

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

EVA ROLA

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



EVA ROLA

**»RETROSPEKTIVNA ANALIZA
IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE PRI BOLNIKI
H S
PRESAJENIMI JETRI«**

**»RETROSPECTIVE ANALYSIS OF
IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN LIVER
TRANSPLANT PATIENTS«**

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljala na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., ter somentorstvom doc. dr. Polonce Ferk, mag. farm..

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju za mentorstvo, strokovno pomoč in nasvete pri pisanju magistrske naloge. Posebno se želim zahvaliti doc. dr. Polonci Ferk za strokovno pomoč, neprecenljive nasvete in predloge ter za usmerjanje pri pisanju magistrske naloge. Za njeno potrpežljivost, pozitivno energijo in spodbudne besede.

Zahvaljujem se doc. dr. Branetu Leskošku in Alojzu Tapajneru za pomoč pri zbiranju in obdelavi podatkov. Hvala tudi zaposlenim na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo v Ljubljani, zlasti prof. dr. Borutu Štabucu, za dostop do potrebnih podatkov o ambulantnem zdravljenju bolnikov ter za prijetno delovno vzdušje.

Zahvaljujem se staršem in bratu, ki so mi ves čas študija stali ob strani, me spodbujali, podpirali, bili potrpežljivi zlasti med izpitnimi obdobji in mi omogočili ta študij. Hvala prijateljem in sošolcem za podporo in spodbudo, smeh in solze, pozitivno energijo ter predvsem za nepozabna študentska leta.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm., in somentorice doc. dr. Polonce Ferk, mag. farm..

Ljubljana, oktober 2015

Eva Rola

Predsednik komisije: prof. dr. Danijel Kikelj, mag. farm.

Mentor: prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Somentorica: doc. dr. Polonca Ferk, mag. farm.

Članica komisije: doc. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE.....	II
KAZALO PREGLEDNIC.....	IV
KAZALO SLIK.....	VII
POVZETEK	VIII
ABSTRACT	IX
KLJUČNE BESEDE	X
KEY WORDS	X
SEZNAM KRATIC.....	XI
1. UVOD.....	1
1.1 PRESADITEV	1
1.1.1 PRESADITEV JETER	1
1.1.2 ZGODOVINA PRESADITVE JETER	2
1.1.3 INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER	3
1.1.4 ZAVRNITVENA REAKCIJA PO PRESADITVI JETER.....	3
1.1.5 ČAKALNA LISTA ZA PRESADITEV JETER.....	7
1.2 IMUNOSUPRESIVI.....	9
1.2.1 ZAVIRALCI KALCINEVRINA	10
1.2.2 ANTIMETABOLITI	12
1.2.3 GLUKOKORTIKOIDI.....	14
2. NAMEN IN CILJ	16
3. METODE	17
3.1 PREDSTAVITEV RAZISKOVALNEGA OKOLJA	17
3.2 BOLNIKI IN PRESADITEV JETER.....	18
3.3 IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV PO PRESADITVI JETER	18

3.4	TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ CIKLOSPORINA IN TAKROLIMUSA	20
3.5	BOLNIKI IN RETROSPEKTIVNO ZBIRANJE PODATKOV.....	21
3.6	ANALIZA ZBRANIH PODATKOV	22
4.	REZULATI IN DISKUSIJA	23
4.1	SPLOŠNI PODATKI O BOLNIKI IN VZROKI ZA PRESADITEV JETER..	23
4.1.1	SPOL	23
4.1.2	STAROST OB PRESADITVI JETER.....	24
4.1.3	PREŽIVETJE	26
4.1.4	VZROKI ZA PRESADITEV JETER.....	27
4.2	ZAVRNITVENA REAKCIJA IN RETRANSPLANTACIJA.....	32
4.2.1	ZAVRNITVENA REAKCIJA	32
4.2.2	RETRANSPLANTACIJA.....	33
4.3	IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE	36
4.3.1	PRINCIPI IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE.....	36
4.3.2	ZDRAVLJENJE GLEDE NA VZROK PRESADITVE JETER IN PO ZAVRNITVENI REAKCIJI	40
4.3.3	ZAVRNITVENA REAKCIJA IN ZDRAVLJENJE.....	46
4.3.4	TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ CIKLOSPORINA IN TAKROLIMUSA V SERUMU	48
4.4	PRIDRUŽENE BOLEZNI	49
4.4.1	ARTERIJSKA HIPERTENZIJA.....	49
4.4.2	SLADKORNA BOLEZEN	50
4.4.3	OSTEOPENIJA, OSTEOPOROZA	51
4.4.4	TROMBOCITOPENIJA IN LEVKOPENIJA	52
4.4.5	LEDVIČNO POPUŠČANJE.....	53
4.4.6	Vpliv pridruženih bolezni na preživetje bolnikov po presaditvi jeter	53

4.5	REGRESIJSKI MODEL ZA NAPOVED IZIDA ZDRAVLJENJA PO PRESADITVI JETER	55
4.6	PREDLOGI ZA NAPREJ.....	56
4.7	OMEJITVE RAZISKAVE	57
5.	SKLEP	59
6.	LITERATURA	60
7.	PRILOGE	64
	PRILOGA 1: Indikacije za presaditev jeter (3, 9).....	64
	PRILOGA 2: Kontraindikacije za presaditev jeter (3, 9, 12).....	64
	PRILOGA 3: Statusi angl. United Network of Organ Sharing (UNOS) ter zamenjava statusa 2A, 2B in 3 za MELD točkovanje (3, 22)	65
	PRILOGA 4: Imunosupresivna zdravila, ki se pogosto uporabljajo v uvajalni in vzdrževalni fazi imunosupresivne terapije po presaditvi jeter (9, 15, 16, 26, 27, 28).....	66
	PRILOGA 5: Soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.....	71
	PRILOGA 6: Neposredno prepisani osnovni protokoli imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.	72
	PRILOGA 7: Preglednica bolnikov, ki so imeli imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, glede na preživetje, vzrok za presaditev jeter, zavrtnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.	75
	PRILOGA 8: TDM ciklosporina in takrolimusa ter odmerjanje zdravil glede na minimalno koncentracijo v stacionarnem stanju ($c_{ss\ min}$) v serumu, za vsakega posameznega bolnika.....	77
	PRILOGA 9: Strukturne formule obravnavanih spojin (47).....	111

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Imunosupresivna zdravila, ki so jih bolniki prejeli v času ambulantnega zdravljenja po presaditvi jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009(37).. 19

Preglednica II: Dnevni odmerki in želene minimalne koncentracije ciklosporina in takrolimusa (15).....	20
Preglednica III: Petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, glede na spol transplantiranca	23
Preglednica IV: Povprečna starost bolnikov, ki so umrli in bolnikov, ki so preživeli pet let po presaditvi jeter v Sloveniji.....	24
Preglednica V: Petletno preživetje bolnikov glede na starostno skupino ob presaditvi jeter.	25
Preglednica VI: Enoletno in petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 2006 in decembrom 2013 v primerjavi z našimi bolniki, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 2007 in decembrom 2009 (8).....	26
Preglednica VII: Petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, glede na etiologijo jetrne bolezni ter statistični testi, s katerimi smo potrdili ali zavrnilo statistično pomemben vpliv etiologije jetrne bolezni na petletno preživetje.....	30
Preglednica VIII: Petletno in 12-letno preživetje bolnikov po presaditvi jeter zaradi različnih indikacij. Podatki so iz članka, ki ga je objavila Univerza v Pittsburghu, kjer so delali raziskavo na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998 in so jih spremljali do marca 2000 (10).	31
Preglednica IX: Vpliv zavrnitvene reakcije na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	32
Preglednica X: Bolniki z retransplantacijo jeter v Sloveniji, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.....	34
Preglednica XI: Vpliv retransplantacije jeter na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	34
Preglednica XII: Enoletno in petletno preživetje presadkov jeter, ki so bili presajeni v bolnišnici HIAE v Braziliji med januarjem 2006 in decembrom 2013 v primerjavi z našimi presadki jeter, ki so bili presajeni v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009...	35
Preglednica XIII: Vpliv zdravljenja s ciklosporinom in takrolimusom na petletno preživetje pri bolnikih, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	38

Preglednica XIV: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi alkoholne jetrne ciroze glede na spol, preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.....	40
Preglednica XV: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi primarne biliarne ciroze jeter glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.....	41
Preglednica XVI: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi primarnega sklerozirajočega holangitisa glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter...	42
Preglednica XVII: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi avtoimunega hepatitisa glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.	42
Preglednica XVIII: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi hepatitisa C glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.....	43
Preglednica XIX: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi virusa hepatitisa B glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.....	45
Preglednica XX: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, pri katerih je prišlo do zavrnitvene reakcije po presaditvi jeter, glede na imunosupresivno zdravljenje.	46
Preglednica XXI: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, z arterijsko hipertenzijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.	49
Preglednica XXII: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, s sladkorno boleznijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.	50
Preglednica XXIII: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, z osteoporozo oz. osteopenijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.....	51
Preglednica XXIV: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, s trombocitopenijo in levkopenijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.....	52

Preglednica XXV: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, z ledvičnim popuščanjem in njihovo imunosupresivno zdravljenje.....	53
Preglednica XXVI: Petletno preživetje obravnavanih bolnikov glede na različne pridružene bolezni, ki so jih imeli bolniki s presajenimi jetri v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	53
Preglednica XXVII: Sočasni vplivi več dejavnikov tveganja na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	55

KAZALO SLIK

Slika 1: Trije glavni signali imunskega sistema, ki so vključeni v prejemnikovo imunsko reakcijo proti presadku jeter (15).....	6
Slika 2: Delež moških in žensk s presajenimi jetri v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	23
Slika 3: Krivulja preživetja bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	26
Slika 4: Vzroki za presaditev jeter bolnikom v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	29
Slika 5: Prisotnost zavrnitvene reakcije pri bolnikih s presajenimi jetri v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.	32
Slika 6: Graf preživetja bolnikov pri katerih je prišlo do zavrnitvene reakcije v primerjavi s preživetjem bolnikov, ki niso imeli zavrnitvene reakcije (45).	33

POVZETEK

Presaditev jeter je način zdravljenja pri bolnikih, ki imajo zadnji stadij jetrne bolezni in za bolnike z akutno ali kronično odpovedjo jeter. Namen naše raziskave je bil raziskati in ovrednotiti, kako posamezni dejavniki kot so spol, starost ob presaditvi jeter, etiologija jetrne bolezni, zavrnitvena reakcija, retransplantacija, spremljajoče bolezni in izbor kombinacije imunosupresivnih zdravil vplivajo na preživetje bolnikov po presaditvi jeter. V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike, ki so imeli presaditev jeter na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju od 1. januarja 2007 do 31. decembra 2009. Za vsakega bolnika smo pregledali zapise iz ambulantne in bolnišnične podatkovne zbirke Hipokrat. Vzorec smo opisali s pomočjo osnovnih metod opisne statistike, za ovrednotenje vpliva posameznih dejavnikov na preživetje bolnikov pa smo uporabili Fisherjev eksaktni test in Mann-Whitney U test. Pripravili smo tudi ustrezen regresijski model za napoved kombinacije dejavnikov tveganja na izid imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter. Ugotovili smo, da je med bolniki več moških (75%) kot žensk (25%) in da je bila povprečna starost bolnikov ob presaditvi jeter $48,6 \text{ let} \pm 13,5 \text{ let}$. Eno in petletno preživetje bolnikov oz. presadkov po presaditvi jeter je bilo 81,8% in 65,9% oz. 79,5% in 59,1%. Najpogostejši vzrok za presaditev jeter je bila alkoholna jetrna ciroza (47,7%). Do zavrnitvene reakcije pride pri 65,9% in do retransplantacije pri 13,6% bolnikov. Vsi bolniki prejemajo kot imunosupresivno zdravilo metilprednizolon, katerega nato s postopnim zmanjševanjem odmerkov ukinjajo. Večina bolnikov na začetku zdravljenja prejema ciklosporin, ki jim ga kasneje zamenjajo za takrolimus, največkrat ob pojavu zavrnitvene reakcije, ko bolnikom zvečajo tudi odmerke metilprednizolona in ponavadi uvedejo mofetilmikofenolat. Nekateri bolniki so na začetku svojega zdravljenja prejeli tudi azatioprin. Vzročno posledične povezave med spremljanjem serumskih koncentracij ciklosporina in takrolimusa ter odmerjanjem le-teh nismo mogli ugotoviti. Najpogostejši pridruženi bolezni sta bili arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Na osnovi pridobljenih podatkov lahko sklepamo, da je bila večina spremljajočih bolezni posledica zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili. Glede na rezultate imajo starost, zavrnitvena reakcija, retransplantacija, pridružene bolezni in kombinacija imunosupresivne terapije raznolik vpliv na petletno preživetje bolnikov po presaditvi, vendar teh vplivov zaradi izredno majhnega in heterogenega testnega vzorca statistično nismo mogli potrditi.

ABSTRACT

Liver transplantation is a mode of treatment in patients with an end stage liver disease and in patients with an acute or chronic liver failure. The purpose of our study was to investigate and evaluate how certain factors such as gender, age at liver transplantation, etiology of the liver disease, allograft rejection, retransplantation, concomitant diseases and the selection of immunosuppressive drugs combination may affect patients' survival after liver transplantation. This retrospective study involved liver transplantation patients at the Department of Gastroenterology at the Ljubljana University Medical Center in the period between January 1, 2007 and December 31, 2009. For each patient, we examined records from the Hipokrat outpatient clinic and hospital database. Furthermore, we described the sample with basic methods of descriptive statistics, whereas used the Fisher's exact test and Mann-Whitney U test for the impact evaluation of individual factors affecting the patients' survival. We also prepared an appropriate regression model for the prediction of the risk factors combination affecting the outcome of immunosuppressive treatment after liver transplantation. Moreover, we ascertained that there were more male (75%) than female (25%) patients, while their average age at liver transplantation was 48.6 years \pm 13.5 years. The 1-year and 5-year patient and graft survival rates after liver transplantation are 81.8% and 65.9%, respectively, 79.5% and 59.1%. The alcoholic liver disease was the most common cause for liver transplantation (47.7%). Furthermore, we found that allograft rejection may affect more than half of the patients (65.9%), whereas 13.6% needed retransplantation. All patients received methylprednisolone as an immunosuppressive drug, which is discontinued with a gradual dose reduction. The majority of patients shall receive cyclosporine at the beginning of the treatment, which is later exchanged for tacrolimus, most frequently following allograft rejection, when also methylprednisolone doses are increased and mycophenolate mofetil is usually introduced. Some patients also received azathioprine at the beginning of their treatment. A cost and effect relationship between the therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus in regard to their dosage could not be determined. The most common concomitant diseases were arterial hypertension and diabetes. Therefore, the conclusion may be drawn from the results that the majority of the concomitant diseases are a consequence of the treatment with immunosuppressive drugs. According to the results, age, allograft rejection, retransplantation, concomitant diseases and the immunosuppressive therapy combination have a varied impact on the 5-year patient survival rate after transplantation, however these impacts could not be proven statistically due to the extremely small and heterogeneous test sample.

KLJUČNE BESEDE

Presaditev jeter

Indikacije

Imunosupresivno zdravljenje

Preživetje

Retrospektivna analiza

KEY WORDS

Liver transplantation

Indications

Immunosuppressive treatment

Survival

Retrospective analysis

SEZNAM KRATIC

ACR	akutna celična zavrnitvena reakcija
ALT	alaninska aminotransferaza
AMR	s protitelesi posredovana akutna zavrnitvena reakcija
APC	antigen-predstavitvena celica
AST	aspartatna aminotransferaza
AUC	površina pod krivuljo
CD	označevalec pripadnosti, angl. Cluster od differentiation
CIT	Center za tipizacijo tkiv
CNIs	zaviralci kalcinevrina
$C_{ss \min}$	minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju
COX2	ciklooksigenaza 2
CTP	Child-Turcotte-Pughova klasifikacija, angl. Child-Pugh-Turcotte
DNA	deoksiribonukleinska kislina
ELTR	evropski register presaditve jeter, angl. European Liver Transplant Registry
FKBP	specifični vezavni protein za takrolimus
GGT	gama glutamilna transpeptidaza
GIT	gastrointestinalni trakt
HBV	virus hepatitisa B
HCC	hepatocelularni karcinom
HCV	virus hepatitisa C
HIV	virus humane imunske pomanjkljivosti
HLA	humani levkocitni antigen
IFN- γ	interferon gama
IL	interlevkin
IMPDH	inozinska monofosfatna dehidrogenaza
KOGE	Klinični oddelek za gastroenterologijo
MELD	prognostični model napredovalne jetrne bolezni, angl. Model for End-stage Liver Disease
MHC	histokompatibilnostni kompleks
MMF	mofetilmikofenolat
MPA	mikofenolna kislina
MPAG	glukuronid mikofenolne kisline

mTOR	sesalska tarča rapamicina
NFAT	jedrni dejavnik aktiviranih limfocitov T, angl. nuclear factor of activated T cells
NF- κ B	transkripcijski ali jedrni dejavnik κ B, angl. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
PBC	primarna biliarna ciroza jeter
P-gp	p-glikoprotein
PSC	primarni sklerozirajoči holangitis
SB	sladkorna bolezen
TDM	terapevtsko spremljanje koncentracije učinkovin, angl. therapeutic drug monitoring
TNF- α	tumorje-nekrotizirajoči dejavnik α
UGT	uridinska 5'-difosfoglukoroniltransferaza
UKC	Univerzitetni klinični center Ljubljana
UNOS	Združeno omrežje dodeljevanja organov, angl. United Network of Organ Sharing

1. UVOD

1.1 PRESADITEV

Transplantacija oz. presaditev je opredeljena kot prenos tkiva ali organa na drugo mesto telesa ali v drug organizem (npr. jeter, ledvic, trebušne slinavke, pljuč, srca, kostnega mozga, roženice, hondrocitov, kardiomiocitov ipd.) (1). Prvi pogoj za doniranje organov mrtvega donorja je možganska smrt donorja. Možganska smrt je dokončna odpoved delovanja celotnih možganov in pomeni smrt človeka. Ko komisija potrdi možgansko smrt, mora zdravnik opustiti vsakršno vzdrževanje preostalih organov. V primeru, da pa je posameznik potencialni darovalec, lahko zdravnik nadaljuje z vzdrževanjem organov, če bi prišlo do odvzema in presaditve. Ločimo avtologno presaditev in alogenično presaditev. Avtologna presaditev pomeni, da so deli človeškega telesa odvzeti in uporabljeni pri isti osebi. Alogenična presaditev pomeni, da so deli človeškega telesa odvzeti eni osebi (sorodni ali nesorodni) in uporabljeni pri drugi. Tako ločimo: sorodno alogenično presaditev in nesorodno alogenično presaditev. Sorodna alogenična presaditev je presaditev, kjer je darovalec najpogosteje sorojenec, ki mora biti z bolnikom skladen v sistemu tkivnih antigenov. Darovalec mora biti povsem zdrav. Starost darovalca pri sorodni alogenični presaditvi ni omejena, le mladoleten darovalec potrebuje soglasje staršev oz. skrbnikov in odobritev Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko. Nesorodna alogenična presaditev je presaditev, kjer je darovalec lahko vsaka zdrava oseba med 18. in 55. letom starosti. Nesorodni darovalci so zbrani v registru darovalcev Slovenija-donor, ki je del svetovnega registra darovalcev organov (2).

1.1.1 PRESADITEV JETER

Presaditev jeter je način zdravljenja oz. reševanja življenja pri bolnikih, ki imajo zadnji stadij kronične jetrne bolezni, in pri nekaterih bolnikih, pri katerih je prišlo do akutne jetrne odpovedi (3). Presaditev jeter je operacija, pri kateri bolna jetra zamenjajo z zdravimi jetri donorja. Donirana jetra so lahko od donorja, ki je nedavno umrl in ni imel nobenih poškodb ali bolezni jeter (jetra mrtvega darovalca). Jetra pa lahko donirajo tudi zdrave osebe, ki donirajo le del svojih jeter bolniku, npr. starši lahko donirajo del jeter otroku (jetra živega darovalca). Ker so jetra sposobna regeneracije, takšen del jeter ponovno sam zraste do normalne velikosti v nekaj tednih. Tako donor kot prejemnik imata običajno po uspešni presaditvi jetra, ki popolnoma delujejo (4, 5). Presaditev jeter živega darovalca so uvedli predvsem zaradi naraščajoče potrebe po organih oz. donorjih in zaradi vse večje razlike med

razpoložljivimi jetri mrtvih darovalcev in med prejemniki, ki so potrebovali nova jetra. Kadar gre za presaditev jeter mrtvega darovalca, je zelo pomembna prioriteta lista, na kateri so razvrščeni kandidati, ki potrebujejo nova jetra. Drugače pa je v primeru jeter živega darovalca, kjer je po navadi med prejemnikom in donorjem tesna povezava (3). Večina prejemnikov prejme jetra mrtvega darovalca, kar imenujemo alogenična presaditev, takšna jetra pa alogenični presadek. Presaditev orthopic je operativna tehnika, ki jo najpogosteje uporabljajo. Pri tej tehniki pri operativnem posegu odstranijo bolna jetra in na njihovo mesto presadijo zdrava jetra mrtvega donorja (2). Jetra, ki jih presajajo, prenesejo v ohlajeno fiziološko raztopino, kjer jih lahko hranijo do 8 ur. V tem času lahko opravijo potrebne teste, s katerimi ugotavljajo ujemanje med donorjem in prejemnikom (4, 5).

1.1.2 ZGODOVINA PRESADITVE JETER

Prvo presaditev jeter pri človeku je leta 1963 opravil Thomas Starzl (6). V naslednjih nekaj letih so izvedli več presaditev, ko so leta 1967 dosegli prvi kratkoročni uspeh z enoletnim preživetjem bolnika po presaditvi jeter na pobudo Roy Calneja, ki je uporabil antilimfocitni serum (7, 8). Sprejetje koncepta možganske smrti v ZDA leta 1968 je bil nov mejnik za razvoj presaditve jeter. To je omogočilo ohranjanje organa donorja v idealnih fizioloških pogojih, s čimer so dosegli boljšo kakovost presadka in tako tudi daljše preživetje. Večina bolnikov je umrla zaradi zavrnitve presadka in/ali okužbe (9). Na terapiji z azatioprinom, antilimfocitnim globulinom in kortikosteroidom je bilo med leti 1967 in 1980 170 bolnikov, ki so prejeli presadek jeter na Univerzi v Coloradu s približno 30% enoletnim preživetjem (10). Leta 1979 je Roy Calne prvič uporabil imunosupresivno učinkovino ciklosporin pri dveh bolnikih, ki sta imela presaditev jeter. Uporaba ciklosporina, v kombinaciji s kortikosteroidom, je dvakrat izboljšala preživetje teh bolnikov v primerjavi s preživetjem ob uporabi azatioprina in kortikosteroidov. Izidi so bili bistveno boljši zaradi manjše toksičnosti posameznih imunosupresivnih zdravil, manj zavrnitvenih reakcij po presaditvi in manj hudih okužb z oportunističnimi bakterijami (8, 9, 10). Nacionalni inštitut zdravja v Združenih državah Amerike je leta 1983 potrdil presaditev jeter kot validirano zdravljenje za zadnji stadij jetrne bolezni. Leta 1989 je Starzl s sod. poročal o 1179 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter, njihovo enoletno in petletno preživetje pa je bilo 73% oz. 64% (8). Kasnejše odkritje takrolimusa leta 1990 je še izboljšalo preživetje bolnikov po presaditvi jeter, zlasti tistih bolnikov, ki so imeli zavrnitveno reakcijo kljub imunosupresivni terapiji (8, 9, 10).

V Evropskem registru o presaditvi jeter je primerjava med enoletnim preživetjem bolnikov pred letom 1985 (34%) z letom 2001 (83%) (11). Po uvedbi ciklosporina v farmakološko terapijo, je bilo enoletno preživetje bolnikov 71%, kar je bilo bistveno manjše kot po uvedbi takrolimusa v farmakološko terapijo, ko je bilo enoletno preživetje bolnikov 86% (10). V Sloveniji so opravili prvo presaditev jeter leta 1995 (2).

1.1.3 INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE ZA PRESADITEV JETER

Presaditev jeter se potencialno uporablja pri katerem koli akutnem ali kroničnem stanju, ki vodi v ireverzibilno jetrno disfunkcijo, razen če pri bolniku najdemo razloge, ki bi lahko onemogočali uspešno presaditev (12). Bolnikom v zadnjem stadiju kronične jetrne bolezni ter nekaterim bolnikom z akutno odpovedjo jeter je presaditev še edini ukrep, ki jim rešuje življenje (3). V splošnem je presaditev jeter indicirana za akutno jetrno odpoved, za kronično jetrno odpoved, ki vodi do ciroze jeter in za dedne presnovne bolezni jeter. Prav tako je indicirana za hepatocelularni karcinom (HCC) in ostale rake jeter (9). Vse indikacije za presaditev jeter so podrobneje prikazane v Prilogi 1.

