sustava, te može bitno poboljšati kvalitetu života bolesnika (25). Prospektivna, randomizirana istraživanja u bolesnika s KBB-om koji nisu liječeni dijalizom (HCT, CHOIR, CREATE i TREAT) nisu pokazala očekivane korisne učinke ispravljanja i održavanja Hb na razini Hb  $\geq 130$  g/L odnosno 140 g/L (tablica 1) (26-29). Bolesnici u kojih su postignute vrijednosti Hb  $\geq 130$  g/L imali su povećani rizik od

smrti (uglavnom zbog srčano i moždano-krovožilnih bolesti) (30,31). Naprotiv, u visokorizičnih bolesnika, posebice u bolesnika s ishemijskom bolesti srca, liječenje treba započeti pri razinama Hb 90-100 g/L, s namjerom održavanja razine Hb oko 100 g/L (25). U osoba sa simptomatskom anginom pektoris i dijabetičara sa asimptomatskom anginom pektoris liječenje može započeti i pri razinama Hb iznad 100 g/L. Dodatne analize pokazale su da najveći rizik od srčano i moždano-krovožilnih komplikacija i smrti imaju bolesnici s KBB-om, koji nisu dobro reagirali na LSE (niski postignuti Hb u odnosu na prosječno visoku dozu EPO) (30-32).

Liječenje anemije u bolesnika s KBB-om danas je u najvećoj mjeri individualan pristup bolesniku, uvažavanje svih trenutnih parametara temeljne bolesti i stanja, prisustva pridruženih bolesti, trenutnog načina liječenja, ali i odabira samog bolesnika (25).

Tablica 1. *Klinička istraživanja u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega o učinku lijekova koji stimuliraju eritropoezu – suodnos između ciljne razine hemoglobina i kliničkog ishoda*

Istraživanje	HCT	CHOIR	CREATE	TREAT
Ispitanici	Dijalizirani bolesnici s KZS (N=1233)	KBB (N=1432)	KBB (N=603)	KBB/šećerna bolest (N=4038)
Ciljni Hb	100 vs 140 g/L	135 vs 113 g/L	>130 vs 110 g/L	>130 vs 90 g/L
Postignuti cilj?	ne	ne	da	ne
Primarni ishod	Vrijeme do smrti ili prvi IM	Složeni ishod: smrt od IM, bolničko liječenje zbog KZS, MU	Vrijeme do prvog srčano-krovožilnog događaja	Složeni ishod: smrt ili srčano-krovožilni događaj. Složeni ishod: smrt ili uremija
Visoki ciljni Hb	Veći rizik od primarnog ishoda	Veći rizik od primarnog ishoda	Usmjerenost većem riziku od primarnog ishoda (NS)	Nema povećanja ili smanjenja rizika od primarnog ishoda
Visoki Hb - ostalo	Visoki rizik tromboze		Bolja kvaliteta života	Manje transfuzija krvi; Veća učestalost smrti od MU i zloćudnih tumora

**Pokrate:**

CHOIR, Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency trial;

CREATE, Cardiovascular Risk rEduction by early Anemia Treatment with Epoetin beta trial; HCT, Hematocrit; TREAT, Trial to Reduce cardiovascular Events with Aranesp Therapy; IM, infarkt miokarda; KZS, kronično zatajivanje srca; MU, moždani udar; NS, nije značajno; QOL, kvaliteta života

Najčešće rabljeni LSE u Hrvatskoj do danas su rekombinantni ljudski eritropoetin (epoetin alfa i epoetin beta), darbepoetin alfa (koji ima duži poluživot) i metoksi polietilenglikol-epoetin beta (lijek ima dugi poluživot). Noviji LSE lijekovi razvijeni su povećanjem glikozilacije ili pegilacije rekombinantnog ljudskog eritropoetina s ciljem produženja poluživota i povećanjem afiniteta prema receptoru za eritropoetin. Na taj način povećani su učinkovitost lijeka i poboljšana je kontrola razine Hb u bolesnika s KBB-om. U osnovi mehanizam djelovanja lijekova ostao je isti, što vrijedi za njegove dobrobiti i moguće nuspojave (13,33,34).

Unatoč nedvojbenom napretku u liječenju anemije ispravkom manjka željeza i primjeni LSE, u dijela bolesnika nije moguće postići stabilizaciju razine Hb. Uglavnom se radi o starijim bolesnicima sa šećernom bolesti, kroničnim srčano-bubrežnim sindromima i pridruženim bolestima drugih organskih sustava.

### Hepcidin

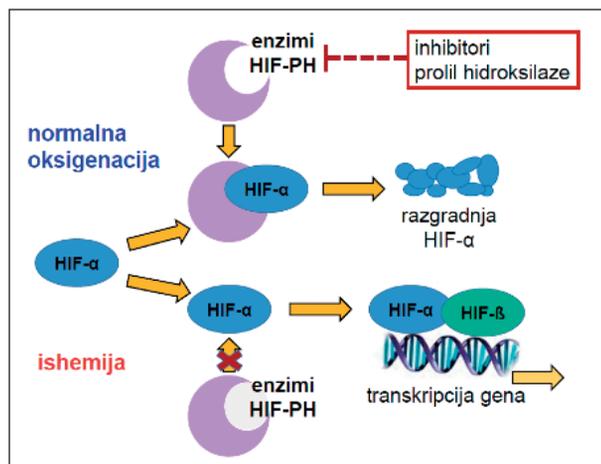
Posljednjih godina došlo se do bitnih spoznaja o ulozi hepcidina i čimbenika indukcije hipoksije (*hypoxia-inducible factor*, HIF) u eritropoezi, a time i mogućnosti pronalaska novih lijekova za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om (35).

Hepcidin, peptid koji se proizvodi u jetri, ima ključnu ulogu u regulaciji razine željeza u organizmu. Sintaza hepcidina posredovana je razinom željeza u jetri i plazmi, upalnim stanjem i potrebom za eritropoezom. Kada postoji bogata zaliha željeza, hepcidin se veže na ferroportin (FPN) koji je potreban za oslobađanje željeza iz hepatocita, makrofaga i enterocita u izvanstanični prostor ili plazmu, uzrokuje njegovu razgradnju i zadržavanje unutarstaničnog željeza. Proizvodnja hepcidina regulirana je na transkripcijskoj razini putem gena za hepcidin (antimikrobni peptid, HAMP). Proupalni citokin, interleukin-6, izravno se veže za HAMP promotor, potiče ekspresiju hepcidina u uvjetima upale, koji veže FPN na površini enterocita i makrofaga, što rezultira internalizacijom i naknadnom degradacijom FPN-a. Otpuštanje željeza u cirkulaciju se smanjuje ograničavajući dostupnost željeza za ključne biološke procese, uključujući eritropoezu (36,37). Usporedo s napredovanjem KBB-a smanjuje se izlučivanje hepcidina, dok se nasuprot tome njegova sinteza povećava u stanju kronične upale. Kako je KBB stanje kronične upale, razina hepcidina je trajno povišena (36). Smanjenje razine hepcidina u prisutnosti hipoksije i/ili ograničenja željeza omogućuje veću dostupnost željeza za eritropoezu. Antagonisti ili inhibitori hepcidina moduliraju njegovu aktivnost što može omogućiti dostupnost željezu i bitno utjecati na ishode liječenja anemije u KBB (36). Trenutno je nekoliko hepcidinskih antagonista u razvoju za liječenje anemije KBB-a (38).

## Inhibitori HIF-PH

Revolucionarno otkriće HIF-a otvorilo je nove mogućnosti liječenja anemije u KBB-u. Radi se o HIF-inhibitorima prolil-hidrolaze (HIF-PHI), koji inhibiraju aktivnost prolil-hidroksilaze, što dovodi do povećanja razine HIF-a, a time i povećanja sinteze endogenog EPO (39). Trenutno su u završnom stadiju kliničkih istraživanja 4 lijeka: roxsadustat, daprodustat, vadadustat i molidustat. Navedeni lijekovi se razlikuju u farmakodinamici i farmakokinetici, što utječe na njihovu interakciju s HIF-om, a time i na razlike u učinkovitosti i sigurnosti (10,40).

Čimbenik indukcije hipoksije je heterodimerni faktor transkripcije s tri podjedinice, reguliran je s HIF-prolil-hidrolazom (PH), koja u uvjetima zasićenosti kisikom dovodi do njegove razgradnje. U stanju hipoksije HIF regulira gene koji kodiraju EPO i proteine odgovorne za transport željeza (npr. feroportin) čime olakšava korištenje željeza i eritropoezu. Prolil-hidroksilaza 2 enzimi imaju široki spektar unutarstaničnih ciljeva i funkcija, koji uključuje različite gene uključene u proces eritropoeze, uključujući one za sintezu EPO, EPO-receptor i proteine važne za apsorpciju i prijenos željeza, kao i za sintezu hema. Stabilizacija HIF-a inhibitorima HIF-PH omogućava povećanje eritropoeze odnosno liječenje anemije u bolesnika s KBB-om (sl. 2).



Slika 2. *Inhibitori prolil hidroksilaze (IPH) povećavaju eritropoezu.*

Čimbenik indukcije hipoksije (HIF) je heterodimer koji se sastoji od 2 podjedinice, alfa i beta (HIF- $\alpha$ , HIF- $\beta$ ). U stanju normalne zasićenosti kisikom, dolazi do hidroksilacije i razgradnje prolinskog ostatka HIF- $\alpha$ , što sprečava stvaranje heterodimera i transkripciju eritropoetina (EPO). S druge strane, hipoksija sprječava razgradnju HIF- $\alpha$ , što dovodi do povećanja transkripcije EPO. Sprečavanjem hidroksilacije HIF- $\alpha$ , IPH preveniraju njegovu razgradnju i stabiliziraju HIF- $\alpha$  i HIF- $\beta$  heterodimere. Krajnji rezultat je ekspresija gena i povećano stvaranje endogenog EPO (13).

## Dobrobit

Inhibitori prolil hidroksilaze su u najmanju ruku jednako učinkoviti kao LSE u podizanju i održavanju Hb u anemičnih bolesnika s KBB-om. Njihov je učinak na Hb stabilan i bez povećanja doze lijeka tijekom upale, što im daje bitnu prednost u odnosu na LSE. Povećavaju dostupnost željezu smanjenjem razine hepcidina, što bitno smanjuje potrebu za intravenskim željezom. Dodatne prednosti IPH su jednostavna primjena lijeka (uzima se na usta), jeftinija proizvodnja, održavanje i transport (LSE treba držati u hladnjaku), manja imunogenost (ne temelji se na proteinima) i povoljan utjecaj na kolesterol (mehanizam djelovanja za sada nije poznat) (13,41,42).

## Nuspojave

U dosadašnjim kliničkim istraživanjima nije bilo težih nuspojava. Međutim, studija s PHI FG-2216 otkazana je nakon što je bolesnik umro od nekroze jetre (43). U dva klinička istraživanja faze 3 (roxadustat) i jednog istraživanja s hemodijaliziranim bolesnicima (daprodustat) registrirana je hiperkalijemija (42-44), na što treba misliti u predisponiranih bolesnika. Roxadustat se pokazao superiorniji u usporedbi s epoetinom alfa u smanjenju srčano- i moždano-krvožilne smrtnosti (45), ali taj rezultat treba za sada prihvatiti s rezervom. Do danas ni jedno istraživanje s IPH-om na životinjama ili ljudima nije potvrdilo rizik od maligniteta, ali treba imati u vidu da IPH može pojačati proliferaciju, invaziju i metastatski potencijal stanica (46). Dijabetička retinopatija je još jedna potencijalna štetna posljedica liječenja IPH-om. Čimbenik indukcije hipoksije-1 alfa može inducirati krvožilni čimbenik rasta endotela, koji je uključen u napredovanje šećerne bolesti. Do sada nisu registrirani takvi slučajevi u toj populaciji (47). Inhibitori prolil hidroksilaze mogu povećati rizik od rasta cisti u bolesnika s autosomno dominantnom policističnom bolesti bubrega (48) zbog čega neki liječnici smatraju da IPH ne treba rabiti u bolesnika koji nisu na dijalizi.

## ZAKLJUČAK

Kronična bolest bubrega i dalje je, bez obzira na brzo napredovanje medicinske tehnologije i farmakoterapije, vrlo složeni problem medicinske struke. Anemija, jedno od najčešćih stanja od kojih pate bolesnici s KBB-om, izravno pridonosi pogoršanju kvalitete života i ima loš prognostički utjecaj na funkciju svih organskih sustava, a posebno na srčano- i moždano-krvožilni sustav, s posljedičnim učestalim hospitalizacijama, povećanjem troškova liječenja i smrtnosti. Dinamična istraživanja dovela su do otkrića nove generacije lijekova za ispravak anemije, a na nefrolozima je da objektivno procijene njihove terapijske mogućnosti.

## L I T E R A T U R A

1. Kes P. Što znamo o kroničnoj bolesti bubrega početkom 21. stoljeća? *Acta Med Croatica* 2014; 68: 75-7.
2. Bukmir L, Fiščić M, Dimić-Lisica I, Ljubotina A. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Acta Med Croatica* 2016; 70: 217-24.
3. Kes P. Povoljni učinci liječenja bubrežne anemije u ranim stadijima kroničnog zatajenja bubrega. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 108-9.
4. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2006; 151: 492-500.
5. Kes P. Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu: prošlost, sadašnjost i budućnost. *Acta Med Croatica* 2009; 63(Suppl. 1): 3-6.
6. Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B i sur. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2880-6.
7. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano RCP. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1929-37.
8. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 560-4.
9. Nissenson AR, Wade S, Goodnough T, Knight K, Dubois RW. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 565-74.
10. Portoles J, Martin L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med* 2021; 8: 642296.
11. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States *PLoS ONE* 2014; 9: 2-5.
12. Inker LA, Grams ME, Levey AS i sur. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant datameta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 206-17.
13. Souaid T, Taliercio J, Simon JS i sur. Anemia of chronic kidney disease: Will new agents deliver on their promise? *Cleveland Clin J Med* 2022; 89: 212-22.
14. Nangaku M, Mimura I, Yamaguchi J i sur. Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *J Ren Nutr* 2015; 25(2): 160-3.
15. Colbert GB, Lerma EV, Stein R. Anemia of chronic kidney disease and kidney failure. *Medscape*. Updated December 16, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/1389854-overview#a6>.
16. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C i sur. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161(5): 639-48.
17. Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2016; 36(2): 87-93.
18. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102(3): 83-8.
19. Hirota K. An intimate crosstalk between iron homeostasis and oxygen metabolism regulated by the hypoxia-inducible factors (HIFs). *Free Radic Biol Med* 2019; 133: 118-29.
20. Loutradis C, Skodra A, Georgianos P i sur. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol* 2016; 5: 3858-66.
21. Novosel D, Bašić-Jukić N, Makarović Z, Makarović S. Kardiorenalni sindrom tipa 2 – pregled literature. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 161-5.
22. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I, Bašić-Kes V. Srčano-bubrežni sindrom i eritropoetin. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 21-31.
23. Richardson JR, Weinstein MB. Erythropoietic response of dialyzed patients to testosterone administration. *Ann Intern Med* 1970; 73(3): 403-07.
24. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 157-63.
25. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P i sur. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 215-21.
26. Besarab A, Bolton WK, Browne JK i sur. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339(9):584-90.
27. Singh AK, Szczech L, Tang KL i sur. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085-98.
28. Druke TB, Locatelli F, Clyne N i sur. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071-84.
29. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y i sur. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2019-32.
30. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
31. Locatelli P, Barany P, Covic A i sur. On behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.
32. Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents – time for a reevaluation. *N Engl J Med* 2010; 362(3): 189-92.
33. Hrvčić M, Penava M, Juras A. Chronic kidney disease related anemia – A narrative review. *SEEMEDJ* 2012; 5(2): 44-57.