Kontraindikacije za presaditev jeter se skozi čas spreminjajo. Takšen primer je okužba s hepatitisom B (HBV). Preden so bila na razpolago protivirusna zdravila in imunoglobulini proti HBV, je bilo preživetje bolnikov s HBV slabo zaradi nenadzorovane replikacije virusa. Zaradi tega presaditev jeter pri teh bolnikih ni bila možna. Danes je preživetje teh bolnikov po presaditvi jeter uspešno (9). Okužba z virusom HIV je nekoč prav tako veljala za kontraindikacijo, vendar se ta ugotovitev v zadnjem času spreminja in tudi ti bolniki spadajo med potencialne kandidate za presaditev jeter (9, 12). Starost in resne srčne, pljučne in ostale bolezni lahko prav tako predstavljajo kontraindikacijo za presaditev jeter. Nenadzorovan metastatski rak izven jeter, zloraba prepovedanih spojin in alkohola ter sepsa so absolutno kontraindicirani (12). Vse kontraindikacije za presaditev jeter so podrobneje naštet v Prilogi 2.

1.1.4 ZAVRNITVENA REAKCIJA PO PRESADITVI JETER

Kadar se imunski sistem prejemnika odzove na presajeni organ, lahko pride do zavrnitvene reakcije. V takšnem primeru gre za reakcijo gostitelja proti presadku. Lahko pa pride tudi do reakcije presadka proti gostitelju. V tem primeru se zavrnitvena reakcija pojavi zaradi napada presadkovih celic na gostitelja (v primeru presaditve kostnega mozga) (13). Zavrnitvena reakcija je lahko hiperakutna, akutna ali kronična in je posledica odziva

imunskega sistema. Tveganje za zavrnitev presadka obvladujejo z imunosupresivno terapijo. Danes je zavrnitev presadka redko vzrok za smrt bolnikov po presaditvi jeter (9).

Hiperakutna zavrnitvena reakcija presadka se pojavi po nekaj minutah do urah po presaditvi organa, zaradi prisotnih prejemnikovih protiteles, ki so običajno usmerjena proti humanim levkocitnim antigenom (HLA) razreda 1, ki so konstitutivno izraženi na žilnem endoteliju donorja. Molekule HLA razreda 2 običajno niso izražene na žilju donorja, lahko pa jih inducirata vnetje in poškodba. Tudi ne-HLA endotelijski antigeni lahko izzovejo hiperakutno zavrnitev. Hiperakutna zavrnitvena reakcija se začne z vezavo velikega števila protiteles na antigene donorja, kar povzroči vezavo komplementa po celotnem žilju presadka. Posledica tega je smrt celic, povečanje števila vnetnih celic, kopičenje trombocitov in tromboza. Tak proces hitro vodi do difuzne ishemije presadka in nekroze ter je skoraj vedno smrten (14).

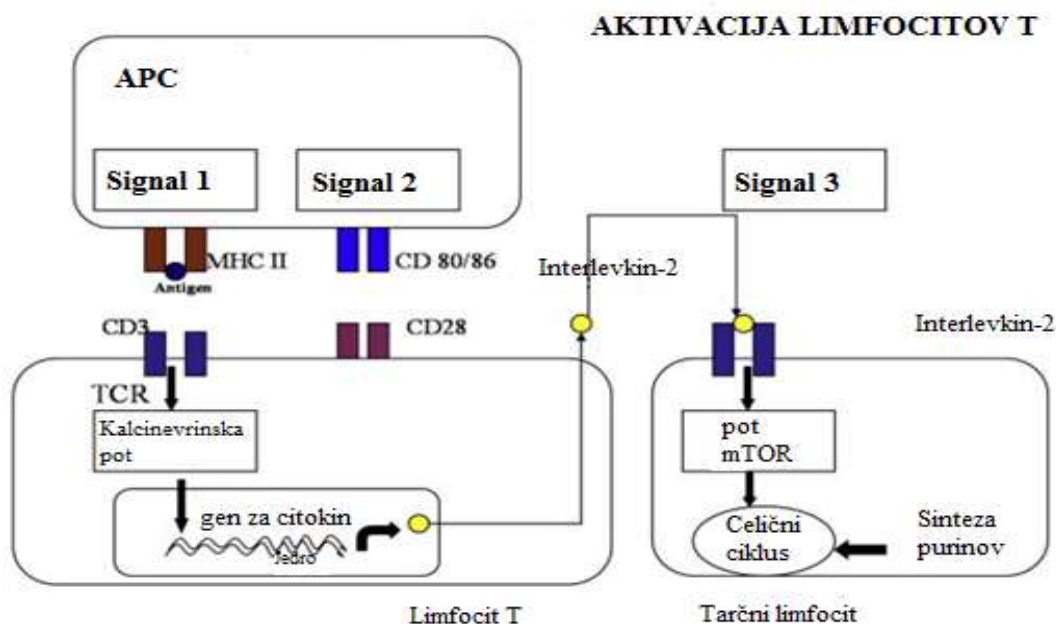
Za razliko od hiperakutne zavrnitvene reakcije se akutna celična zavrnitvena reakcija (ACR) po navadi pojavi po enem tednu po presaditvi organa (12, 13). Tveganje za pojav ACR je večje v prvih treh mesecih po presaditvi, obstaja pa možnost, da se pojavi tudi po več mesecih oz. letih po presaditvi. Posamezna epizoda ACR ni razlog za skrb, če jo pravočasno ugotovijo in zdravijo, vendar lahko ponavljajoče se epizode pripeljejo do kronične zavrnitve organa (12). Pri ACR prejemnikov imunski sistem prepozna donorjev organ kot tujek v procesu neposredne prepoznave. Pri tem donorjeve antigen-predstavitvene celice (APC) potujejo od presadka do prejemnikovega limfatičnega tkiva in predstavijo donorjeve molekule HLA prejemnikovim limfocitom T. V procesu posredne prepoznave pa prejemnikove APC predstavijo fragmente donorjevih HLA prejemnikovim limfocitom T. Kot kaže Slika 1, so limfociti T stimulirani z APC preko več signalov. Signal 1 poteka preko prepoznave in vezave aloantigenov na APC s kompleksom receptorja limfocitov T-CD3 in njegovim koreceptorjem (CD8 za glavni histokompatibilnostni kompleks (MHC) razreda 1 ali CD4 za peptide MHC razreda 2). Signal 1 v odsotnosti kostimulacijskega signala (signala 2) pa ni dovolj za aktivacijo limfocitov T. Signal 2 v glavnem vključuje interakcijo proteina B7 (CD80 in CD86) na APC s CD28 na limfocitih T. Po signalu 1 in 2 pride do aktivacije tirozin-kinaze ZAP-70, ki nato sproži tri poti (1) pot kalcij-kalcinevrin, (2) pot jedrnega dejavnika kappa B, (3) pot, ki jo sproži z mitogenom aktivirana proteinska kinaza, kar vodi do povečanega izražanja genov v limfocitih T. Zaradi aktivacije teh poti pride do transkripcije citokinov (interlevkina 2 (IL-2) in IL-5) ter molekul CD25 in CD154, ki se

vežejo na površinske receptorje limfocitov T. Signal 3 se sproži po vezavi citokinov, npr. IL-2 na receptor za IL-2 in preko aktivacije sesalske tarče rapamicina (mTOR) sproži celično proliferacijo. Aktivacijo te poti prekinajo zaviralci mTOR. Za proliferacijo limfocitov je potrebna sinteza nukleotidov, ki jo blokirajo antimetaboliti (14, 15). Aktivirani limfociti T potujejo iz limfatičnega sistema preko žilnega endotelija presadka, ki posledično postane prepojen z efektorskimi limfociti T, makrofagi, limfociti B in plazmatkami. Značilnost ACR je prisotnost limfocitov v miokardu, zato so hujše zavrnitvene reakcije povezane z večjimi poškodbami miokarda.

S protitelesi posredovana akutna zavrnitvena reakcija (AMR) je manj pogosta kot ACR in se pojavi pri približno 10% bolnikov v povezavi s hemodinamsko nestabilnostjo (14, 16). Pri akutni AMR so protitelesa limfocitov B usmerjena proti donorjevim žilno-endotelnim antigenom. Receptor limfocitov B se veže na antigen donorja, kar vodi do aktivacije limfocitov B, proliferacije in do zorenja v plazmatke, ki izločajo protitelesa, ter do vezave komplementa na endotelij, kar vodi do neposredne poškodbe celic, pojava vnetnih celic in do s fagocitozo posredovane celične smrti. S protitelesi posredovana poškodba endotelija vodi do izgube funkcije endotelija, mikrovaskularne koagulacije, poškodbe miokarda in izgube funkcije presadka. Zgodnja histopatologija se kaže kot otekanje endotelijskih celic arteriol, ven in kapilar, povečanju jedra in znotraj kapilarni infiltraciji makrofagov, ki se lahko pojavi brez infiltracije limfocitov. Tako ACR kot AMR se lahko sočasno pojavita pri več kot 25% epizod akutnih zavrnitev. Vezavi protiteles in aktivaciji komplementa sledi poplava nevtrofilcev, intersticijski edem, žilni trombusi ter poškodba miocitov. Imunohistokemijski dokaz za AMR je prisotnost imunoglobulinov (IgG, IgM, IgA), fragmentov komplementa (C3d, C4d, C1q) ali CD68-pozitivnih celic (makrofagov) ter tudi pojav krožečih novih protiteles HLA proti donorju (14).

Izboljšave imunosupresivne terapije so doprinesle do bistveno manjšega pojava kroničnih zavrnitvenih reakcij, ki se trenutno pojavijo v manj kot 2% primerov izgube presadka. Tudi biopsija presadka ter histopatološka postavitve diagnoze kronične zavrnitvene reakcije že v zgodnji fazi, kar omoči učinkovite spremembe imunosupresivne terapije, sta prispevali k manjšemu pojavu kroničnih zavrnitvenih reakcij (17, 18). Pred kronično zavrnitveno reakcijo skoraj vedno pride do ene ali več epizod ACR (17). Najpogosteje pride do hude okvare žolčevoda, kar vodi do izgube žolčevoda ter do hitro napredujoče periferne arterijske bolezni, ki vodi do izgube presadka. Kronična zavrnitvena reakcija lahko napreduje do

fibroze in ciroze presadka (18). Mehanizem kronične zavrnitvene reakcije še ni povsem znan (12).



Slika 1: Trije glavni signali imunskega sistema, ki so vključeni v prejemnikovo imunsko reakcijo proti presadku jeter (15).

Legenda: APC: antigen-predstavitevna celica; CD: oznaka za monoklonska protitelesa, s katerimi se dokazujejo določene značilne molekule belih krvnih celic; MHC II: histokompatibilnostni kompleks razreda 2; TCR: receptor limfocitov T

Kljub temu, da so bolniki po presaditvi jeter na imunosupresivni terapiji, pri 70% pride do vsaj ene resne zavrnitvene reakcije po prvih šestih mesecih po presaditvi. Zavrnitvena reakcija se na začetku kaže v nenormalnih laboratorijskih vrednostih jetrnih testov. Zlati standard za potrditev zavrnitvene reakcije je biopsija jeter (19). Laboratorijski kazalci, ki kažejo na zavrnitveno reakcijo, so nenormalne vrednosti serumskih koncentracij aspartatne aminotransferaze (AST), alaninske aminotransferaze (ALT), gama-glutamilne transpeptidaze (GGT), protrombinski čas, serumske koncentracije bilirubina, albumina, glukoze in amonijaka. Telesno se zavrnitvena reakcija kaže z znaki encefalopatij, s podplutbami in nagnjenostjo h krvavitvam. Anoreksija, bolečine v mišicah, visoka telesna temperatura, rahlo povečanje števila belih krvnih celic ter občutljivost na mestu presadka so drugi nespecifični znaki, ki prav tako lahko kažejo na zavrnitveno reakcijo (20).

Podatki iz Evropskega registra za presaditev jeter, angl. European Liver Transplant Registry (ELTR) kažejo, da po enem letu več kot 80% jeter dobro deluje in po petih letih še vedno dobro deluje 69% presajenih jeter (2).

1.1.5 ČAKALNA LISTA ZA PRESADITEV JETER

S sprejetjem kriterijev možganske smrti se je ohranjanje in kakovost organov v številnih državah izboljšalo, zato so lahko donorski organi poslani na različne lokacije, tudi bolj oddaljene. Hkrati se je povečevalo tudi število bolnikov, ki so imeli zadnji stadij jetrne bolezni in s tem tudi čakalna lista za kandidate, ki so bili potencialni prejemniki organov. Vse to je pripeljalo do potrebe za razvoj pravičnega in strukturiranega sistema za dodeljevanje organov (11). V Združenih državah Amerike so bolnike med leti 1980 in 1990 razvrščali glede na to, ali so bili bolniki v bolnišnici na intenzivni negi, v bolnišnici na neintenzivnem oddelku in ali so bili bolniki doma. Leta 1996 so predstavili sistem Child-Pugh-Turcotte (CTP), ki je sistem za napovedovanje umrljivosti in obolevnosti, ki se prav tako uporablja za razvrščanje bolnikov s kronično jetrno boleznijo na čakalno listo za presaditev jeter. Ta sistem je temeljil na treh objektivnih dejavnikih (vrednosti serumskih koncentracij albumina in bilirubina ter protrombinski čas) in na dveh subjektivnih dejavnikih (ascites in encefalopatija). Do leta 2002 so kandidate za prejemnike jeter razvrščali na podlagi njihovega statusa angl. United Network of Organ Sharing (UNOS) (2A, 2B in 3), kar je razvidno iz Priloge 3, na podlagi rezultata CTP in na podlagi tega, kako dolgo so bolniki na čakalni listi (3, 21, 22). Februarja 2002 so v ZDA uvedli nov sistem točkovanja za dodeljevanje organov t.i. model napredovalne jetrne bolezni, angl. Model for End-stage Liver Disease (MELD), ki ga je sprejel UNOS. Status UNOS 2A, 2B in 3 so zamenjali s točkovanjem MELD. Podoben sistem točkovanja so uvedli tudi za otroke, angl. Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) (9, 21, 22).

Sistem MELD/PELD je matematični regresijski model, ki objektivno oceni, kakšna je potreba po presaditvi jeter in natančneje napove kratkoročno preživetje bolnikov, medtem ko so na čakalni listi in čakajo na presaditev jeter. S tem točkovanjem si zdravniki pomagajo, kadar izbirajo, kateri od bolnikov bo imel največjo korist od presaditve jeter. Rezultat MELD se izračuna po formuli, ki upošteva mednarodno umerjeno razmerje, angl. International Normalised Ratio (INR), vrednosti serumskih koncentracij bilirubina in kreatinina (3).

$$\begin{aligned} MELD = 10 \{ & \text{serumska koncentracija kreatinina } \left[\frac{mg}{dL} \right] \\ & + 0,378 \ln \left(\text{serumska koncentracija celokupnega bilirubina } \left[\frac{mg}{dL} \right] \right) \\ & + 1,120 \ln(INR) + 0,643 \} \end{aligned}$$

Enačba 1: Formula za prognostični model napredovalne jetrne bolezni (MELD) (3, 23)

Sistem točkovanja MELD poskuša prejemnike razvrstiti glede na število doseženih točk, s katerimi ocenjujemo možnost za smrt v naslednjih treh mesecih, ko je oseba uvrščena na čakalni seznam. Visoka vrednosti MELD je indikacija za hude bolezni, zato so ti bolniki nujni kandidati za presaditev jeter. Kandidati za prejemnike jeter so razvrščeni v padajočem vrstnem redu; glede na padajoče vrednosti MELD (23). Ostali kriteriji, ki se upoštevajo, so dekompenzirana kronična jetrna bolezen v obliki refraktornega ascitesa, spontani bakterijski peritonitis, krvavitev iz varic, encefalopatija, zlatenica, hudo srbenje in ponavljajoči holangitis. Zdravstvena stanja, ki niso vključena v sistem točkovanja in prav tako vplivajo na potek dodeljevanja organov, so HCC, hepatopulmonarni sindrom in portpulmonarna hipertenzija.

V Eurotransplantu so med leti 2000-2006 izbirali kandidate za prejemnike jeter glede na točkovanje, pri katerem so upoštevali stopnjo nujnosti primera, težo donorja, krvno skupino ABO, čas, kako dolgo je že prejemnik na čakalni listi in lokacijo donorja. Zaradi povečevanja čakalne liste in pozitivnih izkušenj z uporabo sistema MELD/PELD v ZDA so decembra 2006 uvedli sistem točkovanja MELD v večini držav Eurotransplanta (9). Pri iskanju ustreznega prejemnika za donorski organ Eurotransplant danes upošteva veliko značilnosti. Nekatero od teh so splošne in enake pri presaditvah vseh organov, medtem ko so druge značilne za posamezen organ. Splošne značilnosti so medicinska nujnost, virologija, krvne skupine ABO, sepsa, meningitis, maligni tumorji, zloraba prepovedanih spojin, uravnovešene števila skupnih in nujnih presaditev med posameznimi državami, razdalje med donorjem in prejemnikom (in s tem pričakovan čas hladne ishemije) in čas čakanja na presaditev. Pri presaditvi jeter se še dodatno upošteva teža donorja in točkovanje MELD (24).

1.2 IMUNOSUPRESIVI

Imunosupresivi so učinkovine, ki se uporabljajo za zaviranje imunskega odziva (25). Uporabljamo jih v terapiji zdravljenja avtoimunskih bolezni ter za preprečevanje in/ali zdravljenje zavrnitve presadka (25, 26). Glavne skupine imunosupresivnih zdravil, ki se uporabljajo po presaditvi organa so: (1) glukokortikoidi, (2) zaviralci kalcinevrina (CNIs), (3) antimetaboliti, (4) biološka zdravila (protitelesa). Ta zdravila so se izkazala za učinkovita in relativno varna v terapiji zdravljenja akutnih zavrnitvenih reakcij po presaditvi organa ter številnih avtoimunih bolezni. Imunosupresivno zdravljenje je doživljenjsko in nespecifično zavira celoten imunski sistem. Dolgotrajno imunosupresivno zdravljenje zmanjša epizode akutnih zavrnitvenih reakcij pri bolnikih po presaditvi jeter, vendar so bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za okužbe, nastanek rakavih obolenj in neželenim učinkom, ki so specifični za posamezno učinkovino (25, 27). Za doseženo optimalno imunosupresijo po presaditvi jeter je potrebno najti ravnotežje med terapevtskimi učinki, ki preprečujejo zavrnitev, ter neželenimi učinki imunosupresije. Še vedno obstaja negotovost, kdaj je to ravnotežje pri posameznem bolniku doseženo in se razlikuje glede na posamezno učinkovino (26, 27).

Imunosupresivna zdravila se uporabljajo v zgodnji uvajalni fazi imunosupresije, v kasnejši vzdrževalni fazi imunosupresije ali za zdravljenje zavrnitve presadka (27). Uvajalna faza se začne v perioperativnem obdobju, je kratka in predvsem namenjena preprečevanju hiperakutnih zavrnitvenih reakcij. Vzdrževalna faza imunosupresivnega zdravljenja sledi uvajalni fazi in traja daljše časovno obdobje ali celo življenje. Primarna imunosupresivna zdravila, ki se uporabljajo v vzdrževalni fazi imunosupresivne terapije po presaditvi jeter, so predvsem CNIs, zaviralci kinaze mTOR in antimetaboliti. Vsi ti se lahko uporabljajo v monoterapiji ali v kombinaciji in z ali brez kortikosteroidov (28). V uvajalni fazi se uporabljajo predvsem protitelesa kot so zajčji antitimocitni globulin, baziliksimumab, daklizimumab ali alemtuzumab (16). Imunosupresivna zdravila, ki se pogosto uporabljajo v uvajalni in vzdrževalni fazi imunosupresivne terapije po presaditvi jeter, so predstavljena v Prilogi 4.

1.2.1 ZAVIRALCI KALCINEVRINA

Zaviralci kalcinevrina (ciklosporin in takrolimus) so temelj trenutne imunosupresivne terapije, ki se uporablja po presaditvi jeter (28). Kalcinevrin (proteinska fosfataza) katalizira defosforilacijo in omogoči prehod jedrnega dejavnika aktiviranih limfocitov T, angl. nuclear factor of activated T cells (NFAT) v jedro, kjer tvori kompleks s komponentami jedra. Protein NFAT je potreben za popolno aktivacijo limfocitov T, vključno z aktivacijo in transkripcijo genov za IL-2, ostalih rastnih in z diferenciacijo povezanih citokinov (limfokinov). Zaviralci kalcinevrina se vežejo na imunofilin, nastali kompleks pa zavira aktivnost kalcinevrina (25). Posledice so zaviranje transkripcije genov za IL-2 in s tem preprečena proliferacija in odziv vnetnih limfocitov T. Po peroralni aplikaciji teh učinkovin obseg absorpcije uravnava P-glikoprotein (P-gp), transportni protein, ki se nahaja na ščetkasti membrani tankega črevesja (28). Te učinkovine imajo zelo ozko terapevtsko okno in kažejo veliko raznolikost v farmakokinetiki, zato je bistvenega pomena spremljanje serumskih koncentracij teh učinkovin (angl. therapeutic drug monitoring (TDM)). Namen TDM je z uravnavanjem režima odmerjanja preprečiti neželene učinke kot so nefrotoksičnost in doseči optimalno imunosupresivno učinkovitost (29).

1.2.1.1 CIKLOSPORIN

Ciklosporin je naravna spojina, ki so jo prvič odkrili v glivah. Je ciklični peptid, sestavljen iz 11 aminokislin (vključno z nekaterimi, ki jih ne najdemo pri živalih) in ima močan imunosupresivni učinek. Njegovo delovanje, ki ne vključuje citotoksičnosti (za razliko od večine imunosupresivov), je bilo ključnega pomena v transplantacijski kirurgiji. Ciklosporin ima številne učinke na več celičnih tipov. Pomembni mehanizmi imunosupresije so zmanjšana klonska proliferacija limfocitov T (primarno z zaviranjem sinteze IL-2 in verjetno tudi z zmanjšanjem izražanja receptorjev za IL-2), zmanjšana indukcija in klonska proliferacija citotoksičnih limfocitov T iz predhodnih limfocitov T CD8+, zmanjšana funkcija efektorskih limfocitov T, ki so odgovorne za celično posredovan odziv (zmanjšana zakasnjena preobčutljivost) ter zmanjšanje nekaterih odzivov limfocitov B, ki so odvisni od limfocitov T. Ciklosporin primarno zavira prepisovanje genov za IL-2, delno pa tudi genov za interferon γ (IFN- γ) in IL-3. Interakcija antigena z receptorjem limfocitov T pomagalk (Th) poveča znotrajcelično koncentracijo Ca^{2+} , kar stimulira kalcinevrin in tako aktivira različne transkripcijske dejavnike, ki začnejo prepis genov za IL-2. Ciklosporin se veže na ciklofilin, ki je citosolni protein iz skupine imunofilinov (26). Kompleks ciklosporin/ciklofilin se veže na kalcinevrin in zavira od Ca^{2+} spodbujeno defosforilacijo

citosolne komponente NFAT. Fosforilirani NFAT ne more vstopiti v jedro in prepisovanje genov se tako ne začne (25). S tem je preprečena aktivacija celic Th in od le-teh odvisno nastajanje IL-2 (26).

Najbolj pogost in resen neželen učinek ciklosporina je nefrotoksičnost, ki naj ne bi bila povezana z inhibicijo kalcinevrina. Pojavita se lahko tudi hepatotoksičnost in hipertenzija. Drugi neželeni učinki ciklosporina so: anoreksija, letargija, hirtutizem, tremor, parestezija, hipertrofija dlesni (še posebej, ko je ciklosporin predpisan skupaj s kalcijevimi antagonisti) in prebavne motnje. Ciklosporin nima zaviralnega učinka na kostni mozeg (26).

Ciklosporin se po peroralni aplikaciji relativno slabo absorbira (26). Priporočen uvajalni peroralni odmerek ciklosporina po presaditvi je 10-15 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih. Lahko začnejo tudi z manjšimi odmerki, ki jih postopoma povečujejo tako, da dosežejo želene koncentracije v krvi. Nadaljnje odmerke se prilagodi glede na želeno minimalno koncentracijo učinkovine v stacionarnem stanju ($c_{ss \text{ min}}$) v plazmi in glede na neželene učinke. Želena $c_{ss \text{ min}}$ ciklosporina po presaditvi jeter je 250 ng/mL, kasneje pa 150 ng/mL (27, 28). Po peroralni aplikaciji doseže ciklosporin maksimalno koncentracijo v plazmi v 3-4 urah. Biološki razpolovni čas ciklosporina je približno 24 ur. Presnavlja se v jetrih in se večinoma izloči z žolčem. Ciklosporin se kopiči v večini tkiv v 3-4 krat večjih koncentracijah kot v plazmi (26).

1.2.1.2 TAKROLIMUS

V večini bolnišnic po svetu je takrolimus ali FK506 glavna učinkovina vzdrževalne faze imunosupresivnega zdravljenja. Ima prednost pred ciklosporinom, predvsem zaradi večje učinkovitosti in manj neželenih učinkov na srce in žilje (26, 27). Takrolimus je makrolidni antibiotik, ki izvira iz gliv in ima zelo podoben mehanizem delovanja kot ciklosporin. Glavna razlika je v tem, da vezavni protein za takrolimus ni ciklofilin, ampak imunofilin FK506-vezavni protein (FKBP) (26). Kompleks takrolimus-FKBP, Ca^{2+} , kalmodulina in kalcinevrina zavre fosfatazno aktivnost kalcinevrina. Fosforilirani NFAT se ne more prenesti v jedro, kar zavre aktivnost limfocitov T (25). Najpogosteje se takrolimus uporablja po transplantaciji organov za preprečevanje zavrnitve presadka in zdravljenje epizod zavrnitve presadka ter pri hudih atopijskih ekcemih (26, 28).

Neželeni učinki takrolimusa so nefrotoksičnost, nevrotoksičnost in arterijska hipertenzija, lahko se pojavijo tudi prebavne in presnovne motnje, hiperglikemija, hiperkaliemija in

sladkorna bolezen (SB). Lahko se pojavita tudi trombocitopenija in hiperlipidemija, vendar se zmanjšata ob zmanjšanem odmerku takrolimusa. Ostali zapleti, ki so povezani z zdravljenjem s takrolimusom, so negativni vpliv takrolimusa na β celice trebušne slinavke, pojav glukozne intolerance in SB tipa 1. Kot pri ostalih imunosupresivnih učinkovinah je tudi pri jemanju takrolimusa tveganje za razvoj rakavih obolenj in pojav okužb večje (25, 26).

Aplikacija takrolimusa je lahko peroralna, intravenska ali kot mazilo za topikalno uporabo pri vnetnih kožnih obolenjih (26). Absorpcija v gastrointestinalnem traktu (GIT) je nepopolna in se med posamezniki precej razlikuje. Hrana zmanjša obseg in hitrost absorpcije. V 75-99% se takrolimus veže na plazemske proteine, v največji meri na albumin in α_1 -kisli glikoprotein. Biološki razpolovni čas takrolimusa je približno 12 ur. V največjem obsegu se presnavlja v jetrih s CYP3A. Takrolimus in njegovi presnovki se v glavnem izločajo z blatom, manj kot 1% nespremenjenega takrolimusa pa se izloči z urinom (25). Uvajalni odmerek takrolimusa za zdravljenje po presaditvah je 0,1-0,2 mg/kg/dan (28). Pri odraslih bolnikih po presaditvi jeter je priporočen začetni odmerek 0,1-0,15 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih v razmaku 12 ur (25, 27). Nadaljnje odmerke se prilagodi glede na želene $c_{ss\ min}$ takrolimusa v plazmi in glede na neželene učinke (28). Želena $c_{ss\ min}$ takrolimusa je prvih 4-6 tednov 10-15 ng/mL in kasneje 5-10 ng/mL. V zgodnjem obdobju po presaditvi jeter se včasih odločijo tudi za ciljne $c_{ss\ min}$ 6-10 ng/mL takrolimusa, s čimer se zaščiti ledvično funkcijo ob nepovečanem tveganju za akutno zavrnitveno reakcijo (27).

1.2.2 ANTIMETABOLITI

1.2.2.1 AZATIOPRIN

Azatioprin je bil prvič predstavljen kot imunosupresivna učinkovina leta 1961, ko je njegova uporaba omogočila, da so izpeljali alogenično presaditev ledvice (25). Danes se manj pogosto uporablja po presaditvi jeter, razen kadar je potrebna bolj intenzivna imunosupresija in kadar nekaterih drugih imunosupresivnih učinkovin zaradi neželenih učinkov v terapiji ne moremo uporabiti. V splošnem se danes azatioprin uporablja večinoma kot dodatek drugim imunosupresivnim učinkovinom za preprečevanje zavrnitve presadka (25, 27). Azatioprin je imidazolski derivat merkaptopurina (28). Je citotoksičen in zavira sintezo purinov. Merkaptopurin, ki nastane po presnovi azatioprina, je purinski analog, ki zavre sintezo purinov in tako prekine sintezo deoksiribonukleinske kisline (DNA). Deluje citotoksično na celično delitev in tako inhibira klonsko proliferacijo med indukcijsko fazo imunskega odziva

ter s tem zmanjša tako celično posredovano kot tudi s protitelesi posredovano imunsko reakcijo (26).

Glavni neželeni učinek azatioprina je supresija kostnega mozga z levkopenijo (pogosto), trombocitopenijo (manj pogosto) in/ali z anemijo (redko). Ostali pomembni neželeni učinki azatioprina so: večja dovzetnost za okužbe (še posebej za virus noric in za virus herpes simpleks), hepatotoksičnost, alopecija, toksičnost v GIT, pankreatitis in večje tveganje za razvoj rakavih obolenj (25).

Azatioprin se po peroralni aplikaciji dobro absorbira in doseže največjo koncentracijo v krvi 1-2 uri po aplikaciji. Biološki razpolovni čas azatioprina je približno 10 min, medtem ko je biološki razpolovni čas njegovega presnovka merkaptopurina približno eno uro. Ostali presnovki imajo biološki razpolovni čas več kot pet ur. Azatioprin in merkaptopurin se zmerno vežeta na plazemske proteine. Oba se hitro odstranjujeta iz krvi z oksidacijo ali metilacijo v jetrih in/ali v eritrocitih. Ledvični očistek ima manjši vpliv na njuno učinkovitost ali toksičnost, vendar je pri bolnikih z okvaro ledvic odmerke azatioprina kljub temu potrebno zmanjšati. Zahtevani odmerki azatioprina za preprečitev zavrnitvene reakcije po presaditvi in zmanjšanje toksičnosti sicer variirajo, vendar je običajni začetni odmerek azatioprina 3-5 mg/kg/dan. Pri bolnikih je potrebno spremljati krvno sliko in funkcijo jeter (25).

1.2.2.2 MOFETILMIKOFENOLAT

Mofetilmikofenolat (MMF) je polsintezni derivat antibiotika iz gliv, ki se uporablja za preprečevanje zavrnitve presadka (26). Z odkritjem MMF je uporaba azatioprina med prejemniki presadka jeter padla na manj kot 5%. Je estrsko predzdravilo mikofenolne kisline (MPA), ki je močan, specifični in reverzibilni zaviralec inozinske monofosfatne dehidrogenaze (IMPDH) in tako zavira proliferacijo limfocitov B in T. Po peroralni ali intravenski aplikaciji pride do hidrolize MMF v MPA, ki se nato z encimom uridin 5'-difosfo-glukuroniltransferazo (UGT) 1A9 pretvori v neaktiven presnovek MPA-glukuronid (MPAG). Slednji se nato pretežno z jetrnim encimom UGT2B7 pretvori v aktiven presnovek (28). Encim IMPDH je ključen za *de novo* sintezo purinov pri limfocitih B in T, ostale celice pa lahko proizvajajo purine tudi po drugih poteh. Zaradi tega ima MMF relativno selektivno delovanje in se v glavnem uporablja za zmanjševanje zavrnitve presadkov (26). Mofetilmikofenolat je indiciran za preprečevanje zavrnitve presadka in se običajno uporablja v kombinaciji z glukokortikoidi in CNIs, ne pa v kombinaciji z azatioprinom (25).

Glavni neželeni učinki MMF so toksični učinki na prebavila in hematološki sistem (kri). Neželeni učinki so levkopenija, driska in bruhanje. Povečano je tudi tveganje za okužbe, še posebej za sepso, povezano s citomegalovirusom (25).

Uvajalni odmerek MMF je 2 g/dan peroralno, deljeno v dveh enakih odmerkih. Nadaljnji odmerki so prilagojeni glede na neželene učinke, in ne glede na najmanjše ciljne koncentracije, zaradi slabe povezave med površino pod krivuljo plazemskih koncentracij MMF (AUC) in njegovo najmanjšo ciljno koncentracijo (28). Mofetilmikofenolat se iz krvi očisti po nekaj minutah, biološki razpolovni čas MPA pa je približno 16 ur. Majhne količine (<1%) MPA se izločijo z urinom, večina (87%) pa se izloči z urinom kot MPAG (25).

1.2.3 GLUKOKORTIKOIDI

Kortikosteroidi so bili temelj uvajalne faze imunosupresivne terapije vse od prve uspešne presaditve organa naprej (27). Leta 1960 je odkritje imunosupresivnega učinka pri glukokortikoidih igralo pomembno vlogo pri izvedbi presaditve organa. Glukokortikoidi se najpogosteje uporabljajo v kombinaciji z drugimi imunosupresivi za preprečevanje ali zdravljenje zavrnitve presadka po presaditvi. Imunosupresivni učinek glukokortikoidov je že dolgo znan, vendar njihov specifičen mehanizem imunosupresije ostaja v veliki meri še nepojasnen. Glukokortikoidi lizirajo in inducirajo prerazporeditev limfocitov, kar povzroči prehodno hitro zmanjšanje števila limfocitov (limfopenija) v periferni krvi (25). Zavirajo izražanje genov za citokine (IL-2, IL-1, tumorje-nekrotizirajoči dejavnik α (TNF- α), IFN- γ in za druge IL), njihove receptorje in tudi za ciklooksigenazo 2 (COX-2) (26, 30). Glukokortikoidi se vežejo na znotrajcelične glukokortikoidne receptorje (GR) in nastali kompleks se veže na jedrno DNA ter tako modulira izražanje genov (30). Učinki glukokortikoidov na transkripcijo genov so posledica inhibicije transkripcijskih faktorjev kot so aktivator proteina-1 in jedrnega dejavnika κ B, angl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B). Kompleks receptor/glukokortikoid namreč poveča izražanje inhibitorja NF- κ B, s čimer prepreči aktivacijo NF κ B, ki nadzoruje transkripcijo DNA, nastajanje citokinov in preživetje celic (25, 26).

Pri presaditvah jeter se med glukokortikoidi najpogosteje uporabljata prednizon in metilprednizolon (28). Med samo operacijo presaditve in prvih nekaj dni po presaditvi (običajno do 3 dni) se intravensko aplicirajo veliki odmerki kortikosteroidov v kombinaciji z vsaj eno drugo imunosupresivno učinkovino. Odmerki in trajanje terapije s kortikosteroidi variirajo; običajni začetni odmerki metilprednizolona so 500-1000 mg. V prvem tednu po

presaditvi se odmerki zmanjšujejo do 10-20 mg/dan in se v vzdrževalni fazi imunosupresivne terapije uporabljajo še vsaj 3-6 mesecev po presaditvi (27).

Obsežna uporaba glukokortikoidov vodi do neželenih učinkov. Kronična uporaba glukokortikoidov ima učinek na presnovo, zato se lahko kot neželeni učinki pojavijo osteoporoza, hipertenzija, dislipidemije in odpornost na inzulin (razvoj SB 2) (31). Med neželene učinke sodijo tudi zastoj rasti pri otrocih, avaskularna nekroza kosti, osteopenija, večje tveganje za okužbe, slabše celjenje ran in katarakta. Uporaba kombinacije učinkovin ciklosporin/glukokortikoid je omogočila uporabo manjših odmerkov glukokortikoidov, vendar neželeni učinki zaradi uporabe glukokortikoidov kljub vsemu še vedno ostajajo velik problem pri transplantirancih (25).

Metilprednizolon se po peroralni aplikaciji hitro absorbira in pri zdravih odraslih doseže največjo koncentracijo v plazmi približno 1,5-2,3 ure po aplikaciji. Biološka uporabnost po peroralni aplikaciji metilprednizolona pri zdravih odraslih je 82-89%. Metilprednizolon se v glavnem porazdeli v tkiva, prehaja krvno-možgansko pregrado in se izloča v materino mleko. V 77% se veže na plazemske proteine, njegov volumen porazdelitve pa je približno 1,4 L/kg. Kortikosteroidi se večinoma presnavljajo v jetrih z encimom CYP3A4, pa tudi v ledvicah in se izločajo z urinom. Pri človeku se metilprednizolon v jetrih presnavlja v neaktiven presnovek; glavna dva sta 20α -hidroksimetilprednizolon in 20β -hidroksimetilprednizolon. Metilprednizolon je, tako kot večina ostalih substratov za CYP3A4, tudi substrat za P-gp, ki vpliva na porazdelitev metilprednizolona v tkiva in na interakcije z drugimi učinkovinami. Razpolovni čas metilprednizolona je 1,8-5,2 ure (32).

Strukturne formule obravnavanih spojin smo predstavili v Prilogi 9.

2. NAMEN IN CILJ

Trenutne strategije imunosupresije po presaditvi jeter zagotavljajo vse večje preživetje bolnikov in presadkov po presaditvi. Novejši znanstveni članki kažejo, da je izid zdravljenja z imunosupresivi odvisen tudi od pripadnosti etnični skupini, od etiologije jetrne bolezni, starosti, spola in drugih dejavnikov. Do sedaj ni enotnega mnenja glede individualizacije imunosupresivne terapije pri bolnikih s presajenimi jetri, vendar je z naborom trenutno dosegljivih zdravil prišlo do sprememb in izboljšav imunosupresivne terapije (28).

Namen magistrske naloge:

1. Pregledati in predstaviti, kakšni so najpogostejši vzroki za presaditev jeter oz. etiologijo jetrnih bolezni pri bolnikih v Sloveniji.
2. Pregledati, kakšna farmakoterapija je bila predpisana bolnikom po presaditvi jeter (katera imunosupresivna zdravila se najpogosteje uporabljajo, katere kombinacije).
3. Pregledati in zabeležiti različne dejavnike kot so: spol, starost bolnikov, spremljajoče bolezni, retransplantacija, epizode zavrnitvenih reakcij in izbor kombinacije imunosupresivnih zdravil, ter ovrednotiti vpliv teh dejavnikov na izid imunosupresivnega zdravljenja pri bolnikih s presajenimi jetri.

Pridobljene podatke bomo primerjali s podatki v svetovni literaturi.

Cilj magistrske naloge:

Cilj raziskave je ugotoviti, kakšno je stanje po presaditvi jeter v Sloveniji in ugotoviti, kako posamezni dejavniki vplivajo na izid zdravljenja teh bolnikov, ki so na imunosupresivni terapiji. Dolgoročni cilj je optimizacija imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter za vsakega posameznega bolnika, že takoj po uvedbi imunosupresivnih zdravil.

Zastavili smo si vprašanja:

- Kakšen je najpogostejši vzrok za presaditev jeter v Sloveniji?
- Ali starost, spol in etiologija jetrne bolezni vplivajo na izid zdravljenja bolnikov po presaditvi jeter?
- Ali ima zavrnitvena reakcija negativen vpliv na izid zdravljenja bolnikov po presaditvi jeter?
- Ali obstajajo smernice za zdravljenje z imunosupresivi po presaditvah jeter in ali se predpisan režim zdravljenja nahaja v teh smernicah?
- Ali se predpisana zdravila in odmerki skladajo s sprejetim režimom zdravljenja z imunosupresivi?

3. METODE

Retrospektivna raziskava je potekala v septembru in oktobru 2014 na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOGÉ) v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Za raziskavo smo pridobili soglasje od Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije (odločba števil.: 0120-491/2015-3), kot je razvidno iz Priloge 5.

3.1 PREDSTAVITEV RAZISKOVALNEGA OKOLJA

KOGÉ UKC Ljubljana je terciarna zdravstvena ustanova, kjer se ukvarjajo z diagnostiko in zdravljenjem bolezni gastrointestinalnega trakta. Izvajajo tudi endoskopsko in ultrazvočno diagnostiko, kar je temelj njihovega delovanja. Opravljajo različne preglede in posege ter sodelujejo pri presaditvi jeter (33).

Leta 1998 je bila vzpostavljena nacionalna transplantacijska mreža, ki sestoji iz:

- Osrednje ustanove Slovenija-transplant oz. Zavod RS za presaditev organov. Ta povezuje nacionalni program zdravljenja s presaditvijo delov človeškega telesa.
- 10 donorskih centrov. To so splošne bolnišnice v Celju, Izoli, na Jesenicah, v Murski Soboti, Novem mestu, Novi Gorici, Ptuj, Slovenj Gradcu, UKC Maribor in UKC Ljubljana.
- Enega transplantacijskega centra v Sloveniji, to je UKC Ljubljana
- Centra za tipizacijo tkiv (CIT) v Ljubljani, ki deluje v sklopu Zavoda RS za transfuzijsko medicino (2).

Leta 2000 je Slovenija podpisala pogodbo o priključitvi v mednarodno transplantacijsko mrežo in tako postala polnopravna članica Eurotransplanta. Eurotransplant je neprofitna organizacija in nas povezuje z Avstrijo, Belgijo, Hrvaško, Luksemburgom, Madžarsko, Nemčijo in Nizozemsko. Osrednji center Eurotransplanta je v Leidenu na Nizozemskem. Vsak center, ki deluje v okviru Eurotransplanta, vnese v centralno podatkovno zbirko Eurotransplanta vse podatke o bolnikih, ki čakajo na organ in podatke, ki so pomembni za presaditev. V podatkovno zbirko vnesejo tudi podatke o darovalcu, ki ga katera od teh držav odkrije. To pomeni en sistem poročanja o darovalcih in eno centralno listo, kar je prednost sodelovanja z Eurotransplantom. Tako obstaja večja verjetnost, da bodo naši bolniki dobili primeren organ za presaditev, v drugih državah pa presajajo tudi organe naših darovalcev, za katere pri nas ne najdejo primerne prejemnika (24, 34, 35). Na KOGÉ UKC Ljubljana izvajajo program presaditve jeter. Njihova naloga je, da morebitnega prejemnika jeter

uvrstijo na čakalni spisek, presajajo jetra in bolnika vodijo tudi po presaditvi jeter. Na čakalni spisek vpisujejo bolnike, ki jim odpovedujejo jetra in imajo manj kot 20% možnosti preživeti eno leto. Pred tem morajo kandidati za prejemnike jeter opraviti veliko natančnih in zahtevnih preiskav (2).

3.2 BOLNIKI IN PRESADITEV JETER

Vsakega bolnika predstavijo interdisciplinarnemu konziliju, ki oceni, ali je bolnik primeren za presaditev in odloča o uvrstitvi bolnika na čakalni seznam. Bolnika nato vpišejo na nacionalni in Eurotransplantov čakalni spisek šele, ko poda tudi pisno soglasje (36). Čakalna doba je odvisna od imunogenetskih meril, od krvne skupine, od medicinskih meril (med njimi resnost bolezni in s tem nujnost posega) in od časa čakanja bolnika na presaditev (19, 36). Vpliv na vrstni red pri izbiri prejemnika imajo tudi posebne okoliščine (npr. otrok, kandidat za presaditev več organov hkrati) (36). Ko je organ na voljo, mora bolnik v bolnišnico priti v najkrajšem možnem času. Po operaciji, ki povprečno traja 6-8 ur, je bolnik za nekaj dni premeščen v Center za intenzivno terapijo. Zatem ga premestijo na bolniški oddelek v sobo za intenzivno nego in nato bolnik do odpusta iz bolnišnice leži v običajni bolniški sobi. Po odpustu iz bolnišnice bolniki obiskujejo ambulanto v prvem mesecu enkrat tedensko, drugi mesec na dva tedna in kasneje po dogovoru. Redno morajo kontrolirati tudi laboratorijske izvide in sicer prvi mesec dvakrat tedensko, drugi mesec enkrat tedensko in kasneje ena do dvakrat na mesec. Število pregledov in časovni okviri so približni, saj morajo bolniki v primeru težav preglede in laboratorijske preiskave kontrolirati bolj pogosto. Bolniki s presajenimi jetri imunosupresivno terapijo jemljejo praviloma doživeljsko. Nujno je njihovo sodelovanje s transplantacijsko ekipo in abstinenca od alkohola, mamil in cigaret (19). V Sloveniji pediatričnim bolnikom ne presajajo jeter, ampak jih pošljejo v tuje transplantacijske centre (2). Transplantacijska dejavnost temelji na podlagi Zakona o pridobivanju in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja (ZPPDČT), ki ga je sprejel Državni zbor RS na seji 15. julija 2015 (35).

3.3 IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV PO PRESADITVI JETER

Na KOGE UKC Ljubljana obstajajo trije protokoli imunosupresivnega zdravljenja bolnikov po presaditvi jeter v Sloveniji. To so standardni imunosupresivni protokol, protokol imunosupresivnega zdravljenja ob poslabšanju ledvične funkcije bolnikov po presaditvi jeter (oGF<60 ml/min) in uvajalno (indukcijsko) imunosupresivno zdravljenje, angl. »renal

sparing regimen« s protilimfocitnimi monoklonskimi protitelesi za zaščito ledvične funkcije pri bolnikih s preoperativno oGF<60 ml/min. Podrobnejši protokol zdravljenja je prikazan v Prilogi 6. Protokoli predstavljajo bolnišnično fazo imunosupresivnega zdravljenja neposredno po presaditvi, ko so bolniki še na kirurškem oddelku, ki je v okviru naše raziskave nismo mogli analizirati, saj do teh podatkov nismo imeli dostopa.

Bolniki so po presaditvi jeter in odpustu iz kirurškega oddelka ambulantno pregledani ali v primeru hujših težav hospitalizirani na KOGE UKC Ljubljana. V tej fazi smo lahko začeli spremljati zdravljenje bolnikov in ugotovili da so prejeli imunosupresivna zdravila, ki so prikazana v Preglednici I.

Preglednica I: Imunosupresivna zdravila, ki so jih bolniki prejeli v času ambulantnega zdravljenja po presaditvi jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009(37).

TERAPEVTSKA SKUPINA	UČINKOVINA	ZDRAVILO	ODMERJANJE	APLIKACIJA
Glukokortikoidi	metilprednizolon	MEDROL [®] tablete 4mg, 16mg, 32 mg	1x/dan	Per os
Zaviralci kalcinevrina	ciklosporin	SANDIMMUN NEORAL [®] kapsule 25mg, 50mg, 100mg	2x/dan zjutraj in zvečer	Per os
	takrolimus	PROGRAF [®] kapsule 0,5mg, 1mg, 5mg ADVAGRAF [®] kapsule s podaljšanim sproščanjem 0,5mg, 1mg, 3mg, 5mg	2x/dan zjutraj in zvečer 1x/dan zjutraj	Per os Per os
Antimetaboliti	azatioprin	IMURAN [®] tablete 50mg	1x/dan	Per os
	mikofenolna kislina	MYFORTIC [®] (v obliki Na- mikofenolata)* gastrorezistentna tableta 180mg, 360mg	2x/dan	Per os
	mofetilmikofenolat	MYFENAX [®] kapsule 250mg, tablete 500mg CELLCEPT [®] kapsule 250mg, tablete 500mg	2x/dan 2x/dan	Per os Per os

*Priporočen odmerek je 720mg 2x/dan (dnevni odmerek je 1440mg). Po vsebnosti mikofenolne kisline ta odmerek Na-mikofenolata ustreza 1g mofetilmikofenolata apliciranega 2x/dan (dnevni odmerek je 2g) (37).

3.4 TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ CIKLOSPORINA IN TAKROLIMUSA

Terapevtsko spremljanje koncentracij učinkovin je klinična praksa merjenja koncentracij nekaterih učinkovin v krvnem obtoku v določenih časovnih intervalih. Tako lahko vzdržujejo konstantno koncentracijo v bolnikovem krvnem obtoku in optimizirajo režim odmerjanja zdravil pri posameznem bolniku. Za veliko učinkovin spremljanje TDM ni potrebno, najpogosteje pa se uporablja za: učinkovine, ki imajo ozko terapevtsko okno; učinkovine, ki imajo bistveno spreminjajočo se farmakokinetiko; pri učinkovinah, katerih želene koncentracije je težko spremljati (38).

Preglednica II: Dnevni odmerki in zelene minimalne koncentracije ciklosporina in takrolimusa (15).

Učinkovina	Odmerek	Želena minimalna koncentracija v krvi, serumu (ng/ml)
CIKLOSPORIN	8±4 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih	0-3 mesece: 200-250 3-6 mesecev: 150-200 6-12 mesecev: 120-150 >12 mesecev: 80-120
TAKROLIMUS	0,1-0,3 mg/kg/dan v dveh deljenih odmerkih	0-6 mesecev: 7-10 >6 mesecev: 5-7

Pri bolnikih smo pregledovali $c_{ss \min}$ ciklosporina in takrolimusa in ga primerjali s pričakovanimi zelenimi $c_{ss \min}$ iz svetovne literature. Bolnikom so vzeli kri za laboratorijsko testiranje koncentracije ciklosporina oz. takrolimusa pred jutranjim odmerkom zdravila in tako določili $c_{ss \min}$ v serumu. Prvi mesec so jim kontrolirali koncentracije dvakrat na teden, nato drugi mesec enkrat na teden, nato ena do dvakrat mesečno in kasneje na približno tri mesece ali več do konca zdravljenja. V primeru, da izvidi TDM niso bili v mejah normale, so imeli bolniki dodatne preglede in laboratorijska testiranja. Skladnosti režima odmerjanja v primerjavi s podatki iz tabele nismo mogli ugotoviti, saj nismo imeli podatkov o bolnikovi telesni teži.

3.5 BOLNIKI IN RETROSPEKTIVNO ZBIRANJE PODATKOV

Na KOGE UKC v Ljubljani smo dobili seznam bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v UKC Ljubljana v obdobju od 1. januarja 2007 do 31. decembra 2009. To obdobje smo izbrali zato, da smo si pri bolnikih, ki so imeli presaditev jeter v tem obdobju, zagotovili najmanj 5 letni pregled za nazaj. Ti bolniki so se po presaditvi in/ali pred presaditvijo jeter zdravili na KOGE Ljubljana. Dobili smo dostop do ambulantne in bolnišnične zbirke podatkov (Hipokrat) KOGE UKC Ljubljana. Na seznamu, ki smo ga dobili, je bilo 48 bolnikov, ki smo jih označili z zaporednimi števkami (ID1- ID48). Pri pregledu smo ugotovili, da gre pri ID23 in ID40 za istega bolnika, zato smo bolnika ID23 izključili iz raziskave. Prav tako smo izključili bolnike ID24, ID31 in ID42, in sicer zaradi pomanjkljivih podatkov v podatkovni zbirki Hipokrat. Pri analizi zdravljenja z imunosupresivi smo morali dodatno izločiti še 4 bolnike, saj pri teh bolnikih nismo imeli podatkov o farmakološkem zdravljenju.