34. Prkačin I, Martinović M, Hrabar J i sur. Overview of anemia treatment in non-dialysis chronic kidney disease. *Acta Med Croatica* 2019; 73: 243-8.
35. Wish JB. Treatment of anemia in kidney disease: Beyond erythropoietin. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 2540-53.
36. Rački S, Bašić-Jukić N, Prkačin I. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti 2021. *Acta Med Croatica* 2021; 75: 295-302.
37. Agarwal AK, Yee J. Hecpidin. *Adv Chr Kidney Dis* 2019; 26: 298-305.
38. Renders L, Budde K, Rosenberger C i sur. First-in human phase I studies of PRS-o8o—22, a hepcidin agonist, in healthy volunteers and patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *PLoS One* 2019; 14: e0212023.
39. Echartd K-U. The noblesse of kidney physiology. *Kidney Int* 2019; 96: 1250-3.
40. Watts ER, Walmsley SR. Inflammation and hypoxia: HIF and PHD isoform selectivity. *Trends Mol Med* 2019; 25: 33-46.
41. Chamienia A, Debska-Slizien A. Roxadustat – a new therapeutic option for treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Renal Dis Transplant* 2022; 15(2): 63-74.
42. Chen N, Hao C, Peng i sur. Roxadustat for anemia in patients with kidney disease (NDD-CKD) patients. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1001-10.
43. Hasse VH. HIF-prolyl hidroksilaze as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. *Hemodial Int* 2017; 21(Suppl 1): S110-24.
44. Meadowcroft AM, Cizman B, Holdstock L i sur. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants on hemodialysis. *Clin Kidney J* 2019; 12(1): 139-48.
45. McCarty AN. Clinical trial paper that made anemiadrug look safer than it is will be retracted. *Retraction Watch* 2021. <https://retractionwatch.com/2021/05/11/clinical-trial-paper-that-made-anemiadrug-look-safer-than-it-is-will-be-retracted>.
46. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in cancer progression: novel insights. A review. *Curr Mol Med* 2018; 18(6): 343-51.
47. Hirota K. HIF-alpha prolyl hydroxylase inhibitors and their implications for biomedicine: a comprehensive review. *Biomedicines* 2021; 9(5): 468.
48. Bucholz B, Eckardt K-U. Role of oxygen and the HIF-pathway in polycystic kidney disease. *Cell Signal* 2020; 69: 109524.

## SUMMARY

### NEW OPTIONS FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

P. KES<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Academy of Medical Sciences of Croatia; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

Numerous factors influence the development of anemia in patients with chronic kidney disease (CKD). The most significant among them are absolute and functional iron deficiency disorders, insufficient production of erythropoietin, permanent state of inflammation, elevated hepcidin, factors related to the present state of hypoxia, and blood loss. The basis of today's treatment of anemia in CKD is treatment with iron preparations and use of erythropoietin. The target level of hemoglobin in most patients is 100 to 120 g/L, which is difficult to maintain. The treatment of anemia in patients with CKD is based on the existing guidelines issued by the Croatian Society for Nephrology, Dialysis and Transplantation, which were published in 2014, and are in accordance with the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines. In the meantime, based on numerous researches and good clinical practice, there have been changes in understanding the treatment of anemia in CKD. Prolyl hydroxylase domain hypoxia-inducible factors are a new class of oral drugs used to treat CKD anemia. Their effectiveness in achieving and maintaining the target hemoglobin value has been proven in preclinical and clinical research, which included conservatively treated or dialysis treated patients. The mentioned drugs successfully lowered the level of hepcidin and had a favorable effect on iron metabolism. Further research is under way.

**Key words:** anemia, hemoglobin, hepcidin, hypoxia, inducible factors, chronic kidney disease, erythropoiesis stimulating agents, iron

# ROKSADUSTAT ZA LIJEČENJE ANEMIJE U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU KOJI NISU NA DIJALIZI: RANDOMIZIRANO, OTVORENO, AKTIVNIM LIJEKOM KONTROLIRANO ISPITIVANJE FAZE 3 (DOLOMITES)

JONATHAN BARRATT<sup>1</sup>, BRANISLAV ANDRIĆ<sup>2</sup>, AVTANDIL TATARADZE<sup>3</sup>, MICHAEL SCHÖMIG<sup>4</sup>, MICHAEL REUSCH<sup>5</sup>, UDAYA VALLURI<sup>6</sup> i CHRISTOPHE MARIAT<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Odjel za kardiovaskularne znanosti, Sveučilište u Leicesteru, Leicester, UK; <sup>2</sup>Opća bolnica Kruševac, Kruševac, Srbija; <sup>3</sup>Nacionalni urološki centar, Tbilisi, Gruzija; <sup>4</sup>Centar za dijalizu u Heilbronn, Heilbronn, Njemačka; <sup>5</sup>Astellas Pharma Europe B. V., Leiden, Nizozemska; <sup>6</sup>Astellas Pharma Global Development, Inc., Northbrook, IL, SAD; <sup>7</sup>Klinički bolnički centar St. Etienne, Odjel za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, St. Etienne, Francuska

**Cilj rada:** Ocjena oralnog inhibitora prolil-hidroksilaze hipoksijom induciranog faktora roksadustata za liječenje anemije povezane s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). **Metode:** U ovom su se randomiziranom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 uspoređivali roksadustat i darbepoetin alfa (DA) u bolesnika s anemijom i KBB-om neovisnih o dijalizi tijekom razdoblja od  $\leq 104$  tjedna. Doze lijeka titrirale su se da bi se razina hemoglobina (Hb) korigirala i održala u rasponu od 10,0 do 12,0 g/dl. Primarna mjera ishoda bio je odgovor Hb-a u cjelovitom skupu podataka za analizu, koji se definirao kao Hb  $\geq 11,0$  g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq 1,0$  g/dl u bolesnika kojima je početni Hb iznosio  $> 8,0$  g/dl odnosno promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq 2,0$  g/dl u bolesnika kojima je početni Hb bio  $\leq 8,0$  g/dl tijekom prva 24 tjedna liječenja bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina (rescue) (granica neinferiornosti: 15 %). Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su promjenu vrijednosti lipoproteina male gustoće (LDL), vrijeme do prve intravenske (i.v.) primjene željeza, promjenu srednjeg arterijskog tlaka i vrijeme do pojave hipertenzije. U ispitivanju su se ocjenjivale i nuspojave. **Rezultati:** Od 616 randomiziranih bolesnika (roksadustat: 323; DA: 293) 424 dovršilo je liječenje (roksadustat: 215; DA: 209). Odgovor Hb-a zabilježen uz roksadustat bio je neinferioran onome opaženome uz DA [roksadustat: 256/286 (89,5 %) u odnosu na DA: 213/273 (78,0 %); razlika: 11,51 %; interval pouzdanosti od 95 %: 5,66 - 17,36 %]. Roksadustat je održao vrijednosti Hb-a tijekom razdoblja do 2 godine. Roksadustat je bio neinferioran u odnosu na DA s obzirom na promjenu srednjeg arterijskog tlaka i vrijeme do nastupa hipertenzije, a superioran s obzirom na promjenu vrijednosti LDL-a i vrijeme do prve i.v. primjene željeza. Obje su skupine imale usporedive sigurnosne profile. Rezultati pokazuju da nije bilo razlike između skupina s obzirom na kompozitne mjere ishoda, koje su uključivale velike kardiovaskularne štetne događaje (MACE) i MACE+ [MACE: 0,81 (0,52 - 1,25), P=0,339; MACE+: 0,90 (0,61 - 1,32), P=0,583]. **Zaključak:** Roksadustat je prihvatljiva opcija za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om neovisnih o dijalizi, koja omogućuje održane razine Hb-a tijekom razdoblja do 104 tjedna.

**Ključne riječi:** anemija, kronična bubrežna bolest, eritropoetin, hemoglobin

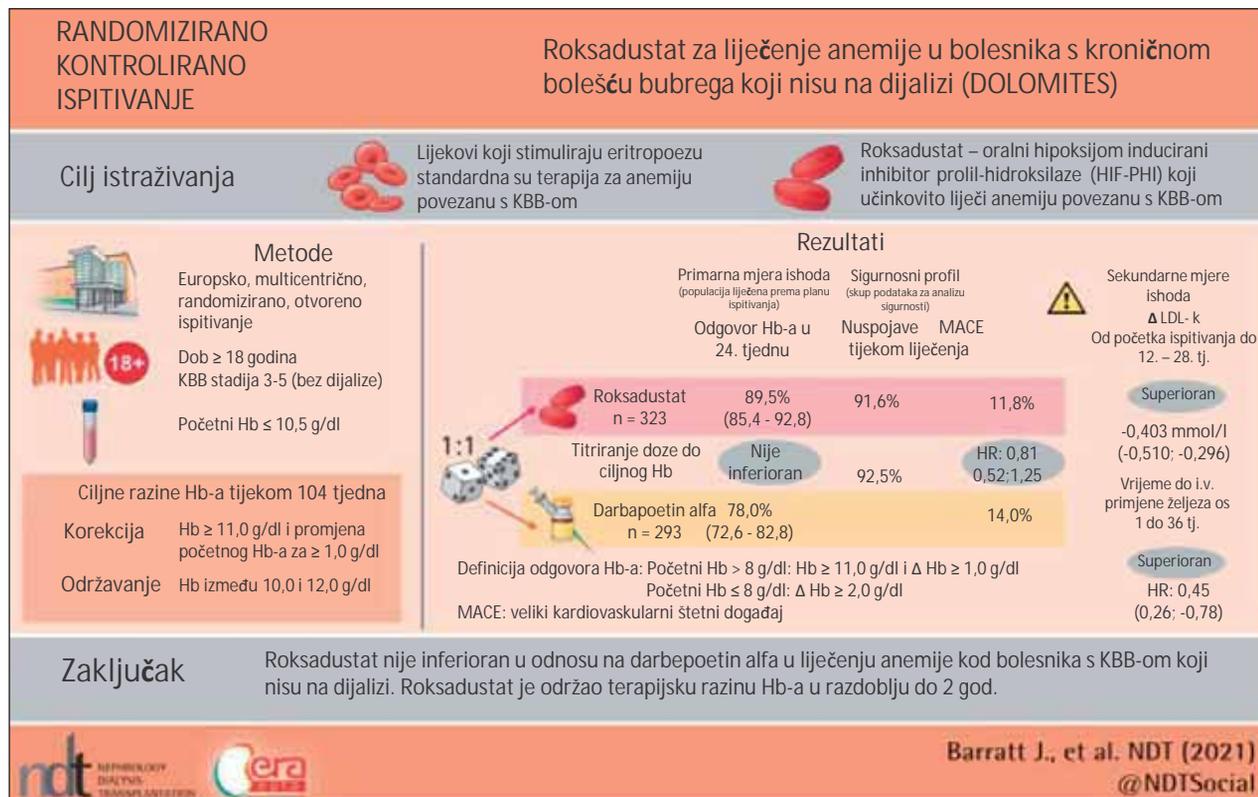
**Adresa za dopisivanje:** Jonathan Barrat  
E-pošta: jb81@le.ac.uk

© Autor(i), 2021. Objavio Oxford University Press u ime društva ERA-EDTA.

Pristup ovom članku je slobodan u skladu s uvjetima CC BY-NC licencije (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), koja dopušta nekomercijalno korištenje, distribuciju i reprodukciju autorskog djela u bilo kojem mediju, pod uvjetom da je originalni rad pravilno citiran. Za uporabu u komercijalne svrhe obratite nam se slanjem elektroničke pošte na adresu [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com).

Odgovor NDT-a:

Nakon objavljivanja u Nephrology Dialysis and Transplantation 2021;36:1616-28., autori mogu objaviti prevedenu verziju članka na drugom mjestu, pod uvjetom da je izvorna NDT verzija ispravno potvrđena i navedena.



## UVOD

Anemija povezana s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB) narušava sposobnost određivanja razine kisika u bubrežima, a može biti uzrokovana smanjenom eritropoezom, funkcionalnim nedostatkom željeza i upalom (1,2). Liječenje anemije povezano s KBB-om temelji se na peroralnoj ili intravenskoj (i.v.) primjeni željeza u kombinaciji s lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE); međutim, samo 28 – 57 % bolesnika s KBB-om stadija 3-5 neovisnih o dijalizi kojima je razina hemoglobina (Hb) < 10 g/dl primi liječenje unutar 3 mjeseca nakon mjerenja razine Hb-a (3). Nadalje, visoke doze LSEa povezane su sa sigurnosnim problemima, uključujući povećan kardiovaskularni rizik u nekih bolesnika (4), što ukazuje na potrebu za drugim terapijskim opcijama.

Roksadustat je prvi u skupini oralnih inhibitora prolil-hidroksilaze (PH) hipoksijom induciranog faktora (HIF) odobren za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om ovisnih i onih neovisnih o dijalizi u Kini i Japanu. Reverzibilnom inhibicijom HIFPHa roksadustat stimulira eritropoetski odgovor te povisuje razine endogenog eritropoetina u plazmi, regulira proteinske prijenosnike željeza i snižava razine hepcidina. Na taj način poboljšava bioraspoloživost željeza, pospješuje proizvodnju Hb-a i povećava masu eritrocita (7).