V retrospektivno raziskavo smo torej vključili 44 bolnikov. V Hipokratu smo pregledovali in zbirali naslednje podatke:

- Status bolnika (živ/mrtev; v primeru smrti smo zabeležili datum smrti bolnika)
- Spol
- Starost bolnika ob presaditvi jeter
- Vzrok za presaditev jeter oz. etiologija jetrne bolezni
- Zavrnitvena reakcija (da/ne(-))
- Retransplantacija (zabeležili smo datum retransplantacije v primeru, da je do le-te prišlo)
- Spremljajoče bolezni
- Imunosupresivna terapija po prvem ambulantnem pregledu po presaditvi jeter in pri vsakem naslednjem pregledu (le za 40 bolnikov)
- TDM ciklosporina in takrolimusa (le za 40 bolnikov)

Terapije, ki jo bolniki prejemajo takoj po presaditvi na kirurškem oddelku nismo mogli primerjati s pridobljenim osnovnim protokolom imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter KOGE UKC Ljubljana, saj do teh podatkov nismo imeli dostopa.

Klinične, biokemične in farmakološke anamnestične podatke smo upravljali z uporabo kliničnega raziskovalnega spletnega informacijskega sistema MAGIC. Ta sistem je varen in enostaven za uporabo preko spletnega vmesnika. Upravljanje s podatki je vključevalo tako

zbiranje podatkov (vnos, iskanje, spreminjanje, dodajanje podatkov) kot analizo podatkov. MAGIC vzdržujejo in razvijajo v okviru Inštituta za biostatistiko in medicinsko informatiko Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani (39). Za podrobno statistično obdelavo smo podatke izvozili in ustrezno uredili s programom MS Excel.

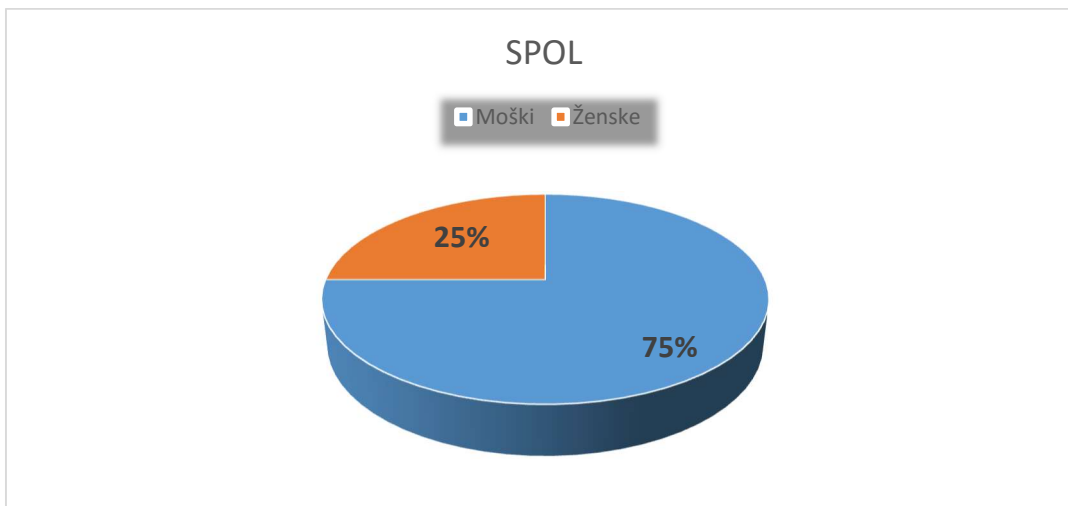
3.6 ANALIZA ZBRANIH PODATKOV

Podatke o bolnikih smo obdelali s statističnim računalniškim programom Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0. Podatke smo najprej predstavili v tabeli in vzorec opisali s pomočjo osnovnih metod opisne statistike. Preživetje bolnikov smo predstavili tudi s krivuljo preživetja. Metode testne statistike smo uporabili pri ugotavljanju vpliva različnih dejavnikov na petletno preživetje bolnikov. Odvisno od narave in števila spremenljivk smo se odločili za ustrezen statistični test. V prvi fazi smo uporabljali bivariatne statistične teste, ugotavljali smo vpliv spola (Fisherjev eksaktni test), starosti (Mann-Whitney U test), etiologije jetrne bolezni (Fisherjev eksaktni test), zavrnitvene reakcije (Fisherjev eksaktni test) in retransplantacije (Fisherjev eksaktni test) na petletno preživetje. Analizirali smo tudi vpliv kombinacije imunosupresivov na petletno preživetje (Fisherjev eksaktni test). Za izvedbo slednjega testa smo bolnike, ki so prejeli CNIs, razporedili v tri skupine: bolniki, ki so prejeli le ciklosporin (skupina A), bolniki, ki so prejeli le takrolimus (skupina B), bolniki, ki so med zdravljenjem prejeli tako ciklosporin kot tudi takrolimus, vendar ne istočasno (skupina AB). Nazadnje smo s pomočjo Coxove regresijske analize ugotavljali še sočasne vplive več dejavnikov na petletno preživetje bolnikov. Za mejo statistične pomembnosti smo vzeli vrednost $p < 0,05$.

4. REZULTATI IN DISKUSIJA

4.1 SPLOŠNI PODATKI O BOLNIKIH IN VZROKI ZA PRESADITEV JETER

4.1.1 SPOL



Slika 2: Delež moških in žensk s presajenimi jetri v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

Med 44 bolniki, ki so imeli presajena jetra v Sloveniji v obdobju 2007 do 2009, je več moških (33/44) kot žensk (11/44).

Preglednica III: Petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, glede na spol transplantiranca

Spol	Petletno preživetje
Moški (n=33)	66,7% (22/33)
Ženski (n=11)	63,6% (7/11)

n=število bolnikov

Iz Preglednice III je razvidno, da je petletno preživetje pri moških primerljivo s petletnim preživetjem pri ženskah. Sklepamo lahko, da spol na petletno preživetje po presaditvi jeter verjetno ne vpliva pomembno, kar smo tudi statistično potrdili ($p=1,000$).

V študiji na Univerzi v Pittsburghu na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998 in so jih spremljali do marca 2000, so ugotovili, da je bilo petletno preživetje pri ženskah večje (71%) v primerjavi s petletnim preživetjem moških po presaditvi jeter (64%) (10). Podobno so ugotovili v retrospektivni analizi 313 bolnikov, ki

so imeli presaditev jeter v Nemčiji, kjer je bilo petletno preživetje žensk 87,4% moških pa 78,1% (40). V Veliki Britaniji, kjer so v raziskavo vključili 3600 bolnikov, ki so preživeli vsaj prvih šest mesecev po presaditvi, so ugotovili, da je pričakovana življenjska doba žensk po presaditvi jeter daljša in sicer 26,8 let z intervalom zaupanja (22,3-32,3) let, pri moških pa je pričakovana življenjska doba po presaditvi jeter 18,3 let z intervalom zaupanja (15,6-21,5) let (41). Naši rezultati so tako v nasprotju z drugimi doslej dostopnimi rezultati v zvezi s petletnim preživetjem po presaditvi jeter glede na spol transplantiranca.

4.1.2 STAROST OB PRESADITVI JETER

Povprečna starost bolnikov ob presaditvi jeter je bila na našem vzorcu ($48,6 \pm 13,5$) let z razponom (18,8-67,9) let. Povprečna starost moških ob presaditvi je bila ($48,3 \pm 13,6$) let, povprečna starost žensk ob presaditvi jeter pa je bila ($50,2 \pm 12,5$) let.

Preglednica IV: Povprečna starost bolnikov, ki so umrli in bolnikov, ki so preživeli pet let po presaditvi jeter v Sloveniji.

Petletno preživetje	Povprečna starost \pm standardni odklon ob presaditvi [let]	Mediana (kvartilni razmik) [let]
Umrli (n=15)	$54,0 \pm 11,0$	55,2 (48,7-60,3)
Preživeli (n=29)	$45,8 \pm 14,1$	47,4 (35,3-57,1)

n=število bolnikov

Na podlagi rezultatov iz Preglednice IV lahko sklepamo, da starost ob presaditvi jeter verjetno vpliva na petletno preživetje bolnikov, saj so bili bolniki, ki so preživeli pet let po presaditvi jeter povprečno nekoliko mlajši ob presaditvi jeter v primerjavi z bolniki, ki so v petih letih po presaditvi jeter umrli. Statistično z Mann-Whitney U testom tega nismo potrdili. Lahko rečemo, da je bil vpliv povprečne starosti ob presaditvi jeter na petletno preživetje na meji statistične pomembnosti ($z=1,894$; $p=0,058$).

Za lažjo primerjavo rezultatov z že obstoječimi ugotovitvami v svetovni literaturi smo bolnike ob presaditvi jeter razdelili še v dve starostni skupini (Preglednica V). V prvo skupino smo uvrstili bolnike, ki so bili ob presaditvi jeter mlajši od 60 let (34 ali 77,3% bolnikov), v drugo skupino pa bolnike, ki so ob presaditvi jeter bili stari 60 let ali več (10 ali 22,7 % bolnikov). Petletno preživetje bolnikov iz prve skupine je bilo nekoliko večje v primerjavi s petletnim preživetjem bolnikov iz druge skupine. Med starostnima skupinama pa se ni pokazala statistično pomembna razlika ($p=0,271$).

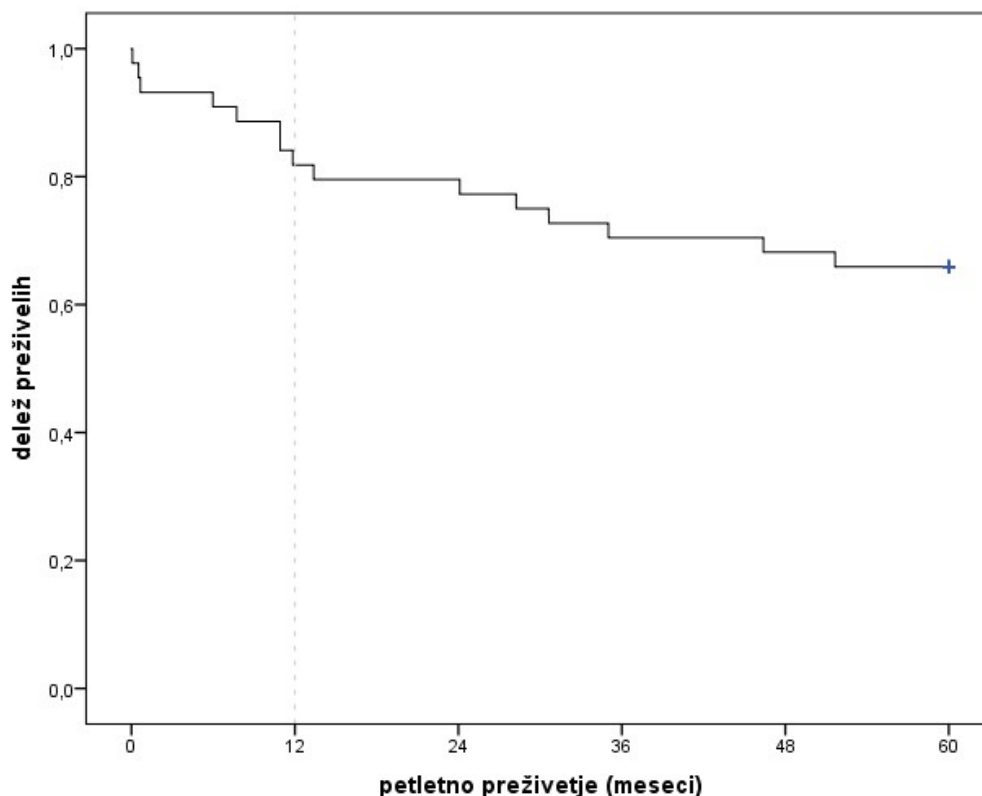
Preglednica V: Petletno preživetje bolnikov glede na starostno skupino ob presaditvi jeter.

Starost ob presaditvi	Petletno preživetje
do 60 let (n=34)	70,6% (24/34)
60 let ali več (n=10)	50,0% (5/10)

n=število bolnikov

Rezultate lahko primerjamo z rezultati, ki so jih dobili v študiji na Univerzi v Pittsburghu na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998, in so jih spremljali do marca 2000. Bolnike razdelili v štiri starostne skupine. V starostno skupino 3 so uvrstili bolnike, ki so bili ob presaditvi jeter stari med 19 do 60 let, v skupino 4 pa bolnike, ki so ob presaditvi jeter bili starejši od 60 let. Ugotovili so, da je bilo petletno preživetje boljše v mlajši starostni skupini in sicer 67%, v primerjavi s skupino 4, kjer je bilo petletno preživetje bolnikov 61% (10). O manjšem preživetju starejših bolnikov (>65 let) v primerjavi z ostalimi poroča tudi članek, ki povzema rezultate iz treh študij v Ameriki in Evropi na več kot 8000 bolnikih. Vzroki za večjo umrljivost in obolevnost pri starejši skupini bolnikov so najverjetneje večja pojavnost rakavih obolenj in bolezni srca in žilja. Ugotavljajo, da leta ne igrajo pomembne vloge pri metabolizmu in izločanju CNI, zato prilagoditev odmerkov teh učinkovin glede na starost ni učinkovita. Kljub temu je pomembno, da jim prilagodijo imunosupresivno terapijo glede na povečano tveganje za bolezni srca in žilja ter razvoj raka (28). Ker se je enoletno in petletno preživetje bolnikov, ki so ob presaditvi jeter bili stari med 60 in 65 let, v primerjavi z mlajšimi bolniki izkazalo za slabše, je veliko centrov sprejelo starostno mejo za presaditev jeter 70 let (3). Rezultati na našem vzorcu se tako v tem segmentu skladajo z rezultati drugih svetovnih člankov. Tudi v študiji v Veliki Britaniji, kjer so naredili analizo 3600 bolnikov, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 1985 in decembrom 2003 in so preživeli vsaj šest mesecev po presaditvi jeter, so bolnike razdelili v več starostnih skupin in ugotovili, da je pričakovana življenjska doba po presaditvah jeter daljša pri mlajših bolnikih, vendar mlajši bolniki izgubijo več let življenja. To je najverjetneje zaradi posledic imunosupresivne terapije (povečano tveganja za okužbe in razvoj raka), ki niso tako povezane z leti bolnikov, temveč z dolžino trajanja bolnikove imunosupresivne terapije (41).

4.1.3 PREŽIVETJE



Slika 3: Krivulja preživetja bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

Iz krivulje na Sliki 3 vidimo, da je bilo umiranje bolnikov najbolj izrazito v prvem letu po presaditvi jeter. V petih letih po presaditvi je umrlo 15 bolnikov, med njimi osem v prvem letu po presaditvi. Vseh osem bolnikov je bilo moškega spola. Enoletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter je znašalo 81,8% (36/44), petletno preživetje bolnikov po presaditvi pa 65,9% (29/44).

Preglednica VI: Enoletno in petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 2006 in decembrom 2013 v primerjavi z našimi bolniki, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 2007 in decembrom 2009 (8).

Preživetje	HIAE [%]	KOGE UKC Lj [%]
Enoletno	82,4	81,8
Petletno	74,3	65,9

Legenda: HIAE: bolnišnica Israelita Albert Einstein; KOGE UKC Lj: Klinični oddelek za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Iz Preglednice VI vidimo, da so rezultati naše raziskave glede enoletnega in petletnega preživetja bolnikov po presaditvi jeter skladni z rezultati študije v Braziliji, kjer so analizirali 748 bolnikov v bolnišnici Israelita Albert Einstein, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 2006 in decembrom 2013.

Na Univerzi v Pittsburghu so izvedli raziskavo na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998 in so jih spremljali do marca 2000. Ugotovili so, da je bilo enoletno preživetje teh bolnikov 79% in petletno preživetje 67%. Polovica bolnikov, ki so umrli, je umrla v prvem letu po presaditvi organov (10). Ta rezultat je primerljiv z rezultatom našega raziskovalnega vzorca, ko je od 15 bolnikov, ki so umrli, v prvem letu po presaditvi umrlo osem bolnikov. Najbolj pogost vzrok smrti pri bolnikih z Univerze v Pittsburghu je bila okužba, kateri so po pogostosti sledila ponovitve ali novo nastalo rakavo obolenje ter smrt zaradi kardiovaskularnih in respiratornih zapletov. Smrt je bila pogosto povezana s starostjo povezanimi zapleti (10). Vzrokov smrti za večino naših bolnikov pa iz razpoložljive dokumentacije o bolnikih nismo mogli razbrati. Drugi podatki iz svetovne literature poročajo, da se je preživetje v zadnjih treh desetletjih bistveno izboljšalo, in da je po ortopični presaditvi jeter enoletno in petletno preživetje bolnikov 83% in 75% (27).

Do večine smrti in retransplantacij pride hitro po presaditvi jeter. Vzroki se razlikujejo glede na čas, ki je minil od presaditve jeter. Okužba in primarno nedelovanje presadka prevladujeta v zgodnjem obdobju po presaditvi jeter ter skupaj s perioperativnimi dejavniki predstavljajo skoraj 60% smrti v prvem letu po presaditvi jeter. Po začetnem obdobju pa poleg ponovitve bolezni kot so hepatitis zaradi virusa hepatitisa C (HCV) in avtoimune bolezni prevladujejo na novo nastala rakava obolenja ter bolezni srca in ožilja (9).

4.1.4 VZROKI ZA PRESADITEV JETER

Na Sliki 4 je predstavljeno število in delež bolnikov glede na vzrok za presaditev jeter. Največ bolnikov je imelo presaditev jeter zaradi alkoholne ciroze jeter in sicer kar 47,7% (21/44) vseh bolnikov. Bolnikov z izolirano alkoholno cirozo jeter je bilo 34,1% (15/44), 11,4% (5/44) je imelo kombinacijo alkoholne ciroze s HCC in 2,3% oz. en bolnik je imel alkoholno jetrno cirozo v kombinaciji s hepatitisom C. Bolniki z alkoholno jetrno cirozo imajo več možnosti za sočasno okužbo s HBV in HCV in so tudi bolj nagnjeni k razvitju HCC (3). Mehanizmi, ki prispevajo k pojavu HCC pri bolnikih z alkoholno jetrno cirozo so povezani s tvorbo acetaldehida, karcinogena z mutagenimi značilnostmi, ter z imunosupresivnim učinkom alkohola (42, 43). Pretirano pitje alkohola povzroči približno

2,5 milijona smrti na leto in je razlog za skoraj 4% umrljivost v svetu. Alkohol je povezan s skoraj šestdesetimi boleznimi in je tretji vodilni dejavnik tveganja za bolezni in invalidnost po svetu. Alkoholna jetrna bolezen je glavni vzrok ciroze jeter v zahodnih državah in predstavlja eno tretjino umrljivosti, povezane z jetrno cirozo (43). Za razliko od rezultatov naše raziskave v kateri se je na vzorcu slovenskih bolnikov alkoholna jetrna ciroza pokazala za najpogostejši vzrok za presaditev jeter, je ta vzrok za presaditev jeter v ZDA in Zahodni Evropi drugi najpogostejši (40% presaditev zaradi alkoholne jetrne ciroze v Evropi in 20% v ZDA) (42, 43).

Drugi najpogostejši vzrok za presaditev jeter v naši študiji je bila holestatska bolezen, ki jo razdelimo na primarno biliarno cirozo (PBC), in je bila vzrok za presaditev jeter pri štirih bolnikih (od tega je pri enem bolniku bila v kombinaciji s HCC), ter na primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), ki je bil vzrok za presaditev prav tako pri štirih bolnikih.

V Evropi predstavlja holestatska bolezen 10% indikacij za presaditev jeter in je danes manj pogosta indikacija za presaditev jeter kot nekoč (44).

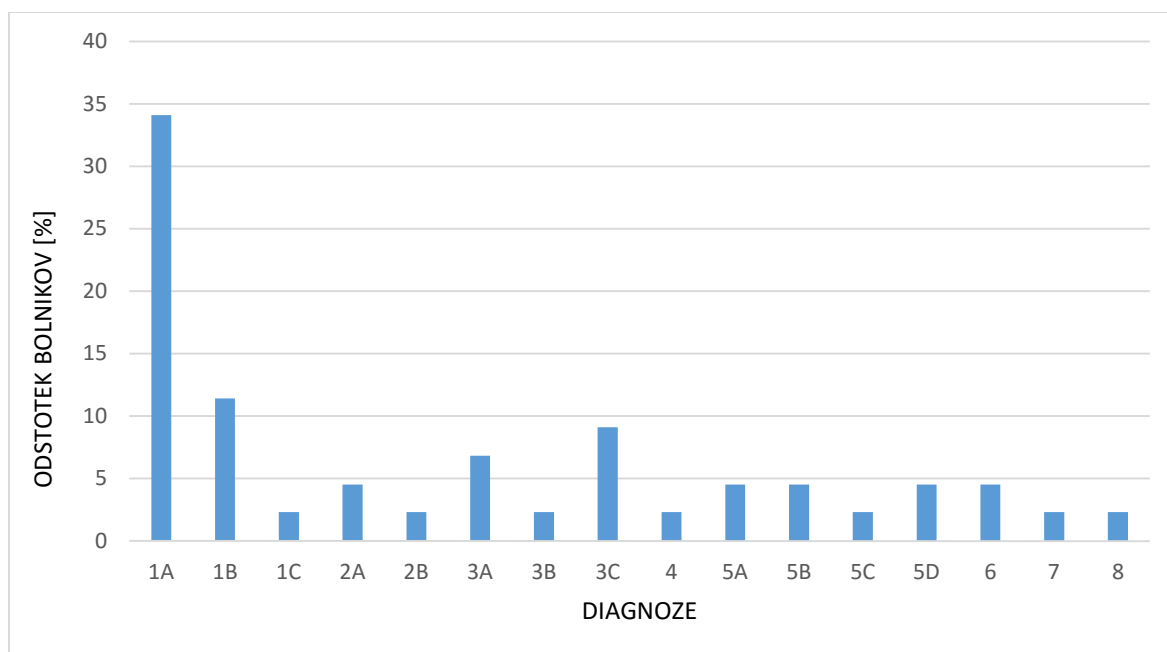
Sedem bolnikov v naši študiji je imelo presaditev jeter zaradi hepatitisa. Pri dveh bolnikih je šlo za HCV. Na osnovi retrospektivnih podatkov smo lahko ugotovili, da se je pri obeh bolnikih bolezen ponovila. En bolnik je umrl, drugi je preživel najmanj pet let. Hepatitis B (pri enem v kombinaciji s HCC) je bil vzrok za presaditev jeter pri dveh bolnikih. Pri enem bolniku je bil vzrok za presaditev jeter avtoimuni hepatitis, pri dveh bolnikih pa je prišlo do akutne jetrne odpovedi zaradi hepatitisa, katerega etiologije niso mogli opredeliti.

Ciroza jeter zaradi HCV je vodilni vzrok za presaditev jeter v svetu in najpogostejša indikacija za presaditev jeter v ZDA in Evropi. Ponovitev hepatitisa C pri bolnikih po presaditvi jeter in zapleti so glavni vzrok za obolevnost in umrljivost teh bolnikov. Do ponovitve bolezni pride pri skoraj vseh bolnikih s presajenimi jetri, če je virusna obremenitev zaznavna v času presaditve (27). Pomembno je poznavanje virusne obremenitve in genotipa, ki je prisoten pred presaditvijo jeter, za kasnejše boljše napovedovanje prognoze po presaditvi jeter. Bolniki, ki imajo dekompenzirano kronično jetrno bolezen zaradi HCV, se ne odzivajo na terapijo z interferonom, ter bolniki, ki imajo visoko virusno obremenitev, imajo večje možnosti za ponovitev bolezni v presadku (3).

Tudi kronična jetrna bolezen zaradi HBV spada med pogoste vzroke za presaditev jeter in je bila prej prav tako povezana z visoko prevalenco ponovitve okužbe v presadku. Z uporabo

imunoglobulinov hepatitisa B in zdravljenja s peroralnimi antimetaboliti je ponovna okužba presadka z virusom in ponovitev hepatitisa B redka (3).

Drugi vzroki za presaditev jeter, ki so bili pri našem vzorcu manj pogosti so Wilsonova bolezen (dva bolnika), sindrom Budd Chiari (en bolnik), hemangioendoteliomi jeter (en bolnik) in hipoplazija žolčnih vodov (en bolnik). Pri treh bolnikih smo iz obstoječih podatkov razbrali, da je bila vzrok za presaditev jeter jetrna ciroza, a etiologija ni bila opredeljena; eden izmed bolnikov je imel pridružen HCC.



Slika 4: Vzroki za presaditev jeter bolnikom v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

Legenda: **1A** – Alkoholna ciroza jeter, **1B** – Alkoholna ciroza jeter + hepatocelularni karcinom, **1C** – Alkoholna ciroza jeter + hepatitis C, **2A** – Neopredeljena ciroza jeter, **2B** – Neopredeljena ciroza jeter + hepatocelularni karcinom, **3A** – Primarna biliarna ciroza jeter (PBC), **3B** – Primarna biliarna ciroza + hepatocelularni karcinom, **3C** – Primarni sklerozirajoči holangitis (PSC), **4** – Hemangioendoteliomi jeter, **5A** – Hepatitis B, **5B** – Hepatitis C, **5C** – Avtoimuni hepatitis, **5D** – Akutna odpoved zaradi neopredeljenega hepatitisa, **6** – Wilsonova bolezen, **7** – Prirojena hipoplazija žolčevodov, **8** – Sindrom Budd Chiari

Glede na Evropski register presaditve, ki zajema več sto tisoč bolnikov, ki so imeli presaditev jeter med leti 1988 in 2013, je najpogostejša indikacija za presaditev jeter ciroza jeter (57%). Najpogostejši vzrok ciroze jeter so virusne okužbe (39%), alkoholizem (33%), PBC (9%), neopredeljena ciroza (8%), virusna okužba v kombinaciji z alkoholno jetrno

cirozo (4%), avtoimuni vzroki (4%), ostalo (2%) in sekundarna biliarna ciroza (1%). 16% vseh indikacij za presaditev jeter predstavlja rak, 10% holestatska bolezen, 7% akutne jetrne odpovedi, 6% metabolične bolezni jeter in 4% ostalo (sindrom Budd Chiari, parazitske bolezni, benigni tumorji jeter, policistične bolezni in drugo). Po podatkih v registru je rak v preteklosti predstavljal skoraj polovico vseh indikacij za presaditev jeter, trenutno pa predstavlja približno 15%. Tudi presaditev jeter zaradi PBC je sedaj manj pogosta kot nekoč, za razliko od alkoholne jetrne ciroze in ciroze zaradi HCV, ki sta tako v Evropi kot tudi v ZDA vedno bolj pogosti indikaciji za presaditev jeter (44).

Preglednica VII: Petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, glede na etiologijo jetrne bolezni ter statistični testi, s katerimi smo potrdili ali zavrnilo statistično pomemben vpliv etiologije jetrne bolezni na petletno preživetje.

ETIOLOGIJA JETRNE BOLEZNI	PETLETNO PREŽIVETJE	STATISTIČNI TEST, p-VREDNOST
ALKOHOLNA JETRNA BOLEZEN	61,9% (13/21)	Fisher exact; p=0,752
HOLESTATSKA BOLEZEN	62,5% (5/8)	Fisher exact, p=1,000
HEPATITIS	85,7% (6/7)	Fisher exact, p=0,393
DRUGO*	62,5% (5/8)	Fisher exact, p=1,000

*Drugo: manj pogosti vzroki za presaditev jeter v Sloveniji (Wilsonova bolezen, sindrom Budd Chiari, hemangioendoteliomi jeter, hipoplazija žolčnih vodov, kriptogena jetrna ciroza)

Iz rezultatov v Preglednici VII lahko vidimo, da je bilo najboljše petletno preživetje pri bolnikih, pri katerih je bil vzrok za presaditev jeter hepatitis. Pri ostalih indikacijah je bilo petletno preživetje bolnikov med seboj primerljivo. Glede na statistično analizo vzrokov za presaditev jeter in petletnega preživetja za nobeno indikacijo ne moremo reči, da statistično pomembno vpliva na preživetje.

Iz Preglednice VIII lahko vidimo, da so v študiji Univerze v Pittsburghu na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998, ugotovili, da so bile bistvene razlike v petletnem preživetju ali več med bolniki, ki so imeli presaditev jeter zaradi alkoholne jetrne ciroze in bolniki z avtoimuno jetrno boleznijo (bolniki s PBC, PSC in avtoimunim hepatitisom), ki so bili približno enakih let. Tveganje za smrt po petih letih ali več je 2,3-krat večje pri bolnikih, ki so imeli presaditev jeter zaradi alkoholne jetrne ciroze. Podobne, vendar ne statistično značilne razlike so se po petih letih pokazale tudi pri bolnikih

s hepatitisom C. Splošno preživetje bolnikov, ki so imeli alkoholno jetrno cirozo, se ni bistveno razlikovalo od preživetja bolnikov, ki so imeli presaditev jeter zaradi druge indikacije. Razlika je bila med kratkoročnim preživetjem po presaditvi jeter v primerjavi z dolgoročnim preživetjem. Kratkoročno preživetje bolnikov z alkoholno jetrno cirozo (0-5 let po presaditvi jeter) je bilo boljše v primerjavi z ostalimi indikacijami za presaditev jeter, po petih letih pa je bilo preživetje bolnikov z alkoholno jetrno cirozo bistveno slabše v primerjavi z ostalimi bolniki. Večina kasnejših smrti je bila povezana z *de novo* nastalimi rakavimi obolenji, srčnoplučnimi in cerebrovaskularnimi dogodki (10).

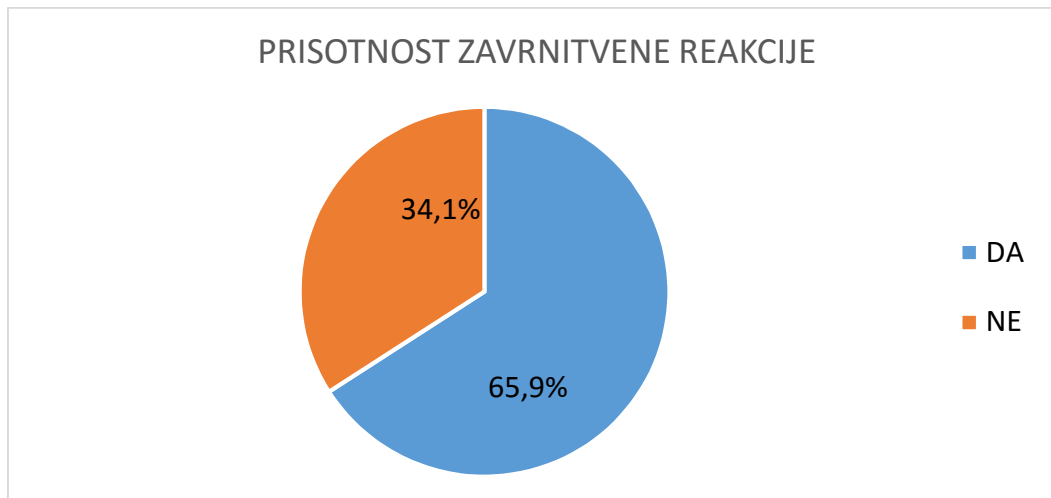
V številnih študijah s kratkoročnim spremljanjem bolnikov po presaditvi jeter so poročali, da okužba s HCV po presaditvi jeter ne vpliva značilno na petletno preživetje teh bolnikov. Pri večini bolnikov se razvije v kronični hepatitis C in pri nekaterih bolnikih tudi v cirozo. Dolgoročno preživetje takih bolnikov je lahko manjše zaradi ponovitve okužbe s HCV (10).

Preglednica VIII: Petletno in 12-letno preživetje bolnikov po presaditvi jeter zaradi različnih indikacij. Podatki so iz članka, ki ga je objavila Univerza v Pittsburghu, kjer so delali raziskavo na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998 in so jih spremljali do marca 2000 (10).

INDIKACIJA ZA PRESADITEV JETER	PETLETNO PREŽIVETJE	12-LETNO PREŽIVETJE
Alkoholna jetrna ciroza	64,4%	32,1%
Hepatitis C	67,8%	47,2%
Malignost	31,8%	21,9%
Primarna biliarna ciroza + Primarni sklerozirajoči holangitits + Avtoimuni hepatitis	73,6%	54,8%
Hepatitis B	59,2%	39,5%
Presnovne bolezni	72,9%	61,5%
Biliarna atrezija	68,9%	65,2%
Akutna odpoved jeter	53,4%	49,3%
Drugo	62,9%	45,7%

4.2 ZAVRNITVENA REAKCIJA IN RETRANSPLANTACIJA

4.2.1 ZAVRNITVENA REAKCIJA



Slika 5: Prisotnost zavrnitvene reakcije pri bolnikih s presajenimi jetri v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

Od vseh bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, je pri skoraj dveh tretjinah bolnikov (29/44) prišlo do zavrnitvene reakcije. Povprečen čas po katerem je prišlo do zavrnitvene reakcije pri bolnikih, je bil (180,1±166,2) dni (približno 6 mesecev). Pri večini bolnikov je prišlo do ACR, ki se je pri dveh bolnikih razvila v kronično zavrnitveno reakcijo, en bolnik pa je imel le kronično zavrnitveno reakcijo.

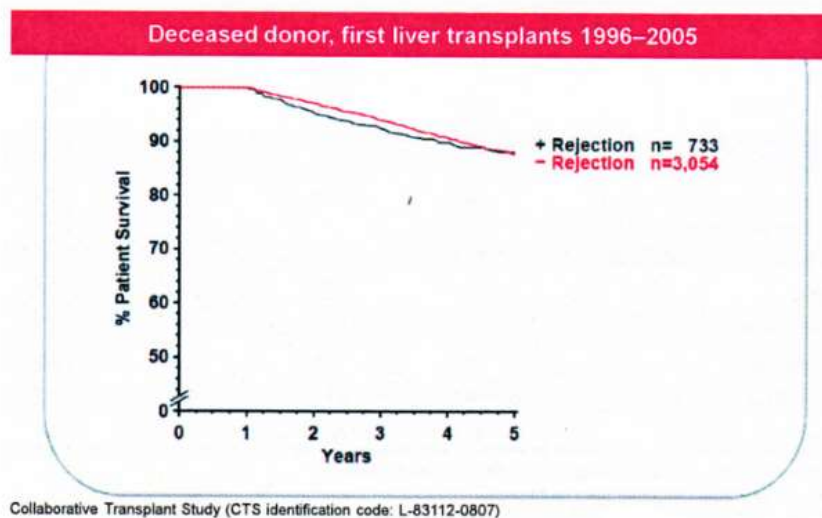
Preglednica IX: Vpliv zavrnitvene reakcije na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

ZAVRNITVENA REAKCIJA	PETLETNO PREŽIVETJE
NE (n=15)	46,7% (7/15)
DA (n=29)	75,9% (22/29)

n:število

Na osnovi rezultatov, ki jih vidimo v Preglednici IX, bi lahko sklepali, da zavrnitvena reakcija pozitivno vpliva na petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter, vendar vpliv le-te ni statistično pomemben ($p=0,092$). Tudi zaradi majhnega vzorca ne moremo trditi, da zavrnitvena reakcija pozitivno vpliva na preživetje, še posebej zato, ker rezultati mednarodne študije spremljanja bolnikov po presaditvi jeter kažejo, da epizode akutne zavrnitve ne vplivajo na preživetje jetrnih transplantirancev (Slika 6). Sklepa se, da uspešno pozdravljena zavrnitev inducira nastanek imunotolerance do tujega organa (45).

Rejection treatment during first year



M Hafner. Immunosuppressive regimens
2014

1

Slika 6: Graf preživetja bolnikov pri katerih je prišlo do zavrnitvene reakcije v primerjavi s preživetjem bolnikov, ki niso imeli zavrnitvene reakcije (45).

Akutna zavrnitvena reakcija je bila najpogostejši vzrok za izgubo presadka in najpogostejša indikacija za retransplantacijo (46). Klinično pomembna zavrnitvena reakcija se pojavi v 10-40%, v večini primerov v prvem mesecu po presaditvi jeter (18). S pojavom zelo učinkovitih immunosupresivnih zdravil, se je stopnja ACR zmanjšala, vendar pri več kot 25% bolnikov, še vedno po presaditvi jeter povzroča težave (27). Z izboljšavami na področju immunosupresivnega zdravljenja se je zmanjšala tudi prevalenca kronične zavrnitvene reakcije in se trenutno pojavi v manj kot 2% primerov nedelujočih presadkov (18). Jetra so relativno imunoprotektivni organ, zato je pri bolnikih s presajenimi jetri manj zavrnitev v primerjavi s presaditvami drugih organov. Tudi immunosupresivna terapija je pri teh bolnikih manj agresivna kot pri bolnikih, ki so imeli presaditev kakšnega drugega organa (15).

4.2.2 RETRANSPLANTACIJA

Kot vidimo v Preglednici X je do ponovne presaditve jeter oz. retransplantacije prišlo pri 13,6% bolnikov (6/44). Od teh šestih bolnikov je do retransplantacije prišlo pri eni ženski, pri kateri je bil vzrok za presaditev jeter Wilsonova bolezen. Umrla je dva dni po retransplantaciji. Do retransplantacije je prišlo pri petih moških. Pri dveh moških je bil vzrok za presaditev jeter alkoholna jetrna ciroza, pri enem od njiju v kombinaciji s HCC. Pri

slednjem je do retransplantacije prišlo šele po približno treh letih in pol in je preživel pet let. Pri moškem, ki so mu presadili jetra zaradi alkoholne jetrne ciroze pa so ponovno presaditev morali izvesti po približno 11 mesecih in je po nekaj mesecih umrl. Pri dveh moških je bil vzrok za presaditev jeter PSC. Pri enem je do retransplantacije prišlo po približno dveh letih in je preživel pet let, pri drugem pa po treh mesecih in je po nekaj mesecih po retransplnataciji umrl. En moški je imel presaditev jeter zaradi akutne jetrne odpovedi zaradi neopredeljenega hepatitisa. Ponovno presaditev jeter je imel po približno 10 mesecih in je preživel pet let.

Preglednica X: Bolniki z retransplantacijo jeter v Sloveniji, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

BOLNIK	SPOL	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ČAS OD PRESADITVE DO RETRANSPLANTACIJE
ID8	Ž	umrl	Wilsonova bolezen	~ 4 leta
ID14	M	živ	Akutna odpoved jeter zaradi neopredeljenega hepatitisa	~ 10 mesecev
ID21	M	živ	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	~ 3 in pol leta
ID22	M	umrl	PSC	~ 3 mesece
ID40	M	živ	PSC	~ 2 leti
ID41	M	umrl	Alkoholna jetrna ciroza	~ 11 mesecev

Legenda: Ž: ženski, M: moški; ID: identifikacijska številka bolnika

Od vseh bolnikov z retransplantacijo jeter so trije umrli in trije preživeli najmanj pet let.

Preglednica XI: Vpliv retransplantacije jeter na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

RETRANSPLANTACIJA	Petletno preživetje
NE (n=38)	68,4% (26/38)
DA (n=6)	50,0% (3/6)

n: število

Iz podatkov iz Preglednice XI lahko sklepamo, da retransplantacija nakazuje negativen vpliv na petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter. Pri bolnikih, ki niso imeli retransplantacije, je bilo namreč petletno preživetje boljše v primerjavi s petletnim preživetjem bolnikov, pri katerih je do retransplantacije prišlo. Bivariatna primerjava

retransplantacije in petletnega preživetja s Fisherjevim eksaktnim testom pa ni pokazala statistično značilnega vpliva retransplantacije na petletno preživetje ($p=0,394$).

Eno ali petletno preživetje presadka lahko definiramo kot presadke bolnikov, ki so preživeli eno ali pet let in pri katerih v tem obdobju ni prišlo do retransplantacije. V enem letu je umrlo 8 (18,2%) bolnikov, dva izmed teh bolnikov sta imela retransplantacijo. En bolnik, ki je imel retransplantacijo v enem letu po presaditvi, je preživel pet let, ampak upoštevamo, da je pri njem prišlo do smrti presadka v enem letu. Tako lahko rečemo, da je do smrti presadka v enem letu prišlo pri devetih bolnikih, kar pomeni, da je bilo enoletno preživetje presadkov 79,5% (35/44). V petih letih je umrlo 15 (34,1%) bolnikov, od tega so trije bolniki imeli retransplantacijo. Trije bolniki, ki so imeli retransplantacijo pa so preživeli pet let. Do smrti presadka v petih letih je torej prišlo pri 18 (40,9%) bolnikih, kar pomeni, da je petletno preživetje presadkov 59,1% (26/44).

Rezultati naše študije nakazujejo skladnost z rezultati raziskave Univerze v Pittsburghu na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998 in so jih spremljali do marca 2000. V navedeni študiji so ugotovili, da je preživetje bolnikov, ki so imeli retransplantacijo (32%) statistično značilno slabše v primerjavi z bolniki, pri katerih do retransplantacije ni prišlo (52%). Ugotovili so, da je bilo enoletno in petletno preživetje presadkov 70% in 59% (10).

Preglednica XII: Enoletno in petletno preživetje presadkov jeter, ki so bili presajeni v bolnišnici HIAE v Braziliji med januarjem 2006 in decembrom 2013 v primerjavi z našimi presadki jeter, ki so bili presajeni v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

Preživetje	HIAE [%]	KOGE UKC Lj [%]
Enoletno	74,8	79,5
Petletno	63,4	59,1

Legenda: HIAE: Bolnišnica Israelita Albert Einstein; KOGE UKC Lj: Klinični oddelek za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Iz Preglednice XII vidimo, da so rezultati enoletnega in petletnega preživetja presadkov iz naše študije so primerljivi z enoletnim in petletnim preživetjem presadkov v Braziliji, kjer so analizirali 858 bolnikov v bolnišnici Israelita Albert Einstein, ki so imeli presaditev jeter med januarjem 2006 in decembrom 2013. Statistične značilnosti zaradi majhnosti našega vzorca bolnikov ne moremo potrditi.

4.3 IMUNOSUPRESIVNO ZDRAVLJENJE

4.3.1 PRINCIPI IMUNOSUPRESIVNE TERAPIJE

Podatki, ki smo jih imeli na voljo, zajemajo le zdravljenje bolnikov po presaditvi jeter od njihovega prvega ambulantnega pregleda oz. hospitalizacije na KOGE UKC Ljubljana in nadaljnje zdravljenje. Prvi ambulantni pregled so imeli bolniki po približno enem mesecu po presaditvi, predhodno pa v primeru težav. Ob pregledu bolnika so v elektronski karton vneseni zapisi, ki vsebujejo tudi podatke o farmakološkem zdravljenju. Pri nekaterih bolnikih smo imeli v teh zapisih podano tudi terapijo, ki so jo bolniki prejeli ob odpustu iz bolnišnice po presaditvi jeter in posebnosti oz. pooperativne težave, ki so jih pri bolnikih reševali na kirurškem oddelku (do več podatkov o dogajanju na kirurškem oddelku nismo imeli dostopa). Pri ostalih bolnikih pa so bili v zapisih le podatki o prvem ambulantom obisku na KOGE UKC Ljubljana in vsi nadaljnji. Pri štirih bolnikih predpisane imunosupresivne terapije nismo mogli ugotoviti, saj so umrli kmalu po operaciji oz. presaditvi jeter in v zapisih v elektronskih kartonih nismo našli nobenih informacij o zdravljenju teh bolnikov po presaditvi. Pridobljene podatke o imunosupresivnem zdravljenju smo predstavili v Prilogi 7.

Vsem bolnikom je po odpustu iz bolnišnice predpisana imunosupresivna terapija s kortikosteroidom metiprednizolonom (Medrol®), ki jim ga postopoma z zmanjševanjem odmerkov ukinjajo iz terapije.

Po presaditvi jeter je bilo 82,5% (33/40) bolnikov med zdravljenjem na terapiji s CNI ciklosporinom (Sandimmun neoral®). Vsem bolnikom je bil ciklosporin predpisan na začetku imunosupresivnega zdravljenja.

72,7% (24/33) bolnikom, ki so začeli imunosupresivno terapijo s ciklosporinom, so ciklosporin kasneje zamenjali za takrolimus. Pri enem od teh bolnikov so zaradi neželenih učinkov takrolimusa ponovno predpisali ciklosporin. Kako se je bolnik odzval na ponovno uvedbo ciklosporina, nismo mogli ustrezno ovrednotiti, saj je bolnik kmalu po tem umrl. Vzroka za smrt nismo poznali.

Po presaditvi jeter je 77,5% (31/40) bolnikov prejelo CNI takrolimus (Prograf®), in sicer ga je sedem bolnikov prejelo že od samega začetka imunosupresivnega zdravljenja, ostalim 24 bolnikom pa so ga uvedli kasneje kot zamenjavo za ciklosporin. Zdravilo

Prograf[®] so 32,3% (10/31) bolnikom zamenjali za Advagraf[®], ki prav tako vsebuje učinkovino takrolimus, vendar gre pri tem zdravlilu za obliko s podaljšanim sproščanjem.

Poleg že omenjene terapije s kortikosteroidom (metilprednizolonom) in CNI (ciklosporin ali takrolimus), ki so jo prejeli vsi bolniki, je 45% (18/40) bolnikov na začetku imunosupresivnega zdravljenja prejelo tudi antimetabolit azatioprin (Imuran[®]).

Med imunosupresivnim zdravljenjem je 47,5% (19/40) bolnikov prejelo tudi MMF (CellCept[®], Myfenax[®], Myfortic[®]). Mofetilmikofenolat so bolnikom uvedli kot zamenjavo za azatioprin, pri prilagajanju imunosupresivne terapije s ciklosporinom oz. takrolimusom, zaradi poslabšanja ledvične funkcije in/ali ob pojavu zavrnitvene reakcije. Pri večini bolnikov 57,9% (11/19) so MMF uvedli po protokolu zdravljenja zavrnitvene reakcije. Pri treh bolnikih nismo ugotovili vzroka predpisanega MMF, pri petih bolnikih pa so imunosupresivno zdravljenje prilagodili z zmanjšanjem odmerkov CNI in sočasno uvedbo MMF zaradi ledvičnega popuščanja.

Na terapiji s kombinacijo ciklosporina, metilprednizolona in v nekaterih primerih tudi azatioprina ali MMF (ne da bi v svoji terapiji prejeli takrolimus) je bilo 22,5% (9/40) naših bolnikov. Le takrolimus v kombinaciji z metilprednizolonom in v nekaterih primerih z azatioprinom ali MMF je prejelo 17,5% (7/40) naših bolnikov. Med farmakološkim zdravljenjem je 60% (24/40) bolnikov prejelo tako ciklosporin kot tudi takrolimus, vendar nikoli sočasno, vedno pa v kombinaciji z metilprednizolonom in v nekaterih primerih z azatioprinom ali MMF.

Po pregledu relevantne literature je v svetovnem merilu najbolj pogosto uporabljena kombinacija zdravil po presaditvi jeter kombinacija CNI (najpogosteje takrolimusa), mikofenolata in kortikosteroidov (15). Kortikosteroidi so temelj uvajalne imunosupresivne terapije odkar so prvič uspešno opravili presaditev organa. Intravensko injekcijo kortikosteroida v velikih odmerkih aplicirajo bolnikom že med operacijo presaditve in prvih nekaj dni po presaditvi jeter (običajno do 3 dni) v kombinaciji z vsaj enim drugim imunosupresivnim zdravilom (27). Pri večini indikacij za presaditev jeter se kortikosteroidi s postopnim zmanjševanjem odmerkov običajno ukinejo v treh do šestih mesecih po presaditvi jeter (15). Mofetilmikofenolat je uporaben predvsem pri bolnikih z ledvično disfunkcijo, saj ne prispeva k nefrotoksičnosti, zato ga lahko kombinirajo s CNI in tako zmanjšajo odmerke slednjih (15, 27). Mofetilmikofenolat se uporablja tudi v kombinaciji s

CNI, kadar je potrebna ukinitvev zdravljenja s kortikosteroidi. Azatioprin se po presaditvah jeter danes redkeje uporablja, uporaben pa je predvsem v primerih, ko je potrebna intenzivnejša imunosupresivna terapija ali kadar drugih imunosupresivov ne moremo uporabiti zaradi prehudih neželenih učinkov (27).

Preglednica XIII: Vpliv zdravljenja s ciklosporinom in takrolimusom na petletno preživetje pri bolnikih, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

ZDRAVILO	Petletno preživetje
A (n=9)	44,4% (4/9)
B (n=7)	71,4% (5/7)
Kombinacija AB (n=24)	83,3% (20/24)

Legenda: A: ciklosporin; B: takrolimus; Kombinacija AB: bolniki v času imunosupresivnega zdravljenja jemali tako ciklosporin kot takrolimus, vendar nikoli sočasno; n: število

Iz Preglednice XIII je razvidno, da je bilo preživetje bolnikov, ki so v svoji imunosupresivni terapiji prejeli takrolimus, boljše od preživetja bolnikov, ki so prejeli ciklosporin, še boljše preživetje pa je bilo v primerih, ko so bolniki prejeli kombinacijo učinkovin ciklosporin in takrolimus (vendar nikoli sočasno). Kljub temu pa pozitivnega vpliva uporabe kombinacije ciklosporina in takrolimusa na petletno preživetje nismo mogli potrditi s statistično značilnostjo ($p=0,088$).