Sigurnost i djelotvornost roksadustata u postizanju i

održavanju ciljnih razina Hb-a dokazane su u nekoliko ispitivanja faze 3 provedenih u bolesnika s KBB-om ovisnih [8-12] i onih neovisnih o dijalizi (13-16) u Kini, Japanu i Europi. DOLOMITES je prvo veliko ispitivanje faze 3 u kojem su se uspoređivali djelotvornost, sigurnost i podnošljivost roksadustata i darbapoetina alfa (DA) u liječenju anemije kod bolesnika s KBB-om neovisnih o dijalizi.

## MATERIJALI I METODE

### Dizajn ispitivanja

Ovo je bilo multicentrično, randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno na 200 ispitivačkih mjesta, u prvom redu u Europi, u razdoblju od ožujka 2014. do lipnja 2018. (EudraCT broj: 2013-000951-42; oznaka ispitivanja na stranici ClinicalTrials.gov: NCT02021318). Nakon razdoblja probira u trajanju od ≤ 6 tjedana bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju randomizirani (1:1) su za primanje roksadustata ili DA tijekom razdoblja liječenja u trajanju do 104 tjedna. U objema je skupinama liječenje započelo razdobljem korekcije Hb-a da bi se postigla vrijednost Hb-a ≥ 11,0 g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za ≥ 1,0 g/dl (pri dvama uzastopnim mjerenjima u razmaku od ≥ 5 dana). Nakon toga uslijedilo je razdoblje održavanja tijekom kojega je cilj bio održati razine Hb-a između 10,0 i 12,0 g/dl. Tijekom 4tjednog razdoblja praćenja liječenje anemije



Sl. 1. **Prikaz tijeka ispitivanja.** Nakon razdoblja probira u trajanju od  $\leq 6$  tjedana, bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju randomizirani (1:1) su za primanje roksadustata ili DA tijekom razdoblja liječenja u trajanju do 104 tjedna. U objema je skupinama liječenje započelo razdobljem korekcije Hba radi postizanja vrijednosti Hba  $\geq 11,0$  g/dl i promjene početne vrijednosti Hb-a za  $\geq 1,0$  g/dl. Nakon toga uslijedilo je razdoblje održavanja tijekom kojega je cilj bio održati razine Hb-a između 10,0 i 12,0 g/dl. Početna doza DAC određivala se na temelju tjelesne težine. Tijekom 4-tjednog razdoblja praćenja liječenje anemije primjenjivalo se prema odluci ispitivača.

primjenjivalo se prema odluci ispitivača (sl. 1).

Provedene su dvije značajne izmjene plana ispitivanja. Prva izmjena (18. svibnja 2015.) uključivala je: (i) promjenu učestalosti primjene tijekom razdoblja održavanja s triput, dvaput ili jedanput/tjedan na samo triput/tjedan; (ii) promjenu početne doze roksadustata sa 70, 100 i 150 mg na 70 i 100 mg; (iii) promjenu maksimalne doze s 3,5 na 3,0 mg/kg i maksimalne apsolutne doze s 400 na 300 mg; te (iv) promjenu randomizacijskog omjera s 2:1 na 1:1. Druga izmjena (31. ožujka 2016.) uključivala je sljedeće: (i) promjenu broja mjerenja vrijednosti Hb-a tijekom razdoblja probira s 3 na 2 i promjenu granične srednje vrijednosti Hb-a za uključivanje u ispitivanje s  $\leq 10,0$  na  $\leq 10,5$  g/dl; (ii) brisanje svih ključnih kriterija povezanih s vrijednošću feritina  $\geq 100$  ng/mL i zasićenošću transferina (engl. *transferrin saturation*, TSAT)  $\geq 20$  % pri probiru; te (iii) isključivanje bolesnika koji su prema ocjeni ispitivača bili nadomak uvođenju bubrežne nadomjestne terapije, uključujući dijalizu i presađivanje bubrega.

Ovo je ispitivanje provedeno u skladu s etičkim načelima Helsinške deklaracije, Smjernicama za dobru kliničku praksu i smjernicama Međunarodnog vijeća za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za ljudsku uporabu te u skladu s primjenjivim zakonima i propisima. Plan ispitivanja odobrilo je Povjerenstvo za klinička ispitivanja na svakom ispitivačkom mjestu. Od svih je bolesnika pribavljen pisani informirani pristanak.

### Ispitivana populacija

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici u dobi od  $\geq 18$  godina s KBB-om stadija 3-5 koji nisu bili na dijalizi i koji su imali procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*,

eGFR)  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> te kojima je pri probiru srednja vrijednost Hb-a u dva posljednja mjerenja (u razmaku od najmanje 4 dana) iznosila  $\leq 10,5$  g/dl, uz razliku od  $\leq 1,0$  g/dl između tih dvaju mjerenja. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su u anamnezi imali rak ili oni koji su primili LSE ili i.v. željezo za liječenje anemije unutar 12 odnosno 6 tjedana prije randomizacije.

### Primjena ispitivanog lijeka

Provedena je blok-randomizacija kojom su bolesnici raspoređeni u skupine koje su primale roksadustat ili DA na temelju stratifikacijskih faktora (geografska regija; Hb pri probiru; kardiovaskularna, cerebrovaskularna ili tromboembolijska bolest u anamnezi; eGFR pri probiru). Svakom je ispitivačkom mjestu dodijeljen sljedeći slobodan randomizacijski broj u nizu putem sustava utemeljenog na tehnologiji interaktivnog odgovora, koji se koristio i za randomizaciju i za dodjelu terapije.

Roksdustat su bolesnici primjenjivali samostalno, peroralnim putem triput/tjedan u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje, pri čemu se početna doza određivala na temelju tjelesne težine ( $\geq 45,0$  i  $\leq 70,0$  kg: 70 mg roksadustata;  $> 70,0$  i  $\leq 160,0$  kg: 100 mg roksadustata). Doza se mogla prilagođavati svaka 4 tjedna, počevši od 4. tjedna, kako bi se Hb održao između 10 i 12 g/dl, a prilagodbe doze provodile su se u skladu s unaprijed definiranim pravilima. Tijekom razdoblja liječenja doza se morala smanjiti ako je Hb porastao za više od 2 g/dl unutar 4 tjedna, a primjena lijeka prekinuti ako je Hb dosegnuo vrijednost  $\geq 13$  g/dl.

Početna doza DA određivala se na temelju tjelesne težine (u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka), a primjenjivala se jednom supkutanom ili i.v. injekcijom (0,45  $\mu$ g/kg/tjedan ili 0,75  $\mu$ g/kg svaki drugi tjedan).

Tijekom prvih 36 tjedana liječenja DA je primjenjivao ispitivač, a nakon toga su bolesnici ili njihovi njegovatelji mogli samostalno primjenjivati lijek. Prilagodbe doze provodile su se u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka. U slučaju porasta vrijednosti Hb-a većeg od 2,0 g/dl unutar 4 tjedna doza se smanjivala za ~25 %. Dani i vrijeme primjene roksadustata i DA ostali su postojani tijekom cijelog ispitivanja.

Bolesnicima liječenima roksadustatom bila je preporučena primjena oralne formulacije željeza za poticanje eritropoeze i kao prva linija liječenja u slučaju nedostatka željeza (ferritin < 100 ng/mL ili TSAT < 20 %). Intravenska formulacija željeza bila je dopuštena ako je bolesnik zadovoljavao sljedeće kriterije: nedostatan odgovor Hb-a nakon najmanje dva povećanja doze ili dosezanja maksimalne doze te nedostatak željeza ili nepodnošenje oralne formulacije željeza. U skupini koja je primala DA oralna ili i.v. formulacija željeza primjenjivale su se ako je bolesnik imao razinu ferritina < 100 ng/ml ili TSAT < 20 %. O putu primjene željeza odlučivao je ispitivač, a i.v. formulacija željeza primjenjivala se u skladu s lokalnim smjernicama.

### Primjena ispitivanog lijeka

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bio je

odgovor HB-a, koji se definirao kao Hb  $\geq$  11,0 g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq$  1,0 g/dl u bolesnika kojima je početni Hb iznosio > 8,0 g/dl odnosno promjena početne vrijednosti Hb-a za  $\geq$  2,0 g/dl u bolesnika kojima je početni Hb bio  $\leq$  8,0 g/dl (pri dvama uzastopnim mjerenjima u razmaku od  $\geq$  5 dana) tijekom prva 24 tjedna liječenja bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina [koja se definirala kao transfuzija eritrocita za sve bolesnike ili DA za bolesnike koji su primali roksadustat]. Ova primarna mjera ishoda analizirala se i u različitim podskupinama bolesnika, koje su bile unaprijed definirane na temelju ključnih početnih demografskih značajki i značajki bolesti (uključujući stratifikacijske faktore koji su se koristili pri randomizaciji). Isto tako, provedeno je i nekoliko analiza osjetljivosti.

Ključne sekundarne mjere ishoda, koje su se testirale hijerarhijskim redoslijedom, detaljno su opisane u tablici 1. Kratki upitnik o zdravlju od 36 pitanja (engl. *Short Form36*, SF36) koristi se za ocjenu kvalitete života vezane uz zdravlje, a sastoji se od 8 domena. Hijerarhijskim testiranjem bili su obuhvaćeni podrezultat za domenu tjelesne funkcije (10 pitanja) i podrezultat za domenu vitalnosti (4 pitanja).

Tablica 1. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost

	Mjera ishoda	Metoda analize (skup podataka za analizu)	Test
1.	Promjena Hb-a od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 28. – 36. tjedna bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina unutar 6 tjedana prije i tijekom 8tjednog razdoblja ocjenjivanja	MMRM (PPS)	Neinferiornost
2.	Promjena LDLa od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. – 28. tjedna	MMRM (FAS)	Superiornost
3.	Vrijeme do prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih rizika (FAS)	Superiornost
4.	Promjena podrezultata za tjelesnu funkciju u upitniku SF36 od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. – 28. tjedna <sup>a</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost
5.	Promjena podrezultata za vitalnost u upitniku SF36 od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. do 28. tjedna <sup>a</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost
6.	Promjena srednjeg arterijskog tlaka (mmHg) od početka ispitivanja do razdoblja od 20. do 28. tjedna	MMRM (PPS)	Neinferiornost
7.	Vrijeme do prve pojave hipertenzije <sup>b</sup> tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda (PPS)	Neinferiornost

U svim su se analizama uspoređivali roksadustat i DA.

<sup>a</sup>Bodovni raspon: 0 – 100; viši rezultat ukazuje na bolje zdravstveno stanje. Za analizu su se koristile vrijednosti normalizirane za SAD, pri čemu je srednja vrijednost rezultata normaliziranih za SAD iznosila 50, a standardno odstupanje 10.

<sup>b</sup>Povećanje sistoličkog krvnog tlaka za  $\geq$ 20 mmHg i sistolički krvni tlak  $\geq$ 170 mmHg; ili povećanje dijastoličkog krvnog tlaka za  $\geq$ 15 mmHg i dijastolički krvni tlak  $\geq$ 110 mmHg.

FAS (engl. *full analysis set*), potpuni skup podataka za analizu; MMRM (engl. *mixed model of repeated measures*), miješani model s ponovljenim mjerenjima; PPS (engl. *per-protocol set*), skup podataka o populaciji liječenoj prema planu ispitivanja.

Dodatne sekundarne mjere ishoda uključivale su vrijeme do postizanja prvog odgovora Hb-a u skladu s

definicijom iz primarne mjere ishoda; stopu hospitalizacije; stopu transfuzija eritrocita i vrijeme do prve

transfuzije; pridržavanje liječenja (koje se definiralo kao izdana količina lijeka minus vraćena količina u odnosu na propisanu dozu  $\times 100$ ) te promjene vrijednosti feritina u serumu, TSATa, željeza, Hb- $a_{1c}$ , glukoze u krvi natašte, eGFRa i omjera albumina i kreatinina u mokraći u odnosu na početnu vrijednost.

### Sigurnost

Sigurnost se ocjenjivala praćenjem nuspojava koje su se javile tijekom liječenja i neovisno potvrđenih događaja, uključujući velike kardiovaskularne štetne događaje (MACE), MACE+ i pojedinačne kardiovaskularne događaje, kao i vitalnih znakova i nalaza kliničkih laboratorijskih pretraga. MACE se definirao kao kompozitna mjera ishoda koja je uključivala smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i/ili moždani udar, dok se MACE+ definirao kao kompozitna mjera ishoda koja je uključivala smrt, infarkt miokarda, moždani udar i/ili hospitalizaciju zbog nestabilne angine i/ili kongestivnog zatajivanja srca. Uspostavljeno je neovisno ocjenjivačko povjerenstvo za zaslijepljenu ocjenu kardiovaskularnih događaja. Podatke su pregledavala dva primarna ocjenitelja, a u slučaju neslaganja konačnu je odluku donosio predsjednik povjerenstva.

### Statističke metode

**Veličina uzorka.** Primarna mjera ishoda analizirala se u populaciji liječenoj prema planu ispitivanja (PPS). Pod pretpostavkom da je 80 % randomiziranih bolesnika uključeno u PPS populaciju, randomizacija 570 bolesnika dala bi približno 456 bolesnika za analizu. Time bi se dobila statistička snaga od  $\geq 98$  % za dokazivanje neinferiornosti, uz graničnu vrijednost od 15 % za razliku u udjelu bolesnika koji su postigli primarnu mjeru ishoda uz roksadustat u odnosu na DA, pod pretpostavkom da je najmanje 80 % bolesnika iz obiju skupina postiglo odgovor na liječenje.

**Analizirane populacije.** Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključivao je podatke o svim randomiziranim bolesnicima koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka i kod kojih je provedena jedna ili više ocjena Hb-a nakon primjene lijeka. PPS populacija uključivala je sve bolesnike iz FAS populacije koji nisu zadovoljili nijedan kriterij za isključivanje iz PPS populacije. Populacija za analizu sigurnosti uključivala je sve randomizirane bolesnike koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka.