V študiji na Univerzi v Pittsburghu na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem 1981 in aprilom 1998 so ugotovili, da je bilo preživetje bolnikov, ki so prejeli presadek po letu 1990 (po odkritju takrolimusa) bistveno boljše, predvsem zaradi izboljšane kakovosti imunosupresivnih zdravil in izguba presadkov, povezana z akutnimi in kroničnimi zavrnitvenimi reakcijami bistveno manjša. Ugotovili so, da je bilo enoletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter, ki so bili na terapiji s ciklosporinom, 71%, kar je bilo bistveno manjše kot pri bolnikih na terapiji s takrolimusom. Enoletno preživetje pri bolnikih na terapiji s takrolimusom je bilo 86% (10, 16). Po podatkih, ki jih navaja register Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTRs), se uporaba takrolimusa in MMF z leti povečuje. Takrolimus se pogosteje uporablja v ZDA, v Evropi pa se še vedno med CNI veliko uporablja ciklosporin. Kot kažejo podatki iz članka in študije 20-letnega preživetja 313 bolnikov po presaditvi jeter se v Evropi ciklosporin uporablja v 75% primerih bolnikov šest mesecev po presaditvi jeter (40). Veliko študij poroča, da imunosupresivna terapija pri bolnikih ni optimizirana in je praviloma preveč intenzivna. Poleg vseh strategij zmanjšanja

odmerkov ali opustitve CNIs so poskusili tudi spremeniti pogostost odmerjanja CNIs, ki jih morajo bolniki jemati vsak dan. Kot varno in učinkovito se je izkazalo spremenjeno odmerjanje takrolimusa pri otrocih in odraslih, iz dvakrat na dan na enkrat dnevno odmerjanje, z obliko s podaljšanim sproščanjem. Dvojno slepa randomizirana prospektivna multicentrična raziskava na 475 bolnikih je pokazala terapevtsko enako učinkovitost in varnost po presaditvi jeter med takrolimusom, ki se aplicira dvakrat na dan, v primerjavi z zdravilom s podaljšanim sproščanjem takrolimusa, ki se aplicira enkrat na dan (16).

4.3.2 ZDRAVLJENJE GLEDE NA VZROK PRESADITVE JETER IN PO ZAVRNITVENI REAKCIJI

4.3.2.1 ALKOHOLNA JETRNA CIROZA

Preglednica XIV: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi alkoholne jetrne ciroze glede na spol, preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	SPOL	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
1	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	DA
3	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	-
10	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	DA
11	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	DA
12	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza + hepatitis C	-					
15	Ž	ŽIV	alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	-
16	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	-
18	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	-
20	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	DA
25	Ž	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	DA
26	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	DA	-
27	Ž	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	-
30	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	-	DA
32	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	-	DA	-	DA	-	-
34	Ž	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	-	-
37	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	-	DA
41	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	-	-	DA	DA	-	DA
43	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	-	DA	DA	-	-
44	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	-					
46	M	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	-	-
47	M	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	-	DA	DA	-	DA

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; M: moški spol; Ž: ženski spol; HCC: hepatocelularni karcinom; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika; prazno polje: nismo imeli podatka o zdravljenju

Podatkov o zdravljenju po presaditvi jeter zaradi alkoholne jetrne ciroze nismo pridobili od dveh bolnikov. Oba bolnika sta umrla kmalu po presaditvi (20 dni po presaditvi oz. dva dni po presaditvi). Večina bolnikov, in sicer kar 16 od 21, ki so imeli presaditev jeter zaradi alkoholne jetrne ciroze, je po presaditvi prejelo ciklosporin, 10 bolnikom pa so ga kasneje zamenjali za takrolimus. Pri 10 bolnikih izmed 21 so se za menjavo CNI, torej za menjavo ciklosporina za takrolimus, odločili ob pojavu zavrnitvene reakcije. Trije bolniki so bili že od začetka zdravljenja po presaditvi jeter na terapiji s takrolimusom.

Pet bolnikov je imelo alkoholno jetrno cirozo v kombinaciji s HCC. Štirje od teh bolnikov so v začetku zdravljenja po presaditvi prejeli ciklosporin, kasneje pa so jim ga zamenjali

za takrolimus. Le enemu bolniku, ki je na začetku zdravljenja prejemal ciklosporinom le tega kasneje niso zamenjali s takrolimusom. Slednji je kasneje umrl zaradi karcinoma orofarinksa in korena jezika. O vzročno posledični povezavi med imunosupresivno terapijo tega bolnika in njegovo smrtjo zaradi premalo drugih podatkov ne moremo sklepati, hkrati primera na osnovi enega bolnika ne posploševati. Od enega bolnika podatkov o zdravljenju nismo mogli pridobiti.

Po pregledu relevantne svetovne literature posebnih smernic za zdravljenje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter zaradi alkoholne ciroze jeter, nismo mogli najt.

4.3.2.2 **HOLESTATSKA BOLEZEN**

Od bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo jih je bilo osem, pri katerih je bila vzrok za presaditev jeter holestatska bolezen. Štirim bolnikom so etiološko potrdili PBC, štirim bolnikom pa PSC.

Preglednica XV: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi primarne biliarne ciroze jeter glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
5	ŽIV	Primarna biliarna ciroza-PBC	DA	DA	DA	DA	DA	DA
28	ŽIV	Primarna biliarna ciroza-PBC	-	DA	-	DA	-	DA
36	MRTEV	Primarna biliarna ciroza-PBC	DA	DA	-	DA	-	-
48	MRTEV	Primarna biliarna ciroza-PBC + HCC	DA	DA	-	DA	-	-

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; PBC: primarna biliarna ciroza jeter; HCC: hepatocelularni karcinom; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Vsi bolniki so pričeli imunosupresivno zdravljenje s ciklosporinom. Pri enem od bolnikov so ob zavrnitveni reakciji zamenjali ciklosporin s takrolimusom. Na terapiji s ciklosporinom so ostali trije bolniki kljub temu, da se je pri dveh bolnikih pojavila zavrnitvena reakcija. Ta dva bolnika sta umrla, vendar vzrokov za smrt na osnovi razpoložljive dokumentacije ne poznamo, niti ne moremo na osnovi primerov dveh bolnikov soditi o vzročno-posledični povezavi med izbrano imunosupresivno terapijo in smrtnim izidom.

Preglednica XVI: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi primarnega sklerozirajočega holangitisa glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
6	ŽIV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	DA	-	DA	DA	-	DA
22	MRTEV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	-					
39	ŽIV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	-	-	DA	DA	-	-
40	ŽIV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	DA	DA	DA	DA	DA	DA

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; PSC: primarni sklerozirajoči holangitis; HCC: hepatocelularni karcinom; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika; prazno polje: nismo imeli podatka o zdravljenju

Podatkov o zdravljenju nismo imeli pri enem bolniku, ki je imel presaditev jeter zaradi PSC. Pri dveh bolnikih so začeli imunosupresivno zdravljenje s takrolimusom in ga tudi nadaljevali. Pri enem od bolnikov so imunosupresivno zdravljenje začeli s ciklosporinom, ki so ga ob pojavu zavrnitvene reakcije zamenjali s takrolimusom.

Po podatkih iz svetovne literature pri prejemnikih s PSC ni bilo bistvenih razlik v ponovitvi bolezni med bolniki, ki so bili na terapiji s takrolimusom in bolniki na terapiji s ciklosporinom. Pri prejemnikih s PBC pa so ugotovili večjo stopnjo ponovitve bolezni pri uporabi takrolimusa. Glede na te ugotovitve se pri bolnikih s PBC po transplantaciji jeter primarno priporoča uporaba ciklosporina (28). Vidimo lahko, da so bolniki iz našega vzorca bili vodeni skladno s tem priporočilom.

4.3.2.3 AVTOIMUNI HEPATITIS

Preglednica XVII: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi avtoimunega hepatitisa glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
33	ŽIV	Avtoimuni hepatitis	DA	DA	DA	DA	-	DA

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Pri našem raziskovalnem vzorcu smo imeli le en primer bolnika, pri katerem je bil vzrok za presaditev jeter avtoimuni hepatitis. Na začetku terapije je bolnica prejela ciklosporin, ki so ji ga nato ob pojavu zavrnitvene reakcije zamenjali s takrolimusom in MMF. Do ponovitve bolezni v petih letih in pol ni prišlo. Bolnica je bila ves čas zdravljenja na terapiji z metilprednizolonom, MMF so ji po določenem času ukinili.

Po podatkih v literaturi je pri prejemnikih jeter, ki imajo avtoimuni hepatitis, značilna večja pojavnost epizod akutnih in kroničnih zavrnitev presadkov v primerjavi z bolniki, ki nimajo avtoimunega hepatitisa. Pri teh bolnikih je standardna uporaba agresivne imunosupresivne terapije z dolgoročno terapijo s kortikosteroidi. V nedavnih raziskavah so ugotovili, da ni bilo razlike v ponovitvi bolezni pri prejemnikih z avtoimunim hepatitisom, ki so od CNIs prejeli takrolimusom in tistimi, ki so bili na terapiji s ciklosporinom (28).

4.3.2.4 HEPATITIS C

Preglednica XVIII: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi hepatitisa C glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
2	ŽIV	Hepatitis C	DA	DA	DA	DA	-	DA
17	MRTEV	Hepatitis C	DA	DA	DA	DA	DA	-

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Od 44 bolnikov sta dva bolnika imela presaditev jeter zaradi okužbe z virusom hepatitisa C. En bolnik je umrl, drugi je preživel pet let. Oba bolnika so na začetku imunosupresivnega zdravljenja zdravili s ciklosporinom in metilprednizolonom, katerega odmerke so postopno zmanjševali (v 3 mesecih do 4mg/dan). Pri obeh bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije. Po protokolu so zavrnitveno reakcijo zdravili z velikimi odmerki metilprednizolona, nato so odmerke metilprednizolona ponovno postopoma zmanjševali. Uvedli so tudi zamenjavo ciklosporina za takrolimus. Pri enem bolniku (ID17) je ob uvedbi takrolimusa prišlo do neželenih učinkov (levkopenija in trombocitopenija), zato so ponovno uvedli ciklosporin. Kot je razvidno iz tabele, so pri bolniku ID2 po protokolu zdravljenja zavrnitvene reakcije uvedli MMF, česar pri bolniku ID17 niso storili.

Na osnovi rezultata za dva bolnika ne moremo sprejeti splošnih zaključkov o vzročno-posledični povezavi med imunosupresivnim zdravljenjem bolnikov s presajenimi jetri zaradi hepatitisa C in izidom zdravljenja.

Čeprav ni določene neposredne povezave med imunosupresijo in okužbo s HCV in/ali ponovitvijo HCV, so v več študijah ugotovili, da tip, dolžina, kombinacija in intenzivnost imunosupresivne terapije vplivajo na izid zdravljenja pri prejemnikih. Veliko so preučevali vpliv kortikosteroidov na resnost in stopnjo ponovitve HCV. Poročajo, da so kortikosteroidni bolusi povezani s hudo ponovitvijo bolezni in se jim zato izogibajo. V klinični praksi praviloma uporabljajo relativno majhne odmerke kortikosteroidov, ki se počasi zmanjšujejo (15, 28). V multicentrični študiji v ZDA na 312 odraslih bolnikih, ki so imeli presaditev jeter zaradi okužbe z virusom hepatitisa, so proučevali vpliv kortikosteroidov v vzdrževalni imunosupresivni terapiji na izid zdravljenja v treh skupinah: 1) takrolimus + kortikosteroidi, 2) MMF + takrolimus + kortikosteroidi, 3) MMF + takrolimus + daklizumab. Niso ugotovili značilnih razlik med skupinama v izidu zdravljenja (16). Ciklosporin naj bi imel *in vitro* (27) tudi močan protivirusni učinek z inhibicijo replikacije HCV, vendar v objavljenih študijah niso poročali o klinično pomembnih razlikah po terapiji s ciklosporinom in takrolimusom (28). Ciklosporin bi naj tudi v manjši meri motil protivirusni učinek interferona- α na človeške hepatocite okužene s HCV, v primerjavi s takrolimusom. Izboljšano dolgoročno preživetje bolnikov s HCV so ugotovili pri bolnikih na terapiji s takrolimusom v primerjavi z bolniki na terapiji s ciklosporinom. Tudi analiza zbirke podatkov UNOS 8809 bolnikov s presajenimi jetri s HCV je pokazala, da imajo bolniki na terapiji s ciklosporinom večje tveganje za smrt, izgubo presadka in z biopsijo dokazano akutno zavrnitveno reakcijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli takrolimus (27). V objavljeni meta analizi na 366 bolnikih v Evropi pa statistično značilnih razlik med uporabo takrolimusa in ciklosporina glede na umrljivost, preživetje presadka, z biopsijo dokazano zavrnitveno reakcijo ali fibrozo holestatskega hepatitisa niso potrdili (15).

4.3.2.5 HEPATITIS B

Preglednica XIX: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi virusa hepatitisa B glede na preživetje, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	STATUS	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
21	ŽIV	Hepatitis B + HCC	DA	DA	DA	DA	DA	DA
35	ŽIV	Hepatitis B	DA	DA	DA	DA	-	DA

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; HCC: hepatocelularni karcinom; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Pri dveh bolnikih od 44 je do presaditve jeter prišlo zaradi okužbe s HBV. Pri enem bolniku je bila bolezen kombinirana s HCC. Pri obeh bolnikih so zdravljenje začeli s ciklosporinom in metilprednizolonom. Ob pojavu zavrnitvene reakcije so pri bolniku ID35 ciklosporin zamenjali za takrolimus, aplicirali pulze metilprednizolona in uvedli MMF. Pri bolniku ID21 pa so ob zavrnitveni reakciji uvedli pulze metilprednizolona, takrolimus in MMF pa uvedli šele kasneje. Oba bolnika sta preživela vsaj pet let. Ponovno pa na osnovi imunosupresivne terapije le dveh bolnikov ne moremo sklepati na vzročno-posledično povezavo med protokolom zdravljenja in izidom zdravljenja.

V svetovnem merilu se je dolgoročno preživetje pri bolnikih s HBV izjemno povečalo zaradi uporabe nove protivirusne terapije z nukleozidnimi analogi v kombinaciji z imunoglobulini proti HBV, ki se aplicirajo intramuskularno ali intravensko. V monocentrični študiji v Evropi na bolnikih, ki so bili okuženi s HBV in so prejeli presadek jeter, se je imunosupresivna terapija s ciklosporinom izkazala za slabšo v primerjavi s terapijo, ki je temeljila na takrolimusu. V drugi študiji treh bolnišnic v Koreji na 203 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter zaradi hepatitisa B, so ugotovili pomembno povezavo med ponovitvijo HBV in pulznim ali kumulativnim odmerkom kortikosteroidov. Za glukokortikoide specifični elementi v genomu HBV, so odgovorni za replikacijo virusa, ki je opazna pri kortikosteroidni terapiji, zato podobno kot pri bolnikih s HCV tudi pri bolnikih s HBV stremijo k zmanjševanju odmerkov kortikosteroidov (28).

4.3.3 ZAVRNITVENA REAKCIJA IN ZDRAVLJENJE

Do zavrnitvene reakcije je prišlo pri 29 bolnikih v našem vzorcu. Vse bolnike po protokolu zdravljenja zavrnitvene reakcije zdravijo z velikimi odmerki metilprednizolona intravensko in kasneje peroralno, odmerke pa nato postopoma zmanjšujejo. Ob pojavu zavrnitvene reakcije so 24 bolnikom spremenili imunosupresivno terapijo s CNIs, iz ciklosporina na takrolimus. Po zavrnitveni reakciji so 37,9% (11/29) bolnikom iz te podskupine v terapijo uvedli še MMF. Trije bolniki so po prvih podatkih v Hipokratu že bili na terapiji s takrolimusom, zato ne moremo vedeti, ali so pred tem prejeli ciklosporin ali ne. Pri bolnikih ID9 in ID47 je do akutne zavrnitvene reakcije prišlo v zgodnjem pooperativnem obdobju, zato je možno, da so terapijo iz ciklosporina na takrolimus spremenili že takoj po operaciji, ko je bil bolnik še v bolnišnični oskrbi na kirurgiji. Podatkov iz zbirke podatkov o bolnišničnem zdravljenju na kirurgiji nismo dobili, zato tega ne moremo potrditi. Pri dveh bolnikih pa do uvedbe takrolimusa, kljub pojavu zavrnitvene reakcije, ni prišlo. Pri bolniku ID36 so zavrnitveno reakcijo dvakrat neuspešno zdravili s pulzom metilprednizolona; bolnik je umrl. Vzroka, zakaj niso uvedli takrolimusa, kot je po protokolu zdravljenja zavrnitvene reakcije, ne poznamo.

Preglednica XX: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, pri katerih je prišlo do zavrnitvene reakcije po presaditvi jeter, glede na imunosupresivno zdravljenje.

ID	Zavrnitvena reakcija	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	MMF
1	DA	DA	DA	DA	-
2	DA	DA	DA	DA	DA
3	DA	DA	DA	DA	-
4	DA	DA	DA	DA	DA
5	DA	DA	DA	DA	DA
6	DA	-	DA	DA	DA
7	DA	DA	DA	DA	-
8	DA	DA	DA	DA	-
9	DA	-	DA	DA	-
14	DA	DA	DA	DA	-
16	DA	DA	DA	DA	-
17	DA	DA	DA	DA	-
19	DA	DA	DA	DA	-
20	DA	DA	DA	DA	DA
21	DA	DA	DA	DA	-
25	DA	DA	DA	DA	DA
26	DA	DA	DA	DA	-

29	DA	DA	DA	DA	-
30	DA	DA	DA	DA	DA
33	DA	DA	DA	DA	DA
34	DA	DA	DA	DA	-
35	DA	DA	DA	DA	DA
36	DA	DA	-	DA	-
37	DA	DA	DA	DA	DA
38	DA	DA	DA	DA	-
40	DA	DA	DA	DA	DA
46	DA	DA	DA	DA	-
47	DA	-	DA	DA	-
48	DA	DA	-	DA	-

Legenda: DA: pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije, v času svojega zdravljenja so prejeli določen imunosupresiv oz. ob zavrnitveni reakciji so jim uvedli MMF; -: bolniki v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika; **Obarvano rumeno**: bolnikom so ob zavrnitveni reakciji zamenjali ciklosporin s takrolimusom

V več študijah so ugotovili, da je manjši pojav ACR pri bolnikih, ki so prejeli takrolimus v primerjavi z bolniki na imunosupresivni terapiji s ciklosporinom (15, 27). Levyjeva študija v več bolnišnicah, ki je vključevala 250 bolnikov na terapiji s ciklosporinom in 145 bolnikov na terapiji s takrolimusom, ni ugotovila bistvenih razlik v epizodah zavrnitvene reakcije med tema dvema skupinama bolnikov (26% oz. 24% v 3 mesecih) (15).

Veliki intravenski odmerki kortikosteroidov so prva izbira zdravljenja za zmerne in hude ACR v večini bolnišnic (15, 27). Približno 60-80% epizod ACR je odzivnih na prve velike odmerke kortikosteroidov, ostali bolniki pa potrebujejo dodatno zdravljenje oz. pri njih obstaja možnost odpornosti na kortikosteroide, ki se pojavi v približno 5-15% epizod ACR presadka. V primeru ACR prilagajanje imunosupresivne terapije običajno vključuje enega ali več ukrepov: 1) prilagoditev CNI na večje $c_{ss\ min}$ v krvi, če ni za to kontraindikacij; 2) zamenjava CNI na takrolimus, če je bolnik na ciklosporinu; 3) dodatek MMF (ali azatioprina) ali povečanje njunih odmerkov; 4) dodajanje zaviralca mTOR (27).

4.3.4 TERAPEVTSKO SPREMLJANJE KONCENTRACIJ CIKLOSPORINA IN TAKROLIMUSA V SERUMU

Merjenje $c_{ss \min}$ in prilagajanje odmerkov ciklosporina ali takrolimusa smo za vsakega bolnika posebej predstavili v Prilogi 8. Serumske koncentracije ciklosporina in takrolimusa so bile zapisane v poročilu o pregledu, kjer so tudi vsi ostali podatki o bolniku, ki so jih zdravniki ob pregledu bolnika zabeležili. Ustno od zdravniškega osebja na KOGE UKC Lj in nekaterih zapisov iz podatkovne zbirke Hipokrat smo ugotovili, da bolnikom merijo $c_{ss \min}$ v serumu zjutraj pred jutranjim odmerkom zdravila. Terapevtsko spremljanje koncentracij ciklosporina in takrolimusa izvajajo na začetku bolj pogosto, večkrat na mesec, nato enkrat na mesec in kasneje na 3 mesece ali več. V primeru odstopanja želenih $c_{ss \min}$ prilagajajo režime odmerjanja, zato so običajno v teh primerih meritve tudi bolj pogoste. Vidimo lahko, da v primeru povečanja $c_{ss \min}$ v serumu zmanjšajo odmerke zdravila in obratno, vendar ne vemo, kakšne so postavljene meje $c_{ss \min}$ ciklosporina in takrolimusa, saj se s smernicami, ki smo jih našli v svetovni literaturi, ne ujemajo povsem. Sprememba režima odmerjanja glede na izmerjene $c_{ss \min}$ temelji na kriterijih, ki je iz bolnikove dokumentacije nismo mogli razbrati.

Sistematični pregled in metaanaliza 64 raziskav je ugotovila, da manjše $c_{ss \min}$ takrolimusa (6-10 ng/mL med 4-6 tednom) po presaditvi jeter niso vplivale na pojav ACR in so se izkazale, da v manjši meri vplivajo na okvaro ledvične funkcije kot večje $c_{ss \min}$ takrolimusa. Nekatero študije pa so nadaljevale z večjimi $c_{ss \min}$, in sicer 8-12 ng/mL v prvem mesecu po presaditvi jeter ali do 4. meseca po presaditvi jeter. Zaradi večjega pojava okužb, sladkorne bolezni in hudih ponovitev holestatičnega HCV v teh študijah so sklepali, da so ti bolniki najverjetneje bili pretirano imunosupresinirani. V nedavni monocentrični študiji so preučevali skupino bolnikov, ki so prejeli manjše odmerke CNIs ($c_{ss \min}$ takrolimusa <5ng/ml in ciklosporina <50 ng/ml ali <100 ng/ml po dveh urah po aplikaciji). Ugotovili so, da je možno zmanjšati ali celo ukiniti CNIs pri večini bolnikov, ne da bi s tem dolgoročno povečali tveganje za asimptomatsko kronično zavrnitev; predpisovanje drugih imunosupresivnih zdravil pa olajša zmanjšanje odmerkov CNIs (16).

4.4 PRIDRUŽENE BOLEZNI

Bolniki, ki smo jih obravnavali oz. vključili v analizo so vsi polimorbidni bolniki. Pomeni, da imajo bolniki še druge pridružene bolezni, ki so se lahko pojavile ali kot neželen učinek zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili ali so bile te bolezni diagnosticirane pri bolnikih že pred presaditvijo jeter in zdravljenjem z imunosupresivi. Pridružene bolezni, ki so se pojavile pri večini bolnikov že pred presaditvijo ali po presaditvi, in bi lahko bile posledica zdravljenja z imunosupresivi, smo razdelili v sklope in jih predstavili v preglednicah.

4.4.1 ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

Preglednica XXI: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, z arterijsko hipertenzijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.

ID	ARTERIJSKA HIPERTENZIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON
1	PRED	DA	DA	DA
2	PO	DA	DA	DA
8	PRED	DA	DA	DA
10	PO	DA	-	DA
11	PO	DA	-	DA
13	PRED			
15	PRED	DA	-	DA
17	PO	DA	DA	DA
18	PO	DA	-	DA
20	PRED	DA	DA	DA
21	PO	DA	DA	DA
26	PO	DA	DA	DA
28	PO	DA	-	DA
30	PRED	DA	DA	DA
32	PO	DA	-	DA
34	PO	DA	DA	DA
35	PO	DA	DA	DA
37	PRED	DA	DA	DA
40	PO	DA	DA	DA
41	PRED	-	DA	DA
43	PRED	-	DA	DA
46	PO	DA	DA	DA
47	PO	-	DA	DA
48	PRED	DA	-	DA

Legenda: PRED: bolezen je bila diagnosticirana pred presaditvijo jeter; PO: bolezen je bila diagnosticirana po presaditvi jeter; DA: bolnik je prejel imunosupresiv; -: bolnik ni prejel

imunosupresiva; ID: identifikacijska številka bolnika; prazno polje: nismo imeli podatka o zdravljenju

Najpogostejša pridružena bolezen je bila v našem vzorcu arterijska hipertenzija, ki je bila diagnosticirana pri kar 54,5% (24/44) bolnikov. Že pred presaditvijo jeter se je zaradi arterijske hipertenzije zdravilo 41,7% (10/24) teh bolnikov, 58,3% (14/24) bolnikom pa so povišan srednji arterijski tlak ugotovili šele po presaditvi jeter in jih začeli primerno zdraviti. Možen vzrok povišanega srednjega arterijskega tlaka po presaditvi jeter so neželeni učinki imunosupresivnih zdravil, predvsem ciklosporina in takrolimusa ter kortikosteroida metilprednizolona.

4.4.2 SLADKORNA BOLEZEN

Preglednica XXII: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, s sladkorno boleznijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.

ID	SLADKORNA BOLEZEN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON
1	PRED (iz peroralnih antidiabetikov na inzulin)	DA	DA
2	PO	DA	DA
4	PO	DA	DA
5	PO	DA	DA
6	PO	DA	DA
7	PO	DA	DA
10	PRED (iz peroralnih antidiabetikov na inzulin)	-	DA
11	PO	-	DA
14	PO	DA	DA
16	PO	DA	DA
17	PO	DA	DA
18	PO	-	DA
19	PO	DA	DA
20	PRED (iz peroralnih antidiabetikov na inzulin)	DA	DA
25	PO	DA	DA
26	PO	DA	DA
29	PRED (iz peroralnih antidiabetikov na inzulin)	DA	DA
30	PRED (iz peroralnih antidiabetikov na inzulin)	DA	DA
33	PO	DA	DA
40	PO	DA	DA
46	PO	DA	DA
47	PRED (SB tipa 2 na inzulinu)	DA	DA

Legenda: PRED: bolezen je bila diagnosticirana pred presaditvijo jeter; PO: bolezen je bila diagnosticirana po presaditvi jeter; DA: bolnik je prejel imunosupresiv; -: bolnik ni prejel imunosupresiva; SB: sladkorna bolezen; ID: identifikacijska številka bolnika

Druga najpogostejša spremljajoča bolezen v našem vzorcu je bila SB in se je pojavila pri 50% (22/44) bolnikov, ki so imeli presaditev jeter.

Pri 27,3% (6/22) bolnikih, ki so imeli SB, se je le ta pojavila že pred presaditvijo jeter. Zaradi poslabšanja SB ob uvedbi imunosupresivne terapije po presaditvi jeter so pri 83,3% (5/6) bolnikov, morali spremeniti terapijo iz peroralnih antidiabetikov na inzulin. En bolnik je bil že pred presaditvijo jeter na terapiji z inzulinom.

Pri kar 72,7% (16/22) bolniki s SB se je SB pojavila po presaditvi jeter. Najverjetneje se pojavi kot neželen učinek zdravljenja z imunosupresivnimi zdravili, predvsem s kortikosteroidom metilprednizolonom in s takrolimusom. Bolnikom so ob pojavu SB uvedli terapijo z inzulinom. Do izboljšanja oz. normaliziranja koncentracije glukoze v krvi je prišlo ob zmanjšanju odmerkov ali ukinitvi kortikosteroidnega zdravljenja.

4.4.3 OSTEOPENIJA, OSTEOPOROZA

Preglednica XXIII: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, z osteoporozo oz. osteopenijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.

ID	OSTEOPENIJA, OSTEOPOROZA	METILPREDNIZOLON
2	PRED	DA
5	PRED	DA
8	PRED	DA
10	PRED	DA
11	PO	DA
15	PRED	DA
18	PO	DA
22	PRED	DA
27	PRED	DA
28	PRED	DA
32	PRED	DA
33	PRED	DA
34	PO	DA
37	PO	DA
40	PRED	DA
43	PO	DA
46	PRED	DA
48	PRED	DA

Legenda: PRED: bolezen je bila diagnosticirana pred presaditvijo jeter; PO: bolezen je bila diagnosticirana po presaditvi jeter; DA: bolnik je prejel imunosupresiv; ID: identifikacijska številka bolnika

Osteopenija oz. osteoporoza je bila v našem vzorcu diagnosticirana pri 40,9% (18/44) bolnikov, ki so imeli presaditev jeter. Pri 72,2% (13/18) bolnikov so jo diagnosticirali že pred presaditvijo jeter, pri 27,8% (5/18) bolnikov pa so jo ugotovili po presaditvi jeter in jo lahko najverjetneje povežemo z neželenimi učinki imunosupresivnega zdravljenja z metilprednizolonom.

4.4.4 TROMBOCITOPENIJA IN LEVKOPENIJA

Preglednica XXIV: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, s trombocitopenijo in levkopenijo in njihovo imunosupresivno zdravljenje.

ID	TROMBOCITOPENIJA	AZATIOPRIN	TARKOLIMUS	LEVKOPENIJA	AZATIOPRIN	MMF
2	PRED	-	DA	PRED	-	DA
7	PRED	-	DA	PRED	-	-
17	PO	DA	DA	PO	DA	-
28	PO	-	-	PO	-	DA
29	PRED	-	DA	PRED	-	-
30	PRED	-	DA	PRED	-	DA
33	PRED	prejemal azatioprin pred presaditvijo	DA	PRED	prejemal azatioprin pred presaditvijo	DA
34	PO	-	DA	PO	-	-
36	PRED	-	-	PRED	-	-
37	PRED	-	DA			
41	PRED	-	DA			
46	PRED	-	DA			

Legenda: PRED: bolezen je bila diagnosticirana pred presaditvijo jeter; PO: bolezen je bila diagnosticirana po presaditvi jeter; DA: bolnik je prejemal imunosupresiv; -: bolnik ni prejemal imunosupresiva; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Pri 20,5% (9/44) bolnikov v našem vzorcu se je pojavila pancitopenija oz. bicitopenija z izrazito trombocitopenijo in levkopenijo. Pri 66,7% (6/9) teh bolnikov se tako trombocitopenija kot levkopenija pojavita že pred presaditvijo jeter in sta najverjetneje odraz hipersplenizma. Pri 33,3% (3/9) teh bolnikov se stanji pojavita po presaditvi jeter, kar je lahko posledica imunosupresivnega zdravljenja. Pri bolniku ID33 je lahko bicitopenija tudi posledica zdravljenja z azatioprinom, ki ga je prejemal že pred presaditvijo jeter. Pri treh bolnikih pa je bila med diagnozami prisotna le trombocitopenija, brez levkopenije, ki so jo zdravniki pripisovali hipersplenizmu.

4.4.5 LEDVIČNO POPUŠČANJE

Preglednica XXV: Obravnavani bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, z ledvičnim popuščanjem in njihovo imunosupresivno zdravljenje.

ID	LEDVIČNA INSUFICIENCA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	MMF
1	PO	DA	DA	DA
10	PO(med zdravljenjem s ciklosporinom)	DA	-	DA
11	PO(med zdravljenjem s ciklosporinom)	DA	-	DA
20	PO(med zdravljenjem s takrolimusom)	DA	DA	DA
21	PO(med zdravljenjem s ciklosporinom)	DA	DA	DA
27	PRED	DA	-	-
28	PRED	DA	-	DA
37	PO	DA	DA	DA
41	PO	-	DA	DA
43	PO	-	DA	-
47	kronična stabilna ledvična insuficienca PRED presaditvijo in poslabšanje ledvične funkcije PO presaditvi	-	DA	DA

Legenda: PRED: bolezen je bila diagnosticirana pred presaditvijo jeter; PO: bolezen je bila diagnosticirana po presaditvi jeter; DA: bolnik je prejel imunosupresiv; -: bolnik ni prejel imunosupresiva; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Poslabšanje ledvične funkcije oz. ledvično popuščanje smo zabeležili pri 25,0% (11/44) vseh bolnikov v našem vzorcu. Pri večini teh bolnikov, 72,7% (8/11), se je pojavila po presaditvi jeter in jo verjetno lahko pripišemo posledici imunosupresivnega zdravljenja s ciklosporinom in takrolimusom. Ukrep za izboljšanje ledvične funkcije je zmanjšanje odmerka CNI in uvedba MMF, ki so ga, kot lahko vidimo iz tabele, uvedli pri večini bolnikov (81,8%).

4.4.6 Vpliv pridruženih bolezni na preživetje bolnikov po presaditvi jeter

Preglednica XXVI: Petletno preživetje obravnavanih bolnikov glede na različne pridružene bolezni, ki so jih imeli bolniki s presajenimi jetri v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

PRIDRUŽENA BOLEZEN	PETLETNO PREŽIVETJE	STATISTIČNI TEST, p-VREDNOST
Sladkorna bolezen	86,4% (19/22)	Fisher exact; p=0,010
Arterijska hipertenzija	62,5% (15/24)	Fisher exact; p=0,752
Trombocitopenija	66,7% (8/12)	Fisher exact; p=1,000

Levkopenija	77,8% (7/9)	Fisher exact; p=0,695
Osteoporoza in osteopenija	61,1% (11/18)	Fisher exact; p=0,748
Ledvično popuščanje	54,5% (6/11)	Fisher exact; p=0,468

Iz Preglednice XXVI je razvidno, da, razen SB, nobena pridružena bolezen ni statistično pomembno vplivala na petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter. Transplantiranci, ki so imeli SB imajo v primerjavi z bolniki brez SB boljše petletno preživetje. Vpliv SB na preživetje smo tudi statistično potrdili s Fisherjevim eksaktnim testom ($p=0,010$). Sklepamo, da je ugotovitev, da SB pozitivno vpliva na petletno preživetje bolnikov posledica tega, da so bolniki, ki imajo daljše preživetje tudi dalj časa na imunosupresivni terapiji, zato veliko teh bolnikov razvije SB kot neželeni učinek. Daljše trajanje imunosupresivne terapije zveča tveganje za razvoj SB. Lahko pa je takšen rezultat tudi posledica naključja, saj imamo zelo majhen in heterogen vzorec.

Sladkorna bolezen in nefrotoksičnost sta bolj pogosti pri bolnikih na terapiji s takrolimusom medtem ko sta hipertenzija in hiperlipidemija bolj pogosti pri uporabi ciklosporina. Ciklosporin in takrolimus sta lahko povezana z večjim tveganjem za okužbe, čeprav je supresija kostnega mozga pri CNIs redka v primerjavi z MMF in azatioprinom. Tveganje za rakava obolenja se lahko pojavi v primeru kronične uporabe CNIs. Glavni neželeni učinki MMF so hematološki in gastrointestinalni. Supresija kostnega mozga je običajno odvisna od odmerkov MMF in se odzove na zmanjšanje odmerkov oz. razdelitev odmerkov MMF na štirikrat na dan. Mikofenolna kislina naj bi imela zaščitni učinek proti nastanku novih rakavih obolenj po presaditvi jeter in, kadar je vključena v imunosupresivno terapijo, lahko podaljša čas do pojava rakavih obolenj. Glavni neželeni učinek azatioprina je povezan s supresijo kostnega mozga in posledično s hematotoksičnostjo in hepatotoksičnostjo (15, 27).

Po podatkih iz svetovne relevantne literature je kronična ledvična bolezen najbolj pogost zaplet pri bolnikih s presajenimi jetri. V analizi 36849 bolnikov, ki so prejeli presadek jeter, so ugotovili 18% prevalenco kronične ledvične bolezni v petih letih in 4,5-krat večje tveganje za umrljivost pri bolnikih z ledvično okvaro v primerjavi z bolniki, ki nimajo ledvične okvare. Kronična ledvična bolezen je lahko diagnosticirana pri bolnikih že pred presaditvijo jeter, najbolj pogosto pa po presaditvi jeter, zaradi nefrotoksičnosti imunosupresivnih zdravil, predvsem CNIs (15). Pri prilagajanju imunosupresivnega

zdravljenja pri teh bolnikih se je zmanjšanje odmerkov CNIs ali njihova opustitev in vključitev MMF v terapijo izkazalo za varno in je izboljšalo ledvično funkcijo do treh let po presaditvi jeter. Podobne rezultate so dobili v drugi študiji, ki je pokazala, da je zmanjšanje odmerka takrolimusa z uvedbo MMF v imunosupresivno terapijo zmanjšala tveganje za zavrnitev presadka in pojav ledvične disfunkcije (16). Različne strategije za zmanjšanje neželenih učinkov na ledvice zaradi CNIs predlagajo zmanjšanje ali opustitev CNIs, dodatek MMF, zakasnjeno apliciranje CNIs v uvajalni fazi imunosupresivne terapije in izogibanje kombinaciji sirolimusa in CNIs (15).

Metabolični sindrom je zelo pogost zaplet po presaditvi jeter (43-58% v različnih skupinah v primerjavi s prevalenco pred presaditvami 5-29%). Povezan je z večjim tveganjem za bolezni srca in ožilja ter smrtni izid. Poleg različnih drugih dejavnikov, ki vplivajo na pojav metaboličnega sindroma po presaditvi jeter je učinek imunosupresivnih zdravil (CNIs, zaviralcev mTOR in kortikosteroidov) najpomembnejši. Vse te učinkovine povzročajo hiperglikemijo, zavirajo sekrecijo inzulina in povzročajo dislipidemije (15).

4.5 REGRESIJSKI MODEL ZA NAPOVED IZIDA ZDRAVLJENJA PO PRESADITVI JETER

Preglednica XXVII: Sočasni vplivi več dejavnikov tveganja na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

	RR (95% IZ za RR)	p
Zavrnitvena reakcija	2,04 (0,55 – 7,65)	0,289
Alkoholna jetrna ciroza	5,63 (0,46 – 68,81)	0,176
Sladkorna bolezen	4,11 (0,93 – 18,19)	0,062
Arterijska hipertenzija	0,87 (0,18 – 4,29)	0,863
Trombocitopenija	0,49 (0,07 – 3,45)	0,477
Levkopenija	2,40 (0,20 – 28,47)	0,489
Osteoporoza in osteopenija	1,36 (0,34 – 5,44)	0,661
Ledvično popuščanje	2,43 (0,44 – 13,41)	0,309
Ženki spol	2,11 (0,44 – 10,07)	0,348
Starost ob presaditvi	0,94 (0,88 – 1,00)	0,051

Legenda: RR: razmerje tveganj, IZ: interval zaupanja

V Preglednici XXVII so prikazani rezultati Coxove regresijske analize, ki analizira sočasne vplive več dejavnikov tveganja na preživetje bolnika v določenem časovnem obdobju, v našem primeru v petih letih po presaditvi jeter. Tako sladkorna bolezen (RR=4,11; 95% IZ 0,93-18,19; p=0,062) kot višja starost bolnika ob presaditvi jeter (RR=0,94; 95% IZ 0,88-1,00; p=0,051) nista predstavljal statistično pomembnega vpliva na preživetje (sladkorna bolezen je pri bivariatni primerjavi pokazala statistično pomemben pozitiven učinek). Tudi etiologija jetrne bolezni, pridružene bolezni in spol niso značilno vplivali na možnost večjega ali manjšega preživetja bolnikov. Regresijski model je izrazil tiste dejavnike, ki so bili izraženi že pri bivariatni primerjavi rezultatov, morda je na pomenu nekoliko izgubila zavrnitvena reakcija. Nobeden od analiziranih dejavnikov ni statistično pomembno vplival na petletno preživetje naših bolnikov verjetno zaradi majhnega in zelo heterogenega vzorca.

4.6 PREDLOGI ZA NAPREJ

Dolgoročno preživetje presadka brez uporabe imunosupresivnih zdravil bistveno izboljša kakovost življenja bolnikov, ki so imeli presaditev jeter, saj se s tem izognemo številnim neželenim učinkom imunosupresivnih zdravil, okužbam z oportunističnimi bakterijami in večjemu tveganju za razvoj rakavih obolenj (9, 16, 27). Glede na objavljene podatke se pri približno 40-60% bolnikov pojavi t.i. operativna toleranca, zaradi katere, kljub opustitvi imunosupresije, pri teh bolnikih ne pride do zavrnitve presadka. Izkazalo se je, da je mogoče zmanjšanje ali opustitev imunosupresije doseči pri 41-62% prejemnikov jeter (9). Do stanja operativne tolerance lahko pri bolnikih pride spontano v manj kot 25% bolnikov, pri preostalih pa s klinično intervencijo (16). Najbolj pomemben dejavnik, ki ga lahko povežemo z operativno toleranco oz. z uspešno opustitvijo imunosupresije, je čas po presaditvi jeter. Daljši kot je čas, boljši rezultat je dosežen v zvezi z opustitvijo imunosupresije. Drugi možni dejavniki za uspešno opustitev imunosupresije so moški spol, večja starost ob presaditvi jeter, nekateri pa so poročali tudi o pomenu biokemijskih kazalcev, kot je večja skladnost HLA med donorjem in prejemnikom (27). V evropski prospektivni multicentrični raziskavi na 98 odraslih bolnikih tri leta po presaditvi jeter so imunosupresivna zdravila uspešno ukinili pri 41,84% bolnikov po več kot šestih oz. devetih mesecih po presaditvi jeter. Čeprav je pri 58,16% bolnikov prišlo do zavrnitve in so jih označili kot netolerantne, so bile zavrnitvene epizode blage in bi jih bilo v vseh primerih mogoče rešiti (16). Možnost napovedovanja kateri bolniki se bodo odzvali na opustitev imunosupresivnih zdravil bi bilo v klinični praksi zelo uporabno. V ta namen bi bile potrebne

študije za identifikacijo ustreznih bioloških označevalcev. Narejena je že bila študija z mikromrežami, s katero so ugotovili značilno razliko v izražanju specifičnih genov med bolniki, ki so tolerantni na imunosupresivno terapijo, od bolnikov, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje (16). Glede na trenutno znanje in klinične izkušnje opustitev imunosupresivnega zdravljenja v klinični praksi ni priporočena (15).

4.7 OMEJITVE RAZISKAVE

Med najpomembnejšo omejitev naše raziskave lahko štejemo majhen vzorec bolnikov, ki je bil zelo heterogen. Poleg že tako majhnega vzorca bolnikov smo zaradi pomanjkljivih splošnih podatkov o bolnikih oz. zaradi praznih elektronskih kartonov v ambulantni in bolnišnični zbirki, morali izločiti še štiri bolnike. Prav tako smo ob pregledu zdravljenja zaradi pomanjkljivih podatkov iz analize o imunosupresivnem zdravljenju morali dodatno izločiti še štiri bolnike. V primeru večjega vzorca bolnikov bi bila moč statistične analize večja.

V naši raziskavi smo bili omejeni tudi glede podatkov o imunosupresivnem zdravljenju bolnikov, saj nismo pridobili podatkov o uvajalnem imunosupresivnem zdravljenju, ki so ga bolniki prejeli takoj po presaditvi jeter na kirurškem oddelku. Prav tako so nam manjkali podatki o zapletih po presaditvi v času, ko so bili bolniki na kirurškem oddelku, saj do teh podatkov nismo imeli dostopa. V nekaterih primerih so o teh podatkih in o terapiji, ki so jo bolniki prejeli po odpustu iz bolnišnice, poročali v prvem poročilu ob prvem ambulantnem pregledu oz. hospitalizaciji na KOGE UKC Ljubljana. Do teh zapisov smo imeli dostop preko ambulantne oz. bolnišnice zbirke Hipokrat.

Pri večini bolnikov, ki so umrli, nismo imeli podatkov o vzroku smrti. Velikokrat se je v poročilih pojavil zapis o sumu na neko bolezen, akutno zdravstveno stanje itd., za katerega kasneje nismo mogli ugotoviti, ali so ga potrdili ali ne.

Prav tako nismo mogli primerjati, ali so odmerki imunosupresivnih zdravil, ki jih jemljejo naši bolniki, v skladu s smernicami iz svetovne literature, saj nismo imeli podatkov o bolnikovi telesni teži. V smernicah v svetovni literaturi se dnevne odmerke imunosupresivnih zdravil preračuna glede na bolnikovo telesno težo.

Terapevtsko spremljanje koncentracij ciklosporina in takrolimusa je predstavljeno v poročilu o pregledu, kjer so tudi vsi ostali podatki o bolniku, ki so jih ob pregledu zabeležili. Velikokrat iz poročila nismo mogli razbrati točnega datuma TDM, saj smo imeli le datum

poročila oz. obdobje, v katerem se je podatke zapisovalo v poročilo (kdaj je bilo poročilo odprto in kdaj so ga zaključili). Edini podatek, ki smo ga pridobili glede TDM je bilo ustno, da bolnikom TDM merijo zjutraj, pred jutranjim odmerkom zdravila. Le v nekaterih zapisih je med opombami pisalo npr., da je bolnik/bolnica pred merjenjem TDM vzela jutranji odmerek, zaradi česa so vrednosti $c_{ss \min}$ v serumu višje, iz česar smo tudi lahko sklepali, da bolnikom jemljejo kri za laboratorijsko analizo TDM pred jutranjim odmerkom zdravila. Za TDM in glede na to prilagajanje režima odmerjanja bi bilo veliko lažje, če bi bili podatki o TDM zbrani kot laboratorijsko poročilo oz. posamezen dokument v dokumentaciji, v katerega bi ob vsaki meritvi TDM vpisali datum meritve, izmerjeno vrednost $c_{ss \min}$ in prilagojen režim odmerjanja.

Težave so nam povzročali tudi zapisi o režimih odmerjanja. Primer: Bolniku so ob pregledu in meritvi TDM takrolimusa zmanjšali odmerek na 1mg zjutraj in 1mg zvečer. Na naslednjih treh pregledih je odmerek zdravila ostajal isti. Na naslednjem pregledu so mu predpisali odmerek 1mg zjutraj in 0,5mg zvečer, v komentar o odmerjanju pa zapisali, da odmerjanje zdravila ostaja enako kot do sedaj.

Veliko podatkov, ki bi bili pomembni za našo raziskavo, je v sistemu Hipokrat manjkalo ali so bili pomanjkljivi. Prav tako so zapisi o ambulantnih in bolnišničnih pregledih, ki so v elektronski zbirki, zapisani na različne načine in niso poenoteni in standardizirani, kar nam je oteževalo zbiranje podatkov. Na kakovost in manjkajoče podatke nismo imeli vpliva, zato veliko omejitev naše raziskave predstavlja retrospektivno zbiranje podatkov. Kljub pomanjkljivostim smo poskušali kar se da najbolje prikazati rezultate o uspešnosti presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

5. SKLEP

V naši raziskavi smo ugotovili, da je presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 imelo več moških (75%) kot žensk (25%). Povprečna starost bolnikov ob presaditvi jeter je bila (48,6±13,5) let. Ugotovili smo še:

- Najpogostejši vzrok za presaditev jeter v omenjenem obdobju je alkoholna jetrna ciroza (47,7%).
- Do zavrnitvene reakcije je prišlo pri 65,9% bolnikov in do retransplantacije pri 13,6% bolnikov.
- Starost ob presaditvi jeter, zavrnitvena reakcija, retransplantacija, pridružene bolezni in kombinacija imunosupresivne terapije raznoliko vplivajo na petletno preživetje bolnikov po presaditvi, vendar smo z regresijskim modelom ugotovili, da noben dejavnik ne vpliva statistično pomembno na petletno preživetje.
- Vsi bolniki prejemajo kot imunosupresivno zdravljenje metilprednizolon. Večina bolnikov na začetku zdravljenja prejema ciklosporin, ki jih ga kasneje zamenjajo za takrolimus. Do zamenjave največkrat pride ob pojavu zavrnitvene reakcije, ko bolnikom ponovno povečajo odmerke metilprednizolona in običajno uvedejo v terapijo mofetilmikofenolat. Nekateri bolniki so na začetku zdravljenja prejeli tudi azatioprin.
- Vzročno posledične povezave med terapevtskim spremljanjem koncentracij ciklosporina in takrolimusa ter odmerjanjem le-teh na osnovi pridobljenih podatkov nismo mogli potrditi.
- Najpogostejše pridružene bolezni so bile sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, osteoporoza oz. osteopenija, trombocitopenija in levkopenija ter ledvično popuščanje.

Našo raziskavo smo zasnovali z dolgoročnim ciljem optimizacije in posamezniku prilagojenega imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter ter z namenom oblikovanja predlogov za optimizacijo režima odmerjanja glede na izmerjene minimalne koncentracije učinkovin v stacionarnem stanju, ki jih dobimo s terapevtskim spremljanjem učinkovin.