### Statistička analiza

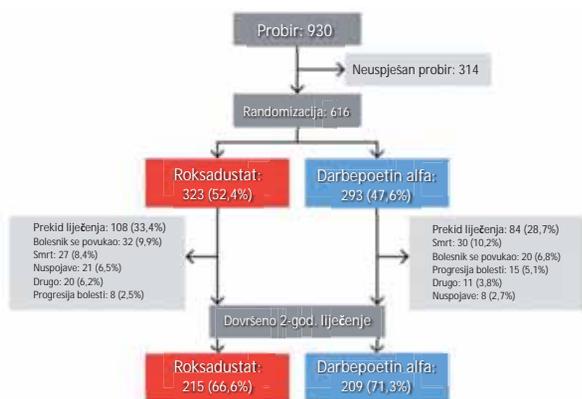
Za usporedbu udjela bolesnika s odgovorom u skupini liječenoj roksadustatom i onoj koja je primala DA koristila se Miettinenova i Nurminenova metoda prilagođena za kovarijate (geografska regija; početni

Hb; kardiovaskularna, cerebrovaskularna ili tromboembolijska bolest u anamnezi; početni eGFR). Neinferiornost se smatrala dokazanom ako je donja granica dvostranog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95 % za razliku u udjelu bolesnika s odgovorom između skupine liječene roksadustatom i one koja je primala DA iznosila više od 15 %. Sve ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost testirale su se fiksnim hijerarhijskim redoslijedom. Da bi se usporedili neovisno potvrđeni događaji u skupini liječenoj roksadustatom i onoj koja je primala DA, omjeri rizika (engl. *hazard ratio*, HR) i 95 % CI izračunavali su se Coxovim regresijskim modelom stratificiranim za regiju i kardiovaskularnu bolest u anamnezi te prilagođenim za dob, početni Hb i početni logaritamski transformirani eGFR kao kontinuirane kovarijate. Za sve obrade i analize podataka koristila se verzija 9.3 programa SAS<sup>®</sup>.

## REZULTATI

### Raspodjela bolesnika

Od 930 bolesnika koji su potpisali informirani pristanak randomizirano je 616 (roksadustat,  $n=323$ ; DA,  $n=293$ ). Ukupno su 424 bolesnika [skupina koja je primala roksadustat,  $n=215$  (66,6%); skupina koja je primala DA,  $n=209$  (71,3%)] dovršila dvogodišnje liječenje, dok je 33,4 % bolesnika u skupini liječenoj roksadustatom i 28,7 % u onoj koja je primala DA prekinulo liječenje. Glavni razlozi za prekid liječenja u skupini liječenoj roksadustatom i onoj koja je primala DA bili su smrt [ $n=27$  (8,4 %) naspram  $n=30$  (10,2 %)], bolesnikovo povlačenje iz ispitivanja [ $n=32$  (9,9 %) naspram  $n=20$  (6,8 %)], progresija bolesti [ $n=8$  (2,5 %) naspram  $n=15$  (5,1 %)] i nuspojava [ $n=21$  (6,5 %) naspram  $n=8$  (2,7 %)] (sl. 2). Stope prekida liječenja tijekom prva 24 tjedna bile su niže nego stope prekida liječenja tijekom cijelog ispitivanja i usporedive između skupine liječene roksadustatom i one koja je primala DA (9,9 % naspram 9,2 %). (tablica 2). U objema je skupinama mali broj bolesnika izgubljen iz praćenja (roksadustat:  $n=3$ , 0,9 %; DA:  $n=3$ , 1,0 %). Demografske i početne značajke bolesnika bile su usporedive između liječenih skupina. Većina bolesnika bila je randomizirana u srednjoj i istočnoj Europi. Početni eGFR općenito je bio nizak te je 30 % bolesnika u objema liječenim skupinama imalo KBB stadija 5. Bolesnici u skupini liječenoj roksadustatom češće su imali eGFR  $< 10$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (17,6 % naspram 12,6 %) (tablica 3). Stope ishemijskog moždanog udara, cerebrovaskularnog incidenta i moždanog krvarenja u anamnezi bile su usporedive među liječenim skupinama. Nije bilo primjetnih razlika između skupina s obzirom na prethodnu primjenu statina.



Sl. 2. **Raspodjela bolesnika.** Od 930 bolesnika koji su potpisali informirani pristanak randomizirano je 616 (roksadustat, n=323; DA, n=293). Ukupno su 424 bolesnika [skupina koja je primala roksadustat, n=215 (66,6 %); skupina koja je primala DA, n=209 (71,3%)] dovršila dvogodišnje liječenje, dok je 33,4 % bolesnika u skupini liječenoj roksadustatom i28,7 % u onoj koja je primala DA prekinulo liječenje.

Tablica 2. **Raspodjela ispitanika u 24. tjednu (skup podataka za analizu sigurnosti)**

Parametri	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Liječeni bolesnici, n (%)	323 (100,0)	293 (100,0)	616 (100,0)
Dovršili liječenje, n (%)	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Prijevremeno prekinuli liječenje, n (%)	32 (9,9)	27 (9,2)	59 (9,6)
Liječenje u tijeku, n (%)	291 (90,1)	265 (90,4)	556 (90,3)
Razlozi za prekid liječenja, n (%)			
Nuspojava	6 (1,9)	2 (0,7)	8 (1,3)
Smrt	6 (1,9)	8 (2,7)	14 (2,3)
Nepridržavanje plana ispitivanja	3 (0,9)	0	3 (0,5)
Odluka liječnika	4 (1,2)	1 (0,3)	5 (0,8)
Povlačenje na inicijativu ispitanika	13 (4,0)	15 (5,1)	28 (4,5)
Drugo	0	1 (0,3)	1 (0,2)

Pokrata: DA, darbepoetin alfa

Tablica 3. **Demografske i početne značajke (skup podataka za analizu sigurnosti)**

Parametar	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Spol, muški, n (%)	145 (44,9)	129 (44,0)	274 (44,5)
Rasa, n (%)			
Bijelci	306 (94,7)	281 (95,9)	587 (95,3)
Crnci	8 (2,5)	2 (0,7)	10 (1,6)
Azijci	9 (2,8)	10 (3,4)	19 (3,1)
Dob, srednja vrijednost (SD), godine	66,8 (13,6)	65,7 (14,4)	66,3 (14,0)
Tjelesna težina, srednja vrijednost (SD), kg	76,90 (16,33)	78,39 (17,68)	77,61 (16,99)
ITM, kg/m <sup>2</sup>	27,95 (5,76)	28,74 (6,06)	28,33 (5,29)
Regija, n (%)			
Zapadna Europa i Izrael	99 (30,7)	85 (29,0)	184 (29,9)
Srednja i istočna Europa	224 (69,3)	208 (71,0)	432 (70,1)
Država, n (%)			
UK	37 (11,5)	24 (8,2)	61 (9,9)
Hrvatska	33 (10,2)	40 (13,7)	73 (11,9)
Srbija	25 (7,7)	23 (7,8)	48 (7,8)
Rusija	23 (7,1)	25 (8,5)	48 (7,8)
Češka	21 (6,5)	12 (4,1)	33 (5,4)
Njemačka	20 (6,2)	17 (5,8)	37 (6,0)
Drugo	164 (50,8)	152 (51,9)	316 (51,2)
Hb, srednja vrijednost (SD), g/dl	9,55 (0,75)	9,55 (0,69)	-
LDL <sup>a</sup> , srednja vrijednost (SD), mg/dl, n	100,6 (40,0), 322	102,8 (39,8), 292	-
Etiologija KBB-a, n (%)			
Dijabetička nefropatija	109 (33,7)	98 (33,4)	207 (33,6)
Hipertenzivna nefropatija	92 (28,5)	87 (29,7)	179 (29,1)
Pijelonefritis	33 (10,2)	36 (12,3)	69 (11,2)
Policistična bubrežna bolest	25 (7,7)	23 (7,8)	48 (7,8)
Stadij KBB-a <sup>b</sup> , n (%)			
3	72 (22,3)	62 (21,2)	134 (21,8)
4	155 (48,0)	143 (48,8)	298 (48,4)
5	96 (29,7)	88 (30,0)	184 (29,9)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>			
Srednja vrijednost (SD)	20,31 (11,49)	20,34 (10,73)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	17,50 (3,1; 67,1)	18,50 (3,3; 64,8)	-
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), n (%)			
< 10	57 (17,6)	37 (12,6)	94 (15,3)
≥ 10 i < 15	74 (22,9)	71 (24,2)	145 (23,5)
≥ 15 i < 30	133 (41,2)	136 (46,4)	269 (43,7)
≥ 30	59 (18,3)	49 (16,7)	108 (17,5)
hsCRP, mg/l			
Srednja vrijednost (SD)	7,12 (10,52)	9,90 (21,56)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	2,99 (0,1; 61,5)	3,39 (0,1; 241,1)	-
hsCRP, n (%)			
≤ GGN	209 (65,3)	177 (60,4)	386 (63,0)
> GGN	111 (34,7)	116 (39,6)	227 (37,0)
Nema podataka	3 (0,9)	0	-

Parametar	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Nadomjesci željeza na početku ispitivanja, n (%)			
Feritin $\geq$ 100 ng/ml i TSAT $\geq$ 20%	182 (56,3)	152 (51,9)	334 (54,2)
Parametri željeza na početku ispitivanja <sup>a</sup> , srednja vrijednost (SD)			
Feritin (pmol/l)	525,34 (519,53)	505,68 (466,90)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	375,25 (15,28; 4986,09)	395,47 (6,52; 3588,46)	-
TSAT (%)	24,0 (10,1)	23,2 (10,6)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	23,5 (5; 57)	22,0 (3; 64)	-
Željezo u serumu ( $\mu$ mol/l)	11,28 (4,67)	10,70 (4,33)	-
Medijan (minimalno, maksimalno)	10,80 (2,80; 43,50)	10,30 (1,40; 29,70)	-
Krvni tlak, srednja vrijednost (SD), mmHg			
Sistolički	137,17 (15,17)	137,53 (14,84)	-
Dijastolički	74,88 (9,96)	75,24 (10,44)	-
Kardiovaskularna, cerebrovaskularna ili tromboembolijska bolest u anamnezi, n (%)	152 (47,1)	142 (48,5)	294 (47,7)
Ishemijski moždani udar u anamnezi, n (%)	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Cerebrovaskularni incident u anamnezi, n (%)	15 (8,9)	12 (7,2)	27 (8,1)
Moždano krvarenje u anamnezi, n (%)	1 (0,6)	3 (1,8)	4 (1,2)
Specifična kardiovaskularna stanja u anamnezi ( $\geq$ 10% svih bolesnika) <sup>c</sup> , n (%)			
Akutni infarkt miokarda	28 (16,7)	22 (13,2)	50 (14,9)
Angina pectoris	34 (20,2)	28 (16,8)	62 (18,5)
Kronično zatajivanje srca	69 (41,1)	65 (38,9)	134 (40,0)
Ishemija miokarda	19 (11,3)	19 (11,4)	38 (11,3)
Prethodno liječenje anemije <sup>d</sup> , n (%)	210 (65,0)	207 (70,6)	417 (67,7)
LSE	22 (6,8)	17 (5,8)	39 (6,3)
Intravenska formulacija željeza	47 (14,6)	39 (13,3)	86 (14,0)
Oralna formulacija željeza	142 (44)	155 (52,9)	297 (48,2)
Vitamin B12	21 (6,5)	17 (5,8)	38 (6,2)
Folna kiselina	39 (12,1)	53 (18,1)	92 (14,9)
Transfuzija krvi	15 (4,6)	12 (4,1)	27 (4,4)
Drugo	12 (3,7)	9 (3,1)	21 (3,4)
Prethodno liječenje statinima, n (%)	158 (48,9)	148 (50,5)	306 (49,7)
Atorvastatin	116 (35,9)	96 (32,8)	212 (34,4)
Fluvastatin	3 (0,9)	1 (0,3)	4 (0,6)
Pitavastatin	0	1 (0,3)	1 (0,2)

Parametar	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)	Ukupno (n=616)
Pravastatin	6 (1,9)	5 (1,7)	11 (1,8)
Rosuvastatin	17 (5,3)	22 (7,5)	39 (6,3)
Simvastatin	20 (6,2)	28 (9,6)	48 (7,8)

Prikazane su srednje vrijednosti (SD), osim ako nije drugačije navedeno.

<sup>a</sup>Podatci iz potpunog skupa podataka za analizu.

<sup>b</sup>Stadij KBB-a koji je prijavio ispitiivač.

<sup>c</sup>Bolesnici su mogli prijaviti više od jednog kardiovaskularnog događaja.

<sup>d</sup>Za istog je ispitanika moglo biti prijavljeno više prethodnih terapija za anemiju.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; GGN, gornja granica normale; hsCRP (engl. high-sensitivity Creactive protein), visokoosjetljivi Creaktivni protein; ITM, indeks tjelesne mase; SD (engl. standard deviation), standardno odstupanje.

### Izloženosť lijeku i pridržavanje liječenja

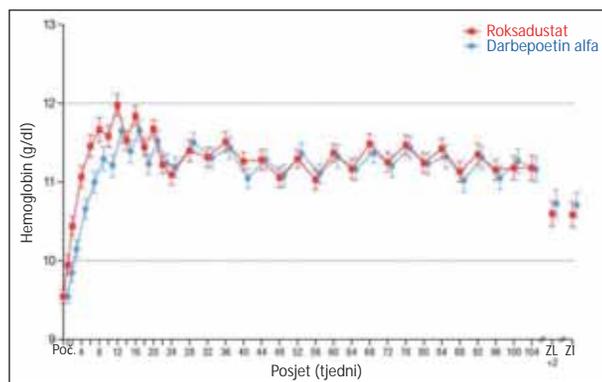
Medijan trajanja liječenja bio je usporediv između liječenih skupina (roksadustat: 103,7 tjedana; minimalno, maksimalno: 0,4; 106,1; DA: 100,1 tjedan; minimalno, maksimalno: 0,1; 105,3). Srednja (SD) primijenjena tjedna doza iznosila je 223,20 (127,43) mg u skupini liječenoj roksadustatom i 33,39 (22,80)  $\mu$ g u onoj koja je primala DA. Među bolesnicima kojima je tijekom razdoblja korekcije vrijednosti Hb-a doza jednom ili više puta promijenjena (roksadustat, n=236; DA, n=212) srednji (SD) broj promjena doze po bolesniku iznosio je 1,9 (1,4) u skupini liječenoj roksadustatom i 2,9 (2,6) u onoj koja je primala DA, dok je tijekom razdoblja održavanja (roksadustat, n=294; DA, n=260) taj broj iznosio 9,4 (4,2) odnosno 9,0 (5,3). Tijekom razdoblja korekcije doza je smanjena manjem broju bolesnika u skupini liječenoj roksadustatom (roksadustat: n=116; 35,9 %; DA: n=132; 45,1 %), dok su stope odgode doze bile slične u objema skupinama (roksadustat: n=41; 12,7 %; DA: n=31; 10,6 %). Srednja (SD) stopa pridržavanja liječenja bila je slična u objema skupinama [99,56 % (3,75) naspram 98,93 % (3,38)].

### Primarna mjera ishoda za djelotvornost

Među bolesnicima iz PPS populacije koji nisu primili dodatnu terapiju za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina roksadustat je bio neinferioran u odnosu na DA s obzirom na postizanje odgovora Hb-a tijekom prva 24 tjedna (89,5 % naspram 78,0 %; razlika u udjelu bolesnika: 11,51 %; 95 % CI: 5,66; 17,36) (tablica 4). Srednje vrijednosti Hb-a prikazane su na sl. 3. Rezultati analiza podskupina bili su u skladu s rezultatima primarne analize, koja je pokazala neinferiornost roksadustata u odnosu na DA (tablica 4). Isto tako, u analizi osjetljivosti primarne mjere ishoda nakon implementacije verzije 2.0 plana ispitivanja, među bolesnicima koji nisu primili dodatnu terapiju za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina roksa-

dustat je bio neinferioran u odnosu na DA s obzirom na postizanje odgovora Hb-a tijekom prva 24 tjedna

(88,5 % naspram 77,2 %; razlika u udjelu bolesnika: 11,19 %; 95 % CI: 4,67; 17,72).



Sl. 3. Srednje vrijednosti (95 % CI) Hba (PPS). Prikazane su srednje vrijednosti Hba u odnosu na ciljne vrijednosti Hba između 10,0 i 12,0 g/dl, koje su označene isprekidanim linijama. ZL, završetak ispitivanja ZL, završetak liječenja; Poč., početak.

Tablica 4. Odgovor Hb-a tijekom prva 24 tjedna liječenja (PPS)<sup>a</sup>

	Roksadustat (n=286)	DA (n=273)	Razlika između skupina s obzirom na udio bolesnika koji su postigli definirani odgovor (%) (95% CI)
Bolesnici koji su postigli definirani odgovor <sup>b</sup>	256 (89,5)	213 (78,0)	11,51 (5,66; 17,36)
95% CI	85,4; 92,8	72,6; 82,8	
Analize podskupina – bolesnici koji su postigli definirani odgovor <sup>b</sup>			
Spol, n (%)			
Muškarci	116 (92,1)	99 (81,8)	10,25 (1,91; 18,58)
Žene	140 (87,5)	114 (75,0)	12,50 (3,92; 21,08)
Dob, godine, n (%)			
< 65	95 (86,4)	81 (77,9)	8,48 (1,76; 18,71)
65 - 74	66 (89,2)	61 (77,2)	11,97 (0,33; 23,62)
≥ 75	95 (93,1)	71 (78,9)	12,83 (2,75; 22,92)
Početni eGFR, mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)			
< 15	105 (89,0)	78 (75,7)	14,50 (4,63; 24,37)
≥ 15	151 (89,9)	135 (79,4)	10,02 (2,66; 17,37)
Status željeza, n (%)			
Feritin ≥ 100 ng/mL i TSAT ≥ 20%	159 (96,4)	118 (84,3)	12,08 (5,41; 18,75)
Feritin < 100 ng/mL ili TSAT < 20%	97 (80,2)	95 (71,4)	8,14 (1,97; 18,26)
Početni hsCRP, n (%)			
≤ GGN	173 (91,5)	132 (78,1)	13,43 (6,04; 20,82)
> GGN	82 (85,4)	81 (77,9)	7,53 (3,12; 18,18)

<sup>a</sup>Za procjenu razlike u udjelu bolesnika i 95% CI koristio se generaliziran linearni model kao aproksimacija Miettinenove i Nurminenove metode, prilagođen za (stvarne) stratifikacijske faktore.

<sup>b</sup>Odgovor se definirao kao Hb ≥ 11,0 g/dl i promjena početne vrijednosti Hb-a za ≥ 1,0 g/dl ako je početni Hb iznosio > 8,0 g/dl odnosno promjena početne vrijednosti Hb-a za ≥ 2,0 g/dl ako je početni Hb bio ≤ 8,0 g/dl pri dvama uzastopnim mjerenjima u razmaku od ≥ 5 dana bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina.

Dodatna terapija za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina definirala se kao transfuzija eritrocita u svih bolesnika ili DA u bolesnika koji su primali roksadustat.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; GGN, gornja granica normale; hsCRP, visokoosjetljivi Creaktivni protein.

### Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost

Neinferiornost roksadustata u odnosu na DA utvrđena je i s obzirom na promjenu vrijednosti Hb-a od početka ispitivanja do 28. – 36. tjedna, promjenu podre-

zultata za tjelesnu funkciju i vitalnost u upitniku SF36 od početka ispitivanja do 12. – 28. tjedna, promjenu srednjeg arterijskog tlaka od početka ispitivanja do 20. – 28. tjedna te vrijeme do prvog nastupa hipertenzije tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna. Roksadustat

se pokazao superiornim u odnosu na DA s obzirom na smanjenje vrijednosti lipoproteina male gustoće (LDL) od početka ispitivanja do 12. – 28. tjedna i niže

stope incidencije prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna (tablica 5).

Tablica 5. Rezultati za ključne sekundarne mjere ishoda

Mjera ishoda	Metoda analize (skup podataka za analizu)	Položen test	Statistika (jedinice)	Rezultati (95% CI)	P-vrijednost <sup>a</sup>	Granica neinferiornosti
Promjena Hb-a od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 28. do 36. tjedna <sup>b</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti (g/dl)	0,015 (0,131; 0,162)	NP	0,75
Promjena LDL-a od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. do 28. tjedna	MMRM (FAS)	Superiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti (mmol/l)	0,403 (0,510; 0,296)	<0,001	NP
Vrijeme do prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda (FAS)	Superiornost	HR za stope incidencije	0,45 (0,26; 0,78)	0,004	NP
Promjena SF36 podrezultata za tjelesnu funkciju od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. – 28. tjedna <sup>c</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti	1,284 (2,423; 0,145)	NP	3
Promjena SF36 podrezultata za vitalnost od početne vrijednosti do prosječne vrijednosti za razdoblje od 12. do 28. tjedna <sup>c</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti	0,457 (1,656; 0,742)	NP	3
Promjena srednjeg arterijskog tlaka (mmHg) od početka ispitivanja do razdoblja od 20. do 28. tjedna <sup>d</sup>	MMRM (PPS)	Neinferiornost	Razlika srednjih (LS) vrijednosti (mmHg)	0,372 (0,1587; 0,842)	NP	1
Vrijeme do prve pojave hipertenzije <sup>e</sup> tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna	Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda (PPS)	Neinferiornost	HR za stope incidencije	0,83 (0,56; 1,22)	0,336	1,3

U svim su se analizama uspoređivali roksadustat i DA.

<sup>a</sup>P-vrijednosti prikazane su samo za testove superiornosti; u testovima superiornosti nulta hipoteza odbačena je, ako je gornja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti bila manja od 0.

<sup>b</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je donja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti iznosila više od 0,75.

<sup>c</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je donja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti iznosila više od 3.

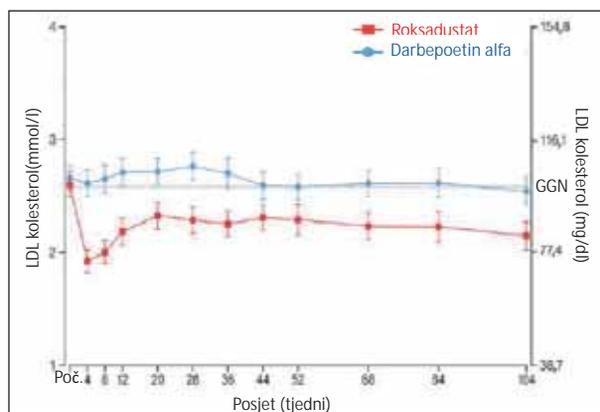
<sup>d</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je gornja granica 95 % CI za razliku srednjih (LS) vrijednosti iznosila < 1 mmHg.

<sup>e</sup>Neinferiornost je utvrđena ako je gornja granica 95 % CI iznosila < 1,3.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; MMRM, miješani model s ponovljenim mjerenjima; NP, nije primjenjivo.

Mali broj bolesnika u FAS populaciji primio je i.v. željezo tijekom razdoblja od jedan do 6 tjedana (roksadustat:  $n=20$ ; 6,2 %; DA:  $n=37$ ; 12,7 %). Među tim je bolesnicima srednja (SD) mjesečna doza i.v. željeza od 1. do 36. tjedna iznosila 34,74 (29,96) mg u skupini koja je primala roksadustat te 69,59 (67,34) mg u onoj koja je primala DA. Stopa istodobne primjene oralnih

pripravaka dvovalentnog (roksadustat: 43,7 %; DA: 49,8 %) i trovalentnog (roksadustat: 35,3 %; DA: 44,7 %) željeza bila je niža u bolesnika liječenih roksadustatom. Razine LDLa bile su usporedive među liječenim skupinama na početku ispitivanja, no tijekom cijelog su razdoblja liječenja bile niže u skupini koja je primala roksadustat (sl. 4).



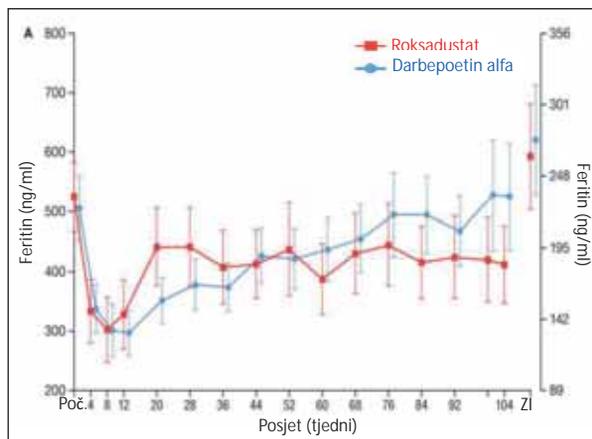
Sl. 4. Srednje (95 % CI) vrijednosti LDLa prema posjetu (FAS). Početne razine LDLa bile su usporedive između liječenih skupina, no bolesnici liječeni roksadustatom imali su razine LDLa koje su bile ispod gornje granice normale (GGN) i niže od onih opaženih u skupini koja je primala DA tijekom cijelog razdoblja liječenja.

Među bolesnicima liječenima roksadustatom opažena je blaga smanjena vrijednost kolesterola iz lipoproteina velike gustoće (engl. *highdensity lipoprotein*, HDL) [srednja (SD) promjena od početka ispitivanja do 36. tjedna: roksadustat: 0,13 (0,32) mmol/L; DA: 0,01 (0,25) mmol/L], a zatim i smanjenja omjera LDL i HDL kolesterola [srednja (SD) promjena od početka ispitivanja do 36. tjedna: roksadustat: 0,03 (0,95); DA: 0,04 (0,93)].

U 24. tjednu u FAS populaciji 88,2 % bolesnika liječenih roksadustatom i 77,4 % onih koji su primali DA postiglo je odgovor Hb-a. Vrijeme do postizanja prvog odgovora Hb-a bilo je kraće u skupini liječenoj roksadustatom, u kojoj je opažen i povoljan HR za stopu incidencije prvog odgovora Hb-a. Nije bilo razlike između liječenih skupina s obzirom na vrijeme do prve transfuzije eritrocita [ispitanici koji su primili transfuziju eritrocita (FAS): roksadustat,  $n=38$  (11,8 %); DA,  $n=28$  (9,6 %); HR za roksadustat = 1,30; 95 % CI: 0,79; 2,11;  $P=0,300$ ].

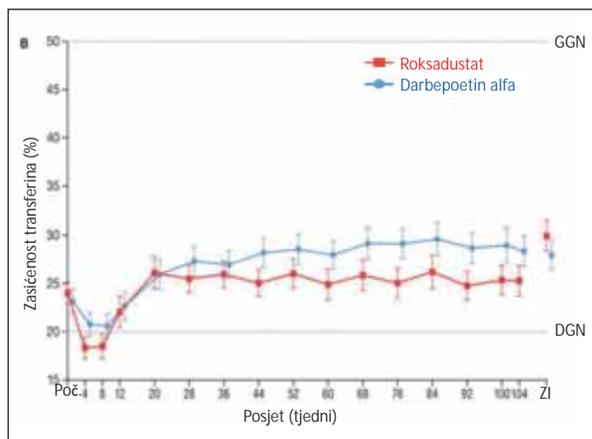
Slično tome, nije bilo razlika između liječenih skupina s obzirom na vrijeme do prve primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina, koja se definirala kao transfuzija eritrocita za sve bolesnike ili DA za bolesnike liječene roksadustatom [ispitanici koji su primili dodatnu terapiju za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina (FAS): roksadustat,  $n=46$  (14,3 %), od kojih je njih 8 (2,5 %) primilo LSE; DA,  $n=28$  (9,5 %); HR za roksadustat = 1,59; 95 % CI: 0,99; 2,54;  $P=0,055$ ]. Razine feritina u serumu, TSATa i željeza bile su usporedive između liječenih skupina tijekom cijelog ispitivanja (sl. 5, tablica 6).

U FAS populaciji procijenjene analizirane vrijednosti eGFR-a tijekom vremena bile su usporedive između liječenih skupina [razlika srednjih vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS): 0,05 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; 95% CI: 0,93; 0,82;  $P=0,902$ ]. Isto tako, vrijeme do početka kronične dijalize ili presađivanja bubrega bilo je slično u objema skupinama (HR=1,00; 95 % CI: 0,76; 1,31;  $P=0,990$ ).



Sl. 5A. Srednje (95 % CI) vrijednosti feritina u serumu prema posjetu (FAS). Serumске vrijednosti feritina bile su usporedive među liječenim skupinama od samog početka pa sve do završetka ispitivanja.

U časopisu *Nefrologija Dijaliza i Transplantacija* od 10. travnja 2022.; 37(4): 805. (doi: 10.1093/ndt/gfab349 PMID: PMC8951194 PMID: 35146511) objavljen je ispravak pogreške u članku "Roxadustat za liječenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrenom bolešću koji nisu na dijalizi: faza 3, randomizirana, otvorena, aktivno kontrolirana studija (DOLOMITES)" autora Jonathan Barratt, Branislav Andrić, Avtandil Tataradze, Michael Schömig, Michael Reusch, Udaya Valluri i Christophe Mariat u svesku 36 na stranici 1616. U izvorno objavljenoj verziji ovog članka, došlo je do pogreške u označavanju slike 5A. Na o-s-y treba stajati "Feritin (ng/mL)" umjesto "Feritin (ng/L)" što je uzeto u obzir prilikom pripreme ovog članka za tisak.



Sl. 5B. Srednje (95 % CI) vrijednosti TSATa u serumu prema posjetu (FAS). Postotni TSAT također je bio usporediv među liječenim skupinama od samog početka pa sve do završetka ispitivanja te je između 8. i 12. tjedna porastao iznad donje granice normale (DGN) i nikad nije dosegnuo gornju granicu normale (GGN).

Tablica 6. Razine feritina u serumu, TSAT i razine željeza u serumu – promjena od početne vrijednosti (FAS)

Parametri željeza, srednji (SD)	Roksadustat	DA
Početna razina feritina (pmol/L)	525,34 (519,53)	505,68 (466,90)
Promjena od početka ispitivanja do 36. tj.	131,80 (355,46)	120,42 (362,08)
Promjena od početka ispitivanja do 52. tj.	93,07 (521,43)	72,38 (459,34)
Promjena od početka ispitivanja do 104. tj.	89,28 (476,17)	26,45 (730,13)
Promjena od početka do kraja ispitivanja	78,58 (680,52)	119,16 (697,39)
Početni TSAT (%)	24,0 (10,1)	23,2 (10,6)
Promjena od početka ispitivanja do 36. tj.	1,6 (12,0)	3,9 (11,5)
Promjena od početka ispitivanja do 52. tj.	1,3 (11,8)	5,2 (13,2)
Promjena od početka ispitivanja do 104. tj.	0,5 (11,9)	5,0 (13,3)
Promjena od početka do kraja ispitivanja	5,3 (12,3)	4,7 (13,9)
Početna razina željeza u serumu (μmol/l)	11,28 (4,67)	10,70 (4,33)
Promjena od početka ispitivanja do 36. tj.	1,93 (6,96)	1,71 (5,09)
Promjena od početka ispitivanja do 52. tj.	1,12 (5,86)	2,18 (6,23)
Promjena od početka ispitivanja do 104. tj.	0,61 (6,19)	1,44 (5,72)
Promjena od početka do kraja ispitivanja	2,03 (6,70)	1,37 (5,98)

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; NCI CTC, Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak; FAS, potpuni skup podataka za analizu; TSAT, saturacija transferina.

## Sigurnost

Stopa nuspojava koje su se javile tijekom liječenja bila je usporediva između skupine liječene roksadustatom (91,6 %) i one koja je primala DA (92,5 %), dok su nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile češće

u skupini liječenoj roksadustatom (7,7 % naspram 3,8 %). U 10,5 % bolesnika liječenih roksadustatom i 11,6 % onih koji su primali DA zabilježene su nuspojave koje su se javile tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti i dovele do smrti u bilo kojem trenutku (tablica 7.).

Tablica 7. Pregled nuspojava koje su se javile tijekom liječenja (skup podataka za analizu sigurnosti)

Događaj	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)
Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja	296 (91,6)	271 (92,5)
Ozbiljne nuspojave	209 (64,7)	181 (61,8)
Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja	25 (7,7)	11 (3,8)
Nuspojave koje su dovele do smrti <sup>b</sup>	34 (10,5)	34 (11,6)
Nuspojave 3. ili višeg stupnja prema NCI CTC klasifikaciji	181 (56,0)	164 (56,0)
Smrt tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti	30 (9,3)	31 (10,6)

Podatci su navedeni kao n (%).

<sup>a</sup>Nuspojave tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti [razdoblje od datuma prve primjene lijeka do minimalno (datuma primjene zadnje doze + 28 dana + x), posjeta na kraju ispitivanja ili datuma smrti, pri čemu x odgovara dodatnim danima na temelju učestalosti primjene].

<sup>b</sup>Nuspojave koje su se javile tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti i dovele do smrti u bilo kojem trenutku.

Pokrate: DA, darbepoetin alfa; NCI CTC, Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak.

Česte nuspojave koje su se javile tijekom liječenja u objema skupinama uključivale su završni stadij bubrežne bolesti, hipertenziju, smanjen eGFR, periferni edem, hiperkalijemiju i mučninu. Periferni edem, hiperfosfatemija i dispneja bili su češći u skupini ispitanika liječenoj roksadustatom, dok su završni

stadij bubrežne bolesti, hipertenzija, hiperkalijemija i infekcija mokraćnih putova bili češći u skupini koja je primala DA. Za sve je nuspojave koje su se javile tijekom liječenja razlika u incidenciji između liječenih skupina iznosila < 5 %. Ozbiljne nuspojave koje su se javile tijekom ispitivanja navedene su u tablici 8.

Tablica 8. Incidencija čestih ( $\geq 1\%$  u bilo kojoj liječenoj skupini) ozbiljnih nuspojava koje su se javile tijekom liječenja (skup podataka za analizu sigurnosti)

Preferirani pojam (MedDRA, verzija 20.0)	Roksadustat (n=323)	DA (n=293)
Ukupno	209 (64,7)	181 (61,8)
Anemija	5 (1,5)	6 (2,0)
Akutni infarkt miokarda	5 (1,5)	8 (2,7)
Bradikardija	4 (1,2)	1 (0,3)
Srčani zastoj	3 (0,9)	3 (1,0)
Zatajivane srca	12 (3,7)	10 (3,4)
Akutno zatajivanje srca	3 (0,9)	6 (2,0)
Kongestivno zatajivanje srca	2 (0,6)	10 (3,4)
Bolest koronarnih arterija	1 (0,3)	3 (1,0)
Smrt <sup>a</sup>	5 (1,5)	4 (1,4)
Pogoršanje općeg zdravstvenog stanja	1 (0,3)	4 (1,4)
Akutni kolecistitis	0	3 (1,0)
Kolititis koji uzrokuje <i>Clostridium difficile</i>	1 (0,3)	3 (1,0)
Infekcija povezana s medicinskim uređajem	3 (0,9)	4 (1,4)
Gangrena	4 (1,2)	0
Gastroenteritis	3 (0,9)	3 (1,0)
Gripa	2 (0,6)	4 (1,4)
Osteomijelitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Peritonitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Pneumonija	21 (6,5)	14 (4,8)
Akutni pijelonefritis	1 (0,3)	7 (2,4)
Sepsa	7 (2,2)	9 (3,1)
Stafilokokna sepsa	4 (1,2)	0
Infekcija mokraćnih putova	7 (2,2)	3 (1,0)
Bakterijska infekcija mokraćnih putova	5 (1,5)	1 (0,3)
Urosepsa	2 (0,6)	3 (1,0)
Tromboza arteriovenske fistule	9 (2,8)	5 (1,7)
Sniženi eGFR	26 (8,0)	25 (8,5)
Dehidracija	3 (0,9)	7 (2,4)
Preopterećenje tekućinom	4 (1,2)	1 (0,3)
Hiperkalijemija	7 (2,2)	6 (2,0)
Bazocelularni karcinom	4 (1,2)	0
Ishemijski moždani udar	0	3 (1,0)
Sinkopa	6 (1,9)	3 (1,0)
Tranzitorna ishemijska ataka	4 (1,2)	3 (1,0)
Akutno oštećenje bubrega	7 (2,2)	7 (2,4)
Azotemija	1 (0,3)	3 (1,0)
Završni stadij bubrežne bolesti	108 (33,4)	106 (36,2)
Dispneja	6 (1,9)	0
Pleuralni izljev	2 (0,6)	4 (1,4)
Plućna hipertenzija	1 (0,3)	3 (1,0)
Plućni edem	4 (1,2)	2 (0,7)
Duboka venska tromboza	4 (1,2)	1 (0,3)
Hipertenzija	8 (2,5)	5 (1,7)
Hipertenzivna kriza	5 (1,5)	5 (1,7)
Hipotenzija	4 (1,2)	2 (0,7)
Okluzivna bolest perifernih arterija	3 (0,9)	4 (1,4)
Periferna ishemija	4 (1,2)	2 (0,7)

Podatci su navedeni kao n (%).

<sup>a</sup>Uzrok nije specificiran.

HR (95 % CI) za kompozitne mjere ishoda MACE i MACE+ pokazao je povoljan trend uz roksadustat i u analizi podataka iz razdoblja za ocjenu sigurnosti (MACE: 0,81 (0,52 – 1,25); P=0,339; MACE+: 0,90 (0,61 – 1,32); P=0,583) i u analizi podataka prikupljenih tijekom ispitivanja [MACE: 0,89 (0,60 – 1,33); P=0,574; MACE+: 0,93 (0,65 – 1,32); P=0,682 (tablica 9)]. Međutim, ove analize nisu imale dovoljnu statističku snagu za dokazivanje neinferiornosti ili superiornosti.

Tablica 9. Statistička analiza neovisno potvrđenih događaja tijekom razdoblja za ocjenu sigurnosti (skup podataka za ocjenu sigurnosti)

Događaj	Roksadustat (n=323), n (%)	DA (n=293), n (%)	HR: roksadustat u odnosu na DA (95% CI)	P-vrijednost
MACE <sup>b</sup>	38 (11,8)	41 (14,0)	0,81 (0,52; 1,25)	0,339
MACE+ <sup>c</sup>	54 (16,7)	53 (18,1)	0,90 (0,61; 1,32)	0,583
Smrt <sup>d</sup>	29 (9,0)	31 (10,6)	0,83 (0,50; 1,38)	0,467
Infarkt miokarda	11 (3,4)	10 (3,4)	0,96 (0,41; 2,27)	NZ
Moždani udar	4 (1,2)	7 (2,4)	0,48 (0,14; 1,67)	NZ
Nestabilna angina koja je zahtijevala hospitalizaciju	0 (0,0)	1 (0,3)	-	-
Kongestivno zatajivanje srca koje je zahtijevalo hospitalizaciju	25 (7,7)	21 (7,2)	1,08 (0,60; 1,95)	NZ
Duboka venska tromboza/plućna embolija	8 (2,5)	2 (0,7)	3,63 (0,76; 17,20)	NZ
Hipertenzija koja je zahtijevala hitnu pomoć	5 (1,5)	5 (1,7)	0,86 (0,24; 3,00)	NZ

Podatci su navedeni kao n (%).

<sup>a</sup>Uključivalo je razdoblje liječenja i sljedećih 28 dana.

<sup>b</sup>Definirao se kao smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i/ili moždani udar.

<sup>c</sup>Definirao se kao smrt, infarkt miokarda, moždani udar i hospitalizacija zbog nestabilne angine i/ili kongestivnog zatajivanja srca.

<sup>d</sup>Za jednog je bolesnika liječenog roksadustatom u bazi podataka o neovisno potvrđenim događajima koji su se koristili za izradu ove tablice prijavljen datum smrti nakon završetka razdoblja za ocjenu sigurnosti; taj datum smrti nije odgovarao datumu smrti navedenom u primarnoj bazi podataka, u kojoj je on bio unutar razdoblja za ocjenu sigurnosti. Stoga taj ispitanik nije uključen u podatke o smrti i/ili potvrđenim događajima povezanim sa smrtnim prikazanim u tablici 9.

Pokrata: NZ, nije značajno.

## RASPRAVA

Roksadustat je bio jednako djelotvoran kao DA u povišenju razina Hb-a bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina nakon 24 tjedana, što je u skladu s prethodnim nalazima (14,17,18). U ovom su ispitivanju razine Hb-a bile više u skupini liječenoj roksadustatom nego u onoj koja je primala DA tijekom ~20 tjedana, nakon čega su postale slične u objema liječenim skupinama i održale se unutar raspona od 10,0 do 12,0 g/dl tijekom razdoblja do 2 godine. U prethodnom je ispitivanju u bolesnika japanskog podrijetla koji su imali KBB koji nije zahtijevao dijalizu i koji nisu primali LSE stopa odgovora Hb-a od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosila 94,9 % među bolesnicima liječenima roksadustatom (13).

Kad se roksadustat uspoređivao s placebom u bolesnika kineskog (14) i europskog podrijetla (15,16) koji su imali anemiju i KBB koji nije zahtijevao dijalizu, odgovor Hb-a opažen je u više bolesnika liječenih roksadustatom (75,0 - 86,0 %) nego u onih koji su primali placebo (0,0 - 8,5 %). Nadalje, roksadustat se pokazao neinferiornim s obzirom na stopu održavanja Hb-a u odnosu na DA u bolesnika japanskog podrijetla na hemodijalizi (11) te u odnosu na epoetin alfa u globalnim ispitivanjima provedenima u bolesnika ovisnih o dijalizi (8).

Roksadustat je bio superioran u odnosu na DA s obzirom na smanjenje vrijednosti LDLa od početka ispitivanja do 12. - 28. tjedna, što potvrđuje prethodne podatke o bolesnicima s KBB-om neovisnima (14,15) i onima ovisnima o dijalizi (8,12). Razine LDLa ostale su niže uz roksadustat tijekom cijelog ispitivanja. Kliničko značenje tog učinka treba dodatno istražiti. U objema su skupinama opažena blaga sniženja razina HDL kolesterola. Opažene su i promjene omjera LDL i HDL kolesterola, koji se blago smanjio u bolesnika liječenih roksadustatom i blago povećao u onih koji su primali DA. Kliničko značenje tog učinka također treba dodatno istražiti.

Roksadustat je bio neinferiornan u odnosu na DA s obzirom na promjenu mjerila kvalitete života vezane uz zdravlje koja su prijavljivali bolesnici. Međutim, na temelju tih podataka mogu se samo postavljati hipoteze, jer analiza povećanja rezultata za kvalitetu života tijekom liječenja nije provedena.

Roksadustat je bio superioran u odnosu na DA s obzirom na vrijeme do prve i.v. primjene željeza tijekom razdoblja od 1. do 36. tjedna. U skupini liječenoj roksadustatom manji udio bolesnika trebao je i.v. željezo i primijenjena je manja mjesečna doza. Slično tome, istodobna primjena oralnih pripravaka dvovalentnog i trovalentnog željeza bila je manja u bolesnika liječenih roksadustatom nego u onih koji su primali DA. Rok-

sadustat poboljšava apsorpciju željeza i njegovu mobilizaciju iz zaliha željeza te tako pospješuje eritropoezu i održava razine Hb-a, smanjujući potrebu za i.v. nadomještanjem željeza (9,10,13,14). Potencijalnu korist smanjene potrebe za dodatnom intravenskom ili peroralnom primjenom željeza koja je opažena kod primjene roksadustata treba dodatno potvrditi. U ovom su se ispitivanju razine feritina snizile tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja, odražavajući potrošnju željeza potrebnu za eritropoezu. Početno sniženje razine feritina bilo je najizraženije oko 8. tjedna; nakon toga razine feritina naizgled su se (i) stabilizirale u bolesnika liječenih roksadustatom i (ii) postupno povećavale u bolesnika koji su primali DA. No, razine feritina ipak su ostale usporedive između liječenih skupina.

Sigurnosni profili roksadustata i DA, koji su se primjenjivali u dozama potrebnima za postizanje vrijednosti Hb-a od 10 do 12 g/dl, bili su usporedivi s onima opaženima u prethodnim ispitivanjima (14,18,19). Česte nuspojave koje su se javile tijekom liječenja u objema skupinama uključivale su završni stadij bubrežne bolesti, hipertenziju, snižen eGFR, periferni edem, hiperkalijemiju i mučninu. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u ovom ispitivanju češće su opažene uz roksadustat nego uz DA. Otvorena usporedba novog lijeka roksadustata i dobro poznate terapije za anemiju mogla je dovesti do pristranosti u prijavljivanju nuspojava ili prekidima liječenja. Prema eksploracijskoj analizi kardiovaskularne sigurnosti nije bilo razlika između liječenih skupina s obzirom na stopu neovisno potvrđenih događaja, uključujući MACE, MACE+ i smrt. Međutim, te nalaze treba tumačiti uz oprez jer ispitivanje nije imalo dovoljnu statističku snagu za utvrđivanje superiornosti ili neinferiornosti između liječenih skupina. Postavljene su određene hipoteze o potencijalnim rizicima od angiogeneze i karcinogeneze povezanima sa stabilizacijom HIFa; međutim, ti rizici nisu potvrđeni u ispitivanoj populaciji te je za donošenje čvrstih zaključaka potrebno dodatno ispitivanje s duljim praćenjem. U ovom su ispitivanju duboka venska tromboza/ plućna embolija bili jedini neovisno potvrđeni događaji s razlikom u incidenciji od  $\geq 1$  % između skupine liječene roksadustatom i one koja je primala DA. Budući da su stope incidencije bile niske, obrasci pojavljivanja nuspojava mogli bi se utvrditi na temelju podataka prikupljenih praćenjem ili objedinjenih podataka iz više ispitivanja.

Ovo ispitivanje ima određena ograničenja. Primjena otvorenog dizajna mogla je povećati rizik od pristranosti. Nadalje, ispitivanu populaciju gotovo su u potpunosti činili bijelci iz srednje ili istočne Europe, pa bi primjenjivost rezultata na širu populaciju mogla biti ograničena. Osim toga, ovo ispitivanje nije imalo dovoljnu statističku snagu za donošenje konačnih zaključaka o svim mjerilima sigurnosti. U ovom je ispitivanju

samo mali udio (< 8 %) bolesnika imao KBB uzrokovani policističnom bubrežnom bolešću i nije provedena detaljna analiza bubrežnih cista; međutim, neklinički podatci pokazuju da je rast cista povezan s aktivacijom signalizacije putem HIFa zbog hipoksije (20,21). I u konačnici, premda su analize osjetljivosti primarne mjere ishoda za djelotvornost provedene nakon izmjena plana ispitivanja potvrdile rezultate primarne analize, izmjene plana ispitivanja za njegova trajanja ipak znače moguće ograničenje ovog ispitivanja.

## ZAKLJUČAK

Ovo ispitivanje pokazuje da roksadustat nije bio inferioran u odnosu na DA s obzirom na postizanje odgovora Hb-a tijekom prva 24 tjedna bez primjene dodatne terapije za postizanje zadovoljavajuće razine hemoglobina te da je bio povezan s manjom potrebom za i.v. nadomještanjem željeza zbog poboljšane apsorpcije i mobilizacije željeza. Sigurnosni profili roksadustata i DA u pravilu su bili usporedivi za cijelog trajanja ispitivanja te nisu opaženi nikakvi novi sigurnosni signali. Stoga je roksadustat prihvatljiva opcija za liječenje anemije u bolesnika s KBB-om neovisnih o dijalizi, koja omogućuje održane razine Hb-a tijekom razdoblja do 104 tjedna. Nadalje, peroralni put primjene roksadustata i manji broj potrebnih injekcijskih terapija mogu biti prednost za bolesnike s KBB-om neovisne o dijalizi u odnosu na druge LSE-ove, kao što je DA.

## L I T E R A T U R A

1. Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018; 71: 423–35.
2. Locatelli F, Fishbane S, Block GA *et al.* Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2017; 45: 187–99.
3. Wong MMY, Tu C, Li Y *et al.*; The CKDopps Investigators. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease stages 3-5ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J* 2020; 13: 613–24.
4. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019–32.
5. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR *et al.* Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 288–94.
6. Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1021–30.
7. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 815–26.
8. Chen N, Hao C, Liu BC *et al.* Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1011–22.
9. Akizawa T, Otsuka T, Reusch M *et al.* Intermittent oral dosing of roxadustat in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia: a randomized, phase 3, multicenter, open-label study. *Ther Apher Dial* 2020; 24: 115–25.
10. Akizawa T, Ueno M, Shiga T *et al.* Oral roxadustat three times weekly in ESA-naive and ESA-converted patients with anemia of chronic kidney disease on hemodialysis: results from two phase 3 studies. *Ther Apher Dial* 2020; 24: 628–41.
11. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y *et al.* Phase 3, randomized, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) study of oral roxadustat in CKD patients with anemia on hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 1628–39.
12. Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L *et al.* Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1717–30.
13. Akizawa T, Yamaguchi Y, Otsuka T *et al.* A phase 3, multicenter, randomized, two-arm, open-label study of intermittent oral dosing of roxadustat for the treatment of anemia in Japanese erythropoiesis-stimulating agent-naive chronic kidney disease patients not on dialysis. *Nephron* 2020; 144: 372–82.
14. Chen N, Hao C, Peng X *et al.* Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1001–10.
15. Coyne DW, Roger SD, Shin SK *et al.* Roxadustat for CKD-related anemia in non-dialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 624–35.
16. Fishbane S, El-Shahawy MA, Pecoits-Filho R *et al.* Roxadustat for treating anemia in patients with CKD not on dialysis: results from a randomized phase 3 study. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32: 737–55.
17. Provenzano R, Besarab A, Sun CH *et al.* Oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) for the treatment of anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 982–91.
18. Chen N, Qian J, Chen J *et al.* Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1373–86.
19. Provenzano R, Besarab A, Wright S *et al.* Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 912–24.
20. Buchholz B, Eckardt KU. Role of oxygen and the HIF-pathway in polycystic kidney disease. *Cell Signal* 2020; 69: 109524.
21. Kraus A, Peters DJM, Klanke B *et al.* HIF-1alpha promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2018; 94: 887–99.

#### DODATNI PODATCI

Dodatni podaci dostupni su na mrežnoj stranici časopisa *Nephrology Dialysis Transplantation*.

#### ZAHVALE

Roksadustat razvijaju FibroGen, AstraZeneca i Astellas. Pomoć u pisanju stručnog medicinskog teksta i uredničku potporu pružili su dr. sc. Patrick Tucker, dr. sc. Rosalba Satta, dr. sc. Drayton Hammond, mag. pharm. i dr. sc. Elizabeth Hermans iz tvrtki Peloton Advantage, LLC i OPEN Health Company, Parsippany, NJ, a novčanu potporu osigurao je naručitelj ispitivanja.

#### NOVČANA POTPORA

Ovo je ispitivanje financirala tvrtka Astellas Pharma, Inc.

#### DOPRINOSI AUTORA

Koncept i dizajn izradio je M. R.; podatke su prikupili J. B., M. S. i U. V.; analizu i tumačenje podataka proveli su J. B., M. R. i U. V., a nacrt i kritičku reviziju važnog intelektualnog sadržaja napravili su J. B., B. A., A. T., M. S., M. R., U. V. i C. M.

#### IZJAVA O SUKOBIMA INTERESA

C. M. navodi primitak osobnih naknada od tvrtki Astellas Pharma, Inc., Novartis i Amgen te nenovčane potpore od tvrtki Astellas Pharma, Inc., Novartis, Chiesi, Amgen i Fresenius. M. R., A. T. i U. V. navode da su zaposlenici tvrtke Astellas Pharma, Inc. B. A., J. B. i M. S. nemaju ništa za prijaviti.

(Pogledajte povezani članak čiji su autori Locatelli i Vecchio. A new paradigm in treating patients with chronic kidney disease and anaemia after a journey lasting more than 35 years. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 1559-1563)

#### IZJAVA O DOSTUPNOSTI PODATAKA

Istraživači mogu zatražiti pristup anonimiziranim podacima o pojedinačnim sudionicima, ispitivanjima i planovima kliničkih ispitivanja čiji je naručitelj Astellas na stranici [www.clinicalstudydatarequest.com](http://www.clinicalstudydatarequest.com). Za informacije o kriterijima prema kojima Astellas dijeli te podatke pogledajte stranicu: <https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsor/Study-Sponsors-Astellas.aspx>.

## SUMMARY

### ROXADUSTAT FOR THE TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS NOT ON DIALYSIS: A PHASE 3 RANDOMIZED OPEN-LABEL ACTIVE-CONTROLLED STUDY (DOLOMITES)

J. BARRATT<sup>1</sup>, B. ANDRIC<sup>2</sup>, A. TATARADZE<sup>3</sup>, M. SCHÖMIG<sup>4</sup>, M. REUSCH<sup>5</sup>, U. VALLURI<sup>6</sup>, CH. MARIAT<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Sciences, University of Leicester, Leicester, UK; <sup>2</sup>Health Center Krusevac, Krusevac, Serbia; <sup>3</sup>National Center of Urology, Tbilisi, Georgia; <sup>4</sup>Dialysis Center Heilbronn, Heilbronn, Germany; <sup>5</sup>Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands; <sup>6</sup>Astellas Pharma Global Development, Inc., Northbrook, IL, USA; <sup>7</sup>CHU St Etienne, Service Nephrologie Dialyse Transplantation, St Etienne, France

**Background:** Roxadustat, an orally administered hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, is being evaluated for the treatment of anemia of chronic kidney disease (CKD). **Methods:** This randomized, open-label, active-controlled Phase 3 study compared roxadustat versus darbepoetin alfa (DA) in non-dialysis-dependent (NDD) CKD patients with anemia for  $\leq 104$  weeks. Doses were titrated to correct and maintain hemoglobin (Hb) within 10.0-12.0 g/dL. The primary endpoint was Hb response in the full analysis set, defined as Hb  $\geq 11.0$  g/dL and Hb change from baseline (BL; CFB)  $\geq 1.0$  g/dL in patients with BL Hb  $> 8.0$  g/dL or CFB  $\geq 2.0$  g/dL in patients with BL Hb  $\leq 8.0$  g/dL during the first 24 weeks of treatment without rescue therapy (non-inferiority margin, -15%). The key secondary endpoints included change in low-density lipoprotein (LDL), time to first intravenous (IV) iron use, change in mean arterial pressure (MAP), and time to hypertension occurrence. Adverse events were assessed. **Results:** Of 616 randomized patients (roxadustat, 323; DA, 293), 424 completed treatment (roxadustat, 215; DA, 209). Hb response with roxadustat was non-inferior to DA (roxadustat: 256/286, 89.5% versus DA: 213/273, 78.0%, difference 11.51%, 95% confidence interval 5.66-17.36%). Roxadustat maintained Hb for up to 2 years. Roxadustat was non-inferior to DA for change in MAP and time to occurrence of hypertension, and superior for change in LDL and time to first IV iron use. Safety profiles were comparable between the groups. Findings suggest that there was no difference between groups regarding the composite endpoints major adverse cardiovascular events (MACEs) and MACE+ [MACE: 0.81 (0.52-1.25),  $p=0.339$ ; MACE+: 0.90 (0.61-1.32),  $p=0.583$ ]. **Conclusions:** Roxadustat is a viable option to treat anemia in NDD CKD patients maintaining Hb levels for up to 104 weeks.

**Key words:** anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, hemoglobin

## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrte, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

### Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr). Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

### Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisanu izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

### Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 proredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazive ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podatci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenoj cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu.

Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i ime prvog autora rada. Prikazuju se zasebno u svojoj datoteci u JPEG ili TIF formatu razlučivosti ne manje od 300 dpi.

### Upute za pisanje popisa literature

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 5 ili manje, ako ih je više, navedite prva 3 i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Članak sa znanstvenog skupa

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. U: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG (ur.). Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002; 182-91.

### Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

### Internetska stranica

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### Baza podataka na internetu

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mart 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### Opće napomene

Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlaže određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisak prihvaćenog rada na korekturu.

Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtjeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica"

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### Manuscript submission

The manuscript and cover letter should be submitted in e-form, exclusively by e-mail, to the following e-address: [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr). Attachments should be identified by first author's name and description (e.g., Horvat-letter; Horvat-manuscript; Horvat-figures; Horvat-tables). Manuscripts that do not meet technical requirements will be returned to the author without considering its contents.

### Cover letter

Cover letter should contain title of the manuscript, list and signed statement of all authors that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that they have read the manuscript and approved its contents, and a statement that there is no conflict of interest. Data on the corresponding author should be provided including first and last name, degree, affiliation name and postal address, and e-address.

### Preparation of manuscript

Manuscripts and all attachments are submitted in Croatian or English language in e-form (Word for Windows), font Times New Roman, font size 11, not more than 15 pages, 1.5 line spacing, with 2.5 cm left, right, top and bottom margins. The number of figures and/or tables is limited to 10 and the list of references to 50. The manuscript should be divided into the following sections: title page, summary in Croatian and English language, organizational sections depending on the type of manuscript, attachments (figures and tables), and list of references. If the paper is written in Croatian language, the extended structured summary (containing title of manuscript, author names, affiliation name and address, objective, methods, results, discussion and conclusion) of not more than 600 words should be written in English language, and *vice versa*. Title page: full title of the manuscript, first and last names of all authors (no degrees), names of all authors' affiliations, and up to 6 key words for fast identification and classification of the paper. Original research articles: introduction, aim, methods, results, discussion, conclusion and references. The introduction section briefly presents the problem of the study; the aim section gives short description of the study purpose. Methods should be so presented to enable reproducibility of the research described; widely known methods are not described but referred to by respective reference number. Generic names of drugs should be used (trade names can be written in parentheses with first letter capitalized). Results should be presented clearly and logically, and their significance demonstrated by appropriate statistical methods. In discussion section, the results obtained are presented and compared with current state-of-the-art in the field. Conclusions should be so structured to correspond to the study objective set above. The list of references should begin on a separate page and numbered in the order of their first citation in the text. References are cited according to the Vancouver style, with journal abbreviations as stated in Index Medicus. The list of tables with their numbers, titles and possible legend below tables, and the list of figures with their numbers, captions and possible legend below figures should be written on a separate

page. Tables should be numbered consecutively and entitled; tables are written each on a separate page and in PDF format. Figures should be numbered consecutively and marked with the first author's name; figures are presented in JPEG or TIF format, resolution no less than 300 dpi.

### References – examples

*Journal article* (list all authors if there are 5 or less; list the first 3 authors and add et al. if there are 6 or more authors): Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. *Acta Med Croatica*. 2000;53:151-5.

### *Journal supplement*

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. *Acta Med Croatica*. 2001;55 (Suppl 1):47-9. (in Croatian)

### *Books and monographs*

Guluyer AY, editor. *Health Indicators. An International Study for the European Science Foundation*. Oxford: M. Robertson, 1983.

### *Chapter in a book*

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA, editor. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974;457-72.

### *Doctoral dissertation or MS thesis*

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive. *Doctoral dissertation*. Zagreb: School of Medicine, 1987; p. 127. (in Croatian)

### *Conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic Programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002;182-91.

### *Article in online journal*

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

### *Web site*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

### *Database on the Internet*

Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### *Software*

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### General notes

Each manuscript should undergo at least double anonymous peer reviewing. If reviewers suggest modifications or amendments to the manuscript, unsigned copy of the review is sent to the corresponding author for final decision on the manuscript revision. Corresponding author will receive page-proof version for approval. Editorial Board is not obliged to publish papers in the order of their receipt. If printing of a paper requires higher than usual expenses, Editorial Board can ask the authors to participate in the cost. The contents of Acta Medica Croatica can be reproduced with a note "taken from Acta Medica Croatica".

IZJEDA LI  
ANEMIJA VAŠE  
BOLESNIKE  
S KBB-OM?



Anemija pogađa približno 20% bolesnika s KBB-om, a njezina prevalencija raste s pogoršanjem bubrežne bolesti.<sup>1</sup>

KBB, kronična bubrežna bolest; KV, kardiovaskularni

**Reference:**

1. Dmitrieva O *et al.* *BMC Nephrol* 2013; 14:24.

NEPH\_2021\_0045\_AB | Rujan 2021

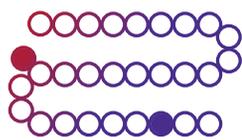
Astellas d.o.o., Ilica 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Naziv tvrtke Astellas i logotip s prikazom zvijezde padalice registrirani su žigovi tvrtke Astellas Pharma Inc.

Ima m volju!  
No, i da je mi je  
potrebna pomoć  
da smanjim težinu  
i da se izgubljeni  
kilogrami ne vrate.

**Saxenda**<sup>®</sup>  
liraglutid

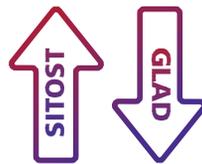
Vaši bolesnici s pretilošću imaju **volju**. Vi im možete ponuditi **način**.



Saxenda<sup>®</sup> je 97%  
podudarna s prirodnim  
GLP-1.<sup>1</sup>



Saxenda<sup>®</sup> djeluje u mozgu,  
u hipotalamusu<sup>7</sup>



gdje pojačava osjećaj sitosti  
i smanjuje osjećaj gladi.<sup>1</sup>



Zbog toga se bolesnici koji  
uzimaju lijek Saxenda<sup>®</sup> osjećaju  
sitima i jedu manje, što dovodi  
do gubitka težine.<sup>1</sup>

**9,2%\***

iznosio je srednji gubitak težine uz lijek Saxenda<sup>®</sup><sup>9</sup>

Reference: 1. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-1604. 2. Saxenda<sup>®</sup> posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka. 3. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473-4488. 4. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(11):11-22. 5. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; for the SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. 6. Bray GA, Kim KK, Wilding JH; on behalf of the World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-723.

### Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

**Naziv lijeka:** Saxenda<sup>®</sup> 6 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. **Međunarodni naziv djelatne tvari:** liraglutid.

**Odobrene indikacije:** Saxenda<sup>®</sup> je indicirana kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u odraslih bolesnika s početnim indeksom tjelesne mase od:  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (pretilost) ili  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  do  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (prekomjerna tjelesna težina) uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom težinom kao što je disglukemija (predijabetes ili šećerna bolest tipa 2), hipertenzija, dislipidemija ili opstruktivna apneja u snu. Liječenje lijekom Saxenda<sup>®</sup> potrebno je prekinuti nakon 12 tjedana na dozi od 3,0 mg/dan ako bolesnici ne izgube barem 5% svoje početne tjelesne težine. Saxenda<sup>®</sup> se može primjenjivati kao dodatak zdravoj prehrani i povećanoj fizičkoj aktivnosti za kontrolu tjelesne težine u adolescenata u dobi od 12 ili više godina s: pretilošću (ITM odgovara vrijednosti  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  u odraslih prema međunarodnim graničnim vrijednostima) i



SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE  
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.  
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska  
HR215X00012  
Datum sastavljanja: 12/2021.

**Saxenda**<sup>®</sup>  
liraglutid

tjelesnom težinom iznad 60 kg. Liječenje lijekom Saxenda® potrebno je prekinuti i ponovno procijeniti ako bolesnici ne izgube barem 4% ITMa ili zvrjednosti ITM-a nakon 12 tjedana liječenja dozom od 3,0 mg/dan ili maksimalnom podnošljivošću dozom.

**Kontraindikacije:** Preosjetljivost na liraglutid ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA klasifikaciji pa se stoga primjena liraglutida ne preporučuje u tih bolesnika. Ne preporučuje se primjena u bolesnika: u dobi od 75 ili više godina, liječenih drugim lijekovima za kontrolu tjelesne težine, s pretilošću koja je sekundarna endokrinološkim poremećajima ili poremećajima prehrane ili liječenju lijekovima koji mogu uzrokovati porast tjelesne težine, s teškim oštećenjem bubrega ili jetre. Liraglutid je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena liraglutida ne preporučuje se u bolesnika s upalnom bolešću crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu liraglutida; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje liraglutidom ne smije se ponovno započeti. U kliničkim ispitivanjima za kontrolu tjelesne težine zabilježena je viša stopa kolelitijaze iolecistitisa kod bolesnika liječenih liraglutidom nego u bolesnika koji su dobivali placebo. Bolesnike je potrebno obavijestiti o karakterističnim simptomima kolelitijaze iolecistitisa. Potreban je oprez kod primjene liraglutida u bolesnika s bolešću štitnjače. U kliničkim ispitivanjima zabilježen je porast srčane frekvencije prilikom primjene liraglutida. Srčanu frekvenciju potrebno je pratiti u redovitim razmacima u skladu s uobičajenom kliničkom praksom. Bolesnike je potrebno informirati o simptomima povećane srčane frekvencije (palpitacije ili osjećaj ubrzanih otkucaja srca tijekom mirovanja). Liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti u bolesnika kod kojih je prisutan klinički značajan trajan porast srčane frekvencije tijekom mirovanja. Bolesnike liječene liraglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji primaju liraglutid u kombinaciji s inzulinom i/ili sulfonilurejom moguć je povećani rizik od hipoglikemije, koji se može smanjiti snižavanjem doze inzulina i/ili sulfonilureje. Saxenda® se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću kao zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina. Saxenda® sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. **Trudnoća i dojenje:** Liraglutid se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili se trudnoća dogodi, liječenje liraglutidom potrebno je prekinuti. Saxenda® se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. **Nuspojave u odraslih:** Vrlo često: mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, glavobolja; često: hipoglikemija; nesanica; omaglica, disgeuzija; suha usta, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolest, bolovi u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, podrigivanje, distenzija abdomena; kolelitijaza; reakcije na mjestu injiciranja, astenija, umor; povišena lipaza, povišena amilaza; manje često: dehidracija, tahikardija; pankreatitis, odgođeno pražnjenje želuca;olecistitis; urtikarija; opće loše stanje; rijetko: anafilaktička reakcija; akutno zatajenje bubrega, oštećenje bubrega. Učestalost, tip i težina nuspojava u pretilih adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Povraćanje se pojavilo s dvostruko višom učestalošću u adolescenata u usporedbi s odraslima. **Doziranje:** Početna doza je 0,6 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg jednom dnevno s povećanjima od 0,6 mg u najmanje jednodnevnom intervalima kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka. Ako bolesnik ne podnosi povećanje na sljedeću dozu tijekom dva uzastopna tjedna, potrebno je razmotriti prekid liječenja. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. U adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina potrebno je primijeniti sličan raspored postupnog povećavanja doze kao i u odraslih. Dozu je potrebno povećati do 3,0 mg (doza održavanja) ili dok se ne dosegne maksimalna podnošljiva doza. Ne preporučuju se dnevne doze veće od 3,0 mg. Ako se doza propusti unutar 12 sati od kada se obično primjenjuje, bolesnik treba uzeti dozu što je prije moguće. Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu i sa sljedećom planiranom dozom treba nastaviti uobičajeni režim primjene jedanput na dan. Ne smije se uzeti dodatna doza niti se doza smije povećati kako bi se nadoknadila propuštena doza. Saxenda® se ne smije upotrebljavati zajedno s drugim agonistom receptora GLP-1. Pri započinjanju liječenja lijekom Saxenda® potrebno je razmotriti smanjivanje doze istodobno primijenjenog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Nužna je samokontrola razine glukoze u krvi radi prilagođavanja doze inzulina ili inzulinskih sekretagoga. Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi  $\geq 75$  godina ograničeno je i ne preporučuje se primjena lijeka u tih bolesnika. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  ml/min). Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Ne preporučuje se prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Primjena lijeka Saxenda® ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre te se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Nije potrebno prilagođavanje doze u adolescenata u dobi od 12 i više godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Saxenda® u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene. **Način primjene:** Saxenda® je namijenjena samo za supkutanu primjenu. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno. Saxenda® se primjenjuje jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Injicira se u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto i vrijeme injiciranja mogu se mijenjati bez prilagođavanja doze. Međutim, preporučljivo je da se Saxenda® injicira otprilike u isto doba dana u odabrano najprikladnije doba dana. **Nositelj odobrenja:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danska. **Broj odobrenja:** EU/1/15/992/002. **Način izdavanja:** na recept. **Datum revizije sažetka:** 11/2021.

Prije propisivanja lijeka Saxenda® obvezno proučite posljednji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka te posljednju odobrenu uputu o lijeku.

Saxenda® je zaštićeni žig u vlasništvu društva Novo Nordisk A/S, Danska.



SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE  
Novo Nordisk Hrvatska d.o.o.  
Ulica D.T. Gavrana 17 - 10020 Zagreb, Hrvatska  
HR21SX00012  
Datum sastavljanja: 12/2021.

**Saxenda®**  
liraglutid



ZABORAVITE STIGMU.  
SAZNAJTE ISTINU.

[www.istinaodebljini.hr](http://www.istinaodebljini.hr)





# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med. Croatica • Vol. 76 (1) • pp 1-84 • Zagreb, March 2022.

## Table of Contents

### GUIDELINES

**3 Croatian guidelines for the treatment of adults with obesity**

*D. Štimac, S. Klobučar Majanović, M. Baretić, M. Bekavac Bešlin, A. Belančić, Ž. Crnčević Orlić, V. Đorđević, D. Marčinko, D. Miličić, G. Mirošević, S. Musić Milanović, D. Pavičić Baldani, A. Pokrajac Bulian, S. Rački, D. Rahelić, Ž. Reiner, A. Ružić, M. Samaržija*

### REVIEWS

**19 Breast carcinoma and immunosuppression in kidney transplant recipients: a literature review**

*R. Popper, M. Kljajić, G. Alush, W. Migo, N. Bašić-Jukić*

**33 Pain management of patients with chronic kidney disease**

*Đ. Delalić, I. Prkačin*

### PROFESSIONAL PAPERS

**41 Burnout syndrome in health care workers at emergency hospital department in Croatia**

*M. Prša, Z. Puharić, T. Berlančić, M. Gašić*

**49 Can a reduced dose of cytarabine be as equally effective as a full dose in the treatment of primary diffuse B-cell lymphoma in MATRix protocol?**

*K. Brčić, G. Rinčić, S. Novaković Coha, H. Matijaca, T. Brblić, D. Deak, D. J. Živković, P. Gaćina*

### GLOBAL ACCOMPLISHMENTS IN MEDICINE

**55 New possibilities in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease**

*P. Kes*

**61 Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active controlled study (DOLOMITES)**

*J. Barratt, B. Andrić, A. Tataradze, M. Schömig, M. Reusch, U. Valluri, Ch. Mariat*

**78 Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 76 (1) • str. 1-84 • Zagreb, ožujak 2022.

## Sadržaj

### SMJERNICE

#### 3 Hrvatske smjernice za liječenje odraslih osoba s debljinom

*D. Štimac, S. Klobučar Majanović, M. Baretić, M. Bekavac Bešlin, A. Belančić, Ž. Crnčević Orlić, V. Đorđević, D. Marčinko, D. Miličić, G. Mirošević, S. Musić Milanović, D. Pavičić Baldani, A. Pokrajac Bulian, S. Rački, D. Rahelić, Ž. Reiner, A. Ružić, M. Samaržija*

### PREGLEDI

#### 19 Karcinom dojke i imunosupresija u primatelja bubrežnog presatka: pregled literature (na engl.)

*R. Popper, M. Kljajić, G. Alush, W. Migo, N. Bašić-Jukić*

#### 33 Zbrinjavanje boli pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti (na engl.)

*Đ. Delalić, I. Prkačin*

### STRUČNI RADOVI

#### 41 Sindrom sagorijevanja na poslu zdravstvenih djelatnika objedinjenog hitnog bolničkog prijma u Republici Hrvatskoj

*M. Prša, Z. Puharić, T. Berlančić, M. Gašić*

#### 49 Može li smanjena doza citarabina biti jednako učinkovita kao i puna doza u liječenju primarnog limfoma mozga MATRix protokolom?

*K. Brčić, G. Rinčić, S. Novaković Coha, H. Matijaca, T. Brblić, D. Deak, D. J. Živković, P. Gaćina*

### GLOBALNA POSTIGNUĆA U MEDICINI

#### 55 Nove mogućnosti liječenja anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti

*P. Kes*

#### 61 Roksadustat za liječenje anemije u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi: randomizirano, otvoreno, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 3 (DOLOMITES)

*J. Barratt, B. Andrić, A. Tataradze, M. Schömig, M. Reusch, U. Valluri, Ch. Mariat*

#### 77 UPUTE AUTORIMA