6. LITERATURA

1. Slovenski medicinski slovar: <http://termania.net/slovarji/95/slovenski-medicinski-slovar> (dostop: 10.11.2015)
2. Slovenija-transplant: <http://www.slovenija-transplant.si> (dostop: 10.11.2015)
3. Varma V, Mehta N, Kumaran V, and Nundy S: Indication and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol.* 2011; 121862
4. Keefe EB. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011:chap 157
5. Martin P, Rosen HR. Liver transplantation. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010:chap 95
6. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:434–440
7. The institute of transplantation: <http://www.instituteoftransplantation.nhs.uk/services/liver-2/> (dostop: 10.11.2015)
8. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, Neves DB, Pandullo FL, Felga GE, Alves JA, Curvelo LA, Diaz LG, Rusi MB, Viveiros Mde M, Almeida MD, Pedroso PT, Rocco RA, Meira Filho SP. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015; 13(1): 149-52
9. Tung Wan Song A, Vivian Iida Avelino-Silva, Arruda Pecora RA, Pugliese V, Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque, and Abdala E: Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(18): 5363-5374
10. Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K et al: Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232: 490-500
11. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P et al: Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9: 1231-1243. doi:10.2016/j.lts.2003.09.018

12. EJERE, Vincent Chikwendu and OKANYA, Chinagorom Laureta: Organ transplantation and its physiological implications – A Review. *Animal Research International* 2013; 10(3): 1752 – 1778
13. Flis V: Izbrana poglavja iz kirurgije: učbenik za kirurgijo na visokih zdravstvenih šolah; 1.izdaja, Obzorja d.o.o. Maribor, 2003; 348
14. Baran DA, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber PA, West L, Zukermann A: Immunosuppression and Rejection, The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 2: 1-41
15. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS: Current Status of Immunosuppression in Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(2): 150-158
16. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P: Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399(8): 981-8
17. Desai M, Neuberger J: Chronic liver allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2009; 41(2): 773-6
18. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D: From immunosuppression to tolerance. *Journal of Hepatology*, 2015; 62(1): 170-85
19. Interna klinika Klinični oddelek za gastroenterologijo: Navodilo pacientom: Kaj lahko pričakujemo od transplantacije jeter; 2.izdaja, 2013: 1-5
20. World Public Library: http://www.worldlibrary.org/Article.aspx?Title=Liver_transplantation (dostop: 10.11.2015)
21. Ashwani K. Singal and Patrick S. Kamath: Model for End-stage Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(1): 50-60
22. Cholongitasa E and K. Burroughs A: The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol.* 2012; 25(1): 6-13
23. Eurotransplant manual; Chapter 5; ET Liver Allocation; version 4.3; January 13, 2014; 10
(http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas18.pdf)

24. Eurotransplant: Organ match characteristics:
http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=organ_match_char
(dostopno:10.11.2015)
25. Parker KL, Brunton LL, Lazo JS: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; 11th Ed, 2005; str. 1406-1415
26. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G: RANG & DALE'S PHARMACOLOGY; 7th Ed, 2012; 328-331
27. Moini M, Michael L Schilsky, and Eric M Tichy: Review on immunosuppression in liver transplantation. World J Hepatol. 2015; 7(10): 1355-1368
28. Kemmer N, Neff G: Recipient-based approach to tailoring immunosuppression in liver transplantation. Transplant Proc. 2010; 42(5): 1731-7
29. Fukudo M: Individualized dosage regimen of immunosuppressive drugs based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Yakugaku Zasshi. 2007; 127(7): 1081-9
30. Temelji patološke fiziologije: Urednik Samo Ribarič, 2.izdaja, Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2011: 45-52
31. Agnes E. Coutinho, Karen E. Chapman: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. Mol Cell Endocrinol. 2011; 335(1):2-13
32. EMC: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28928> (dostop: 12.11.2015)
33. Univerzitetni klinični center Ljubljana: Klinični oddelek za gastroenterologijo; http://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddelki/inter_na_klinika/ko_za_gastroenterologijo (dostop: 12.11.2015)
34. Vončina J. Presajanje organov v Sloveniji (Organ transplantation in Slovenia). 2000; ISIS(3): 35-36
35. Uradni list Republike Slovenije (Ur.l.RS, št. 56/2015): Zakon o pridobivanju in presaditvi delov človeškega telesa zaradi zdravljenja (ZPPDČT). 2015; št. 501-08/15-1/16; 6539-6548
36. Uradni list Republike Slovenije (Ur.l.RS, št. 70/2003): Pravilnik o načinu vodenja čakalnih seznamov ter imunogenetska in medicinska merila za določitev vrstnega reda in izbiro prejemnika delov človeškega telesa. 2003; št. 020-87/02; 10813-10814

37. Centralna baza zdravil (CBZ): [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (dostop: 12.11.2015)
38. Ju-Seop Kang, Mini-Ho Lee: Overview of the therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009; 24(1): 1-10
39. Leskošek B, Pajntar M: Lightweight application for generating clinical research information systems: MAGIC. *Wien Klin Wochenschr.* 2015; 127(5): 228-34
40. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, Guckelberger O, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P: Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant.* 2013; 13(9): 2384-94
41. Barber K, Blackwell J, Collett D, and Neuberger J: Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut.* 2007; 56(2): 279-282
42. Berlakovich GA: Challenges in transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(25): 8033-9
43. Iruzubieta P, Crespo J, Fábrega E: Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(48): 9198-9208
44. Evropski register presaditve jeter: <http://www.eltr.org/> (dostop: 16.12.2015)
45. Osebno sporočilo dr. Matjaža Hafnerja iz KOGE UKC Ljubljana
46. Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W, D'Albuquerque LC: Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig.* 2015; 28(3): 212-5
47. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (dostop: 17.2.2016)

7. PRILOGE

PRILOGA 1: Indikacije za presaditev jeter (3, 9)

AKUTNA JETRNA ODPOVED	<ul style="list-style-type: none"> • Akutni hepatitis A • Akutni hepatitis B • Hepatotoksičnost zaradi toksinov/učinkovin
CIROZA JETER ZARADI KRONIČNIH JETRNH BOLEZNI	<ul style="list-style-type: none"> • Kronični virusni hepatitis C • Kronični virusni hepatitis B • Alkoholna jetrna bolezen • Avtoimuni hepatitis • Kriptogena ali idiopatska jetrna bolezen • Primarna biliarna ciroza jeter in primarni sklerozirajoči holangitis • Sekundarna biliarna ciroza
PRESNOVNE MOTNJE	<ul style="list-style-type: none"> • Pomanjkanje antitripsina α-1 • Dedna hemokromatoza • Wilsonova bolezen • Motnje shranjevanja glikogena • Hiperoksalurija tipa 1 • Družinska hiperholesterolemija
MALIGNOST	<ul style="list-style-type: none"> • Primarni rak jeter: hepatocelularni karcinom, holangiokarcinom • Metastaze: karcinoidni tumorji in tumorji Langerhansovih otočkov trebušne slinavke
DRUGO	<ul style="list-style-type: none"> • Policistična jetrna bolezn • Sindrom Budd-Chiari

PRILOGA 2: Kontraindikacije za presaditev jeter (3, 9, 12)

ABSOLUTNE KONTRAIKACIJE	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivno maligno obolenje izven jeter • Jetrni malignom, ki metastazira v velike žile in drugod po telesu • Nenadzorovana okužba, z izjemo okužbe hepatobiliarnega sistema • Zloraba prepovedanih spojin ali alkohola • Hujša komorbidnost • Slaba komplanca ali nezadostna motivacija bolnika • Tehnične ovire • Možganska smrt
RELATIVNE KONTRAIKACIJE	<ul style="list-style-type: none"> • Visoka starost • Okužba z virusom HIV • Holangiokarcinom • Tromboza vene porte • Psihosocialni problemi

PRILOGA 3: Statusi angl. United Network of Organ Sharing (UNOS) ter zamenjava statusa 2A, 2B in 3 za MELD točkovanje (3, 22)

<p>STATUS 1</p>	<p>Bolniki, ki imajo hitro napredujočo (nenadno) odpoved jeter ali njihov nov presadek jeter ne deluje (preživetje brez presaditve jeter je <7 dni). Ti bolniki so najbolj kritični. Stanja, po katerih bolnike uvrščamo v ta status so:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nenadna jetrna okvara, kot je običajno opredeljena • Primarno nedelovanje presadka v <7 dneh po presaditvi • Arterijska jetrna tromboza v <7 dneh po presaditvi • Akutna dekompenzirana Wilsonova bolezen
<p>STATUS 2A (MELD \geq 30)</p>	<p>Bolniki, ki imajo kronično jetrno bolezen in so v bolnišnici na intenzivni enoti (preživetje brez presaditve je <7 dni). Rezultat CTP \geq10 in bolnik ima vsaj enega od naslednjih kriterijev:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neodzivna aktivna krvavitev iz varic • Hepatorenalni sindrom • Neodzivni ascites/jetrni hidrotoraks • Stadij 3 ali 4 jetrne encefalopatije
<p>STATUS 2B (MELD 24-29)</p>	<p>Bolniki, ki imajo kronično jetrno bolezen in se njihova potreba po presaditvi jeter urgentno veča, vendar ne dosežajo kriterijev za status 2A. Rezultat CTP je \geq10 ali \geq7 in imajo vsaj enega od spodaj naštetih kriterijev:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neodzivna aktivna krvavitev iz varic • Hepatorenalni sindrom • Spontani bakterijski peritonitis • Neodzivni ascites/jetrni hidrotoraks • Prisotnost hepatocelularnega karcinoma
<p>STATUS 3 (MELD < 24)</p>	<p>Bolniki, ki imajo kronično jetrno bolezen in so pod stalnim nadzorom zdravnika, vendar niso v bolnišnici (razen krajši obiski bolnišnice). Rezultat CTP je \geq7, vendar bolniki ne dosežajo kriterijev za status 2B.</p>

PRILOGA 4: Imunosupresivna zdravila, ki se pogosto uporabljajo v uvajalni in vzdrževalni fazi imunosupresivne terapije po presaditvi jeter (9, 15, 16, 26, 27, 28).

POLIKLONSKA PROTITELESA (zmanjšujejo koncentracijo limfocitov T)

ANTITIMOCITNI GLOBULIN (ATG)-kunjci

ANTILIMFOCITNI GLOBULIN (ALG)-konjski

MEHANIZEM DELOVANJA:

Citotoksična protitelesa delujejo na limfocite neposredno citotoksično in zavrejo funkcijo limfocitov. Vežejo se na površino celic, ki so vključene v regulacijo celičnih funkcij. Motijo signale 1-3.

INDIKACIJE:

Uvajalna faza imunosupresivnega zdravljenja

Zdravljenje zavrnitvene reakcije, ki so odporne na kortikosteroide

MONOKLONSKA PROTELESA

Ne zmanjšujejo koncentracijo limfocitov T

DAKLIZUMAB (humanizirano monoklonsko protitelo)

BAZILIKSIMAB (himerno monoklonsko protitelo)

MEHANIZEM DELOVANJA:

Farmakološki učinek dosežejo z vezavo na receptor za IL-2 (IL-2R) na površini aktiviranih limfocitov T. Specifično se vežejo na α -podenoto IL-2R, preprečijo vezavo IL-2 na IL-2R in tako zavirajo aktivacijo limfocitov T, kar je ključnega pomena pri nadzoru imunskega odziva in za preprečevanje zavrnitvene reakcije po presaditvi. Zavirajo proliferacijo limfocitov T in signal 3.

INDIKACIJE:

Uvajalna faza imunosupresivnega zdravljenja

Zdravljenje zavrnitvene reakcije, ki so odporne na kortikosteroide

Zmanjšujejo koncentracijo limfocitov T**MUROMONAB-CD3 (OKT3) (mišje monoklonsko protitelo)*****MEHANIZEM DELOVANJA:**

Veže se na ϵ -verigo CD3, ki je komponenta večmolekulskega kompleksa na limfocitih T in je vključen v prepoznavanje antigenov, celično signaliziranje in proliferacijo. Moti signal 1.

INDIKACIJE:

Uvajalna faza imunosupresivnega zdravljenja

Zdravljenje zavrnitvene reakcije, ki so odporne na kortikosteroide

*umaknjen s trga, zaradi manjše uporabe in od leta 2010 ni več dosegljiv

ALEMTUZUMAB (humanizirano monoklonsko protitelo)**MEHANIZEM DELOVANJA:**

Deluje proti CD52 v periferni krvi mononuklearnih (enojedrnih) celic; zmanjšuje koncentracijo timocitov, limfocitov T in B, monocitov.

INDIKACIJE:

Uvajalna faza imunosupresivnega zdravljenja

KORTIKOSTEROIDINEŽELENI UČINKI

Kostna obolenja, SB, hipertenzija, hiperholesterolemija, bolezni GIT

METILPREDNIZOLON**PREDNIZON****PREDNIZOLON****MEHANIZEM DELOVANJA:**

Širok spekter učinkov. Njihov specifičen mehanizem imunosupresije ni povsem pojasnjen. Lizirajo in inducirajo prerazporeditev limfocitov, kar povzroči prehodno hitro zmanjšanje limfocitov (limfopenijo) v periferni krvi.

Z inhibicijo APC zavirajo transkripcijo citokinov.

INDIKACIJE:

Uvajalna faza imunosupresivnega zdravljenja

Zdravljenje akutne celične zavrnitvene reakcije

Vzdrževalna faza imunosupresivnega zdravljenja

ZAVIRALCI KALCINEVRINANEŽELENI UČINKI:

Bolezni ledvic, hipertenzija, hiperholesterolemija, SB (takrolimus)

CIKLOSPORIN**TAKROLIMUS****MEHANIZEM DELOVANJA:**

Vezava na imunofilin (ciklofilin v primeru ciklosporina oz. FKBP v primeru takrolimusa). Kompleks se veže na kalcinevrin in tako zavira aktivnost te proteinske fosfataze. Zavira transkripcijo gena za IL-2 in tako prepreči proliferacijo in odziv vnetnih limfocitov T.

Inhibira transdukcijo signala 2.

INDIKACIJE:

Vzdrževalna faza imunosupresivnega zdravljenja

ANTIMETABOLITI**NEŽELENI UČINKI:**

Supresija kostnega mozga, bolezni GIT

AZATIOPRIN**MEHANIZEM DELOVANJA:**

Je citotoksičen. Zavira sintezo purinov ter tako prekine sintezo DNA in proliferacijo limfocitov T.

INDIKACIJE:

Vzdrževalna faza imunosupresivnega zdravljenja

MOFETILMIKOFENOLAT**MEHANIZEM DELOVANJA:**

Je predzdravilo MPA, katera je močan, specifični in reverzibilni zaviralec IMBDH ter tako zavira proliferacijo limfocitov B in T.

INDIKACIJE:

Vzdrževalna faza imunosupresivnega zdravljenja

Zdravljenje zavrnitvene reakcije

ZAVIRALCI m-TORNEŽELENI UČINKI:

Hiperholesterolemija, hipertenzija, pljučna fibroza, bolezni ledvic

SIROLIMUS**EVEROLIMUS****MEHANIZEM DELOVANJA:**

Učinkovina se preko FKBP veže na receptor m-TOR, s čimer zavre aktivacijo limfocitov T.

INDIKACIJE:

Vzdrževalna faza imunosupresivnega zdravljenja

Zdravljenje zavrnitvene reakcije

Posebej uporabna pri malignih obolenjih

FTY720 (FINGOLIMOD)

Agonist receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P-R).

Zmanjša kroženje limfocitov iz limfnega sistema v krvni obtok in periferne organe.

FUZIJSKI PROTEIN

Zmanjša proliferacijo limfocitov T in zavira nastajanje citokinov, TNF- α , IFN- γ , IL-2 in IL-4.

Zavira signal 2.

PRILOGA 5: Soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana

T: 01 478 60 01
F: 01 478 60 58
E: gp.mz@gov.si
www.mz.gov.si

Eva Rola, abs. farm
Klinska cesta 7
2250 Ptuj

Prvi naslovník:
Prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.
Fakulteta za farmacijo
Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7
1000 Ljubljana

Številka: 0120-491/2015-3
KME 64/11/15
Datum: 4. januar 2016

Zadeva: Ocena etične ustreznosti predloga raziskave

Spoštovani gospod prof. dr. Mrhar in gospa Rola,
Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste z datumom 6. 10. 2015 poslali v oceno etične sprejemljivosti predlog raziskave z naslovom
"Imunosupresivno zdravljenje bolnikov po presaditvi jeter." Retrospektivna analiza zdravljenja.
KME je na seji 10. novembra 2015 ocenila, da ni etičnih zadržkov za izvedbo raziskave.
Lepo pozdravljam,

Pripravil:
Tone Žakelj

**Anton
Žakelj**

Digitalno
podpisal Anton
Žakelj
Datum:
2016.01.24
22:02:17 +01'00'

dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik KME

P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številki tega dopisa.

PRILOGA 6: Neposredno prepisani osnovni protokoli imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Osnovni protokoli imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter



Standardni imunosupresivni protokol

Dvojno kombinirano imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidom (metilprednisolonom) in **kalcinevrinskim zaviralcem** (takrolimus).

Metilprednisolon (Solu Medrol viala a 40mg, 125mg, 500mg in 1000mg; Medrol tbl. a 4mg, 8mg in 16mg)

Odmerjanje

- 0.dan SoluMedrol viala 1000mg/24h i.v. (medoperativno, v ahepatalni fazi)
- 1.dan SoluMedrol 40mg/6h i.v.
- 2.dan Medrol 40mg/6h p.os
- 3.dan Medrol 24mg/6h p.os
- 4.dan Medrol 16mg/6h p.os
- 5.dan Medrol 16mg/12h p.os
- 6.dan Medrol 16mg/24h p.os
- od 30. dne Medrol v padajočem odmerku do 4 mg/24h p.os
- po 180 dneh poskus ukinitve Medrola

Takrolimus (Prograf 1ml amp a 5 mg, kaps. 0,5mg, 1mg in 5mg, Tacni kaps. 0,5mg, 1mg in 5mg, Advagraf kaps. 0,5mg, 1mg, 3mg in 5mg, Modigraf granule za suspenzijo a 0,5 mg in 1 mg))

Odmerjanje

- Začetni iv odmerek 0,03-0,05 mg/kg/dan; peroralni odmerek 0,10-0,15 mg/kg/dan. Odmerek uravnavamo glede na koncentracijo v serumu. Odmerki so individualni in se lahko med posamezniki močno razlikujejo.
- Prvi odmerek 6h po reperfuziji (v 24h infuziji 2-3 dni oz. do peroralnega hranjenja).
- 12h po zaključeni i.v. terapiji pričeti z oralno obliko razdeljeno v dva odmerka (ob 10h in ob 22h, 2-3h pred ali po obroku).
- Zaželena koncentracija v serumu v zgodnjem post-tx obdobju je 10 ng/ml, v prvem letu 8 ng/ml, po prvem letu 5-6 ng/ml.
- Morebitna konverzija v takrolimus s podaljšanim sproščanjem je mogoča po najmanj 6 mesecih od tx v razmerju 1:1, kontrola nivoja takrolimusa 1., 2. in 4. teden po konverziji.



Protokol imunosupresivnega zdravljenja ob poslabšanju ledvične funkcije bolnikov po presaditvi jeter (oGF < 60ml/min)

Trojno kombinirano imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidom (metilprednisolonom), **kalcinevrinskim zaviralcem** (takrolimus) in **mofetil mikofenolatom** (CellCept, Myfenax). Tako lahko znižamo odmerek in serumsko koncentracijo kalcinevrinskega zaviralca ter s tem zmanjšamo njihove škodljive stranske učinke (npr. nefrotoksičnost, kar je pomembno pri bolnikih z zmanjšano ledvično rezervo). S to obliko zdravljenja začnemo ob poslabšanju bolnikove poprej primerne ledvične funkcije.

Metilprednisolon.

Odmerjanje: kot pri navodilih za dvojno imunosupresivno zdravljenje.

- 0.dan SoluMedrol viala 1000mg/24h i.v. (medoperativno, v ahepatalni fazi)
- 1.dan SoluMedrol 40mg/6h i.v.
- 2.dan Medrol 40mg/6h p.os
- 3.dan Medrol 24mg/6h p.os
- 4.dan Medrol 16mg/6h p.os
- 5.dan Medrol 16mg/12h p.os
- 6.dan Medrol 16mg/24h p.os
- od 30. dne Medrol v padajočem odmerku do 4 mg/24h p.os
- po 180 dneh poskus ukinitve Medrola

Mofetil mikofenolna kislina (CellCept viala a 500 mg, kaps. 250 mg, CellCept tbl. 500 mg, Myfenax kaps. 250 mg, Myfenax tbl. 500 mg)

- Odmerjanje: od dneva 1 dalje 1g/12h i.v. oz. p.os.

Tacrolimus

- Odmerjanje: zaželena koncentracija v serumu v zgodnjem post-tx obdobju je 8 ng/ml, v prvem letu 5-6 ng/ml, po prvem letu 4-5 ng/ml.



Uvajalno (indukcijsko) imunosupresivno zdravljenje (»renal sparing regimen«) s protilimfocitnimi monoklonskimi protitelesi za zaščito ledvične funkcije pri bolnikih s predoperativno oGF < 60 ml/min

- v kombinaciji s trojnim kombiniranim imunosupresivnim zdravljenjem s kortikosteroidom (metilprednisolonom), kalcinevrinskim zaviralcem (takrolimus) in mofetil mikofenolatom.

Pri CMV D+/R-, transplantiranih bolnikih z indukcijsko imunosupresijo je potrebna **6-mesečna**, pri CMV D-/R+ in CMV D+/R+ pa **3-mesečna** profilaksa z **ganciklovirjem** oz. **valganciklovirjem** (Valcyte 900 mg/dan)!

Basiliximab (Simulect viala a 10mg in 20 mg): 20 mg i.v. na dan 0 (medoperativno, v ahepatalni fazi) in 20 mg na dan 4.

Metilprednisolon

Odmerjanje:

- 0.dan SoluMedrol viala 500mg/24h i.v. (medoperativno v ahepatalni fazi)
- 1.dan SoluMedrol 40mg/6h i.v.
- 2.dan Medrol 40mg/6h p.os
- 3.dan Medrol 24mg/6h p.os
- 4.dan Medrol 16mg/6h p.os
- 5.dan Medrol 16mg/12h p.os

- 6.dan Medrol 16mg/24h p.os
- od 30. dne Medrol v padajočem odmerku do 4 mg/24h p.os
- po 180 dneh poskus ukinitve Medrola

Mofetil mikofenolat - od dneva 1 dalje 1g/12h i.v. oz. p.os.

Takrolimus – od dneva 5 dalje, začenši z 2 mg + 2 mg p.os. dnevno, ciljna koncentracija v 1. letu je 5 ng/ml.

PRILOGA 7: Preglednica bolnikov, ki so imeli imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009, glede na preživetje, vzrok za presaditev jeter, zavrnitveno reakcijo in imunosupresivno terapijo, ki so jo prejeli po presaditvi jeter.

ID	ŽIV/MRTEV	VZROK ZA PRESADITEV JETER	ZAVRNITVENA REAKCIJA	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
1	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	DA
2	ŽIV	Hepatitis C	DA	DA	DA	DA	-	DA
3	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	-
4	ŽIV	Akutna odpoved-neopredeljen hepatitis	DA	DA	DA	DA	DA	DA
5	ŽIV	Primarna biliarna ciroza jeter-PBC	DA	DA	DA	DA	DA	DA
6	ŽIV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	DA	-	DA	DA	-	DA
7	ŽIV	Neopredeljena jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	-	-
8	MRTEV	Wilsonova bolezen	DA	DA	DA	DA	-	-
9	ŽIV	Neopredeljena jetrna ciroza	DA	-	DA	DA	DA	-
10	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	DA
11	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	DA
12	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza + hepatitis C	-					
13	MRTEV	Hemangioendoteliomi jeter	-					
14	ŽIV	Akutna odpoved-neopredeljen hepatitis	DA	DA	DA	DA	DA	DA
15	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	-
16	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	-
17	MRTEV	Hepatitis C	DA	DA	DA	DA	DA	-
18	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	-
19	ŽIV	Wilsonova bolezen	DA	DA	DA	DA	-	-
20	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	DA
21	ŽIV	Hepatitis B + HCC	DA	DA	DA	DA	DA	DA
22	MRTEV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	-					

25	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	DA	DA
26	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	DA	-
27	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	-	DA	-	DA	DA	-
28	ŽIV	Primarna biliarna ciroza jeter-PBC	-	DA	-	DA	-	DA
29	ŽIV	Neopredeljena jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	-	-
30	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	-	DA
32	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	-	DA	-	DA	-	-
33	ŽIV	Avtoimuni hepatitis	DA	DA	DA	DA	-	DA
34	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	-	-
35	ŽIV	Hepatitis B	DA	DA	DA	DA	-	DA
36	MRTEV	Primarna biliarna ciroza jeter-PBC	DA	DA	-	DA	-	-
37	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	DA	DA	DA	-	DA
38	MRTEV	Prirojena hipoplazija žolčevodov	DA	DA	DA	DA	-	-
39	ŽIV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	-	-	DA	DA	-	-
40	ŽIV	Primarni sklerozirajoči holangitis-PSC	DA	DA	DA	DA	DA	DA
41	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	-	-	DA	DA	-	DA
43	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza	-	-	DA	DA	-	-
44	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	-					
45	ŽIV	Sindrom Budd Chiari	-	-	DA	DA	-	-
46	ŽIV	Alkoholna jetrna ciroza + HCC	DA	DA	DA	DA	-	-
47	MRTEV	Alkoholna jetrna ciroza	DA	-	DA	DA	-	DA
48	MRTEV	Primarna biliarna ciroza jeter-PBC + HCC	DA	DA	-	DA	-	-

Legenda: DA: Pri bolnikih je prišlo do zavrnitvene reakcije ali so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; - Pri bolnikih ni prišlo do zavrnitvene reakcije ali v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; PSC: Primarni sklerozirajoči holangitis; PBC: Primarna biliarna ciroza jeter; HCC: Hepatocelularni karcinom

PRILOGA 8: TDM ciklosporina in takrolimusa ter odmerjanje zdravil glede na minimalno koncentracijo v stacionarnem stanju ($c_{ss \text{ min}}$) v serumu, za vsakega posameznega bolnika.

BOLNIK ID1:

DATUM	$c_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK ZDRAVILA	$c_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK ZDRAVILA
29.1.2007	44,2	200 mg zjutraj + 200 mg zvečer		
5.2.2007	201	150 mg zjutraj + 150 mg zvečer		
19.2.2007	75,9			
5.3.2007	68,4			
13.4.2007	83,8			
28.5.2007	104,5			
11.6.2007			TAKROLIMUS	
19.6.2007			7,3	4mg zjutraj+ 3mg zvečer
3.9.2007			7,6	
21.1.2007			8,9	
7.1.2008			6,5	
29.2.2008			12,0	
26.5.2008			17,1	
?			19,8	2mg zjutraj 2 dni, nato 2mg zjutraj + 2mg zvečer
1.9.2008			7,9 (pred dializo)	
2.9.2008			7,7 (po dializi)	
18.12.2008			4,0	
2.3.2009			5,0	
1.6.2009			7,1	
5.10.2009			7,5	
4.1.2010			9,5	
1.2.2010			4,0	
12.4.2010			7,2	
12.7.2010			9,7	
11.10.2010			7,3	
20.12.2010			6,7	
14.2.2011			9,2	2mg zjutraj + 1mg zvečer
16.5.2011			4,1	
10.10.2011			7,9	1mg zjutraj + 1mg zvečer
20.1.2012			3,1	
28.5.2012			3,2	
8.8.2012			2,6	
19.11.2012			3,6	
18.3.2013			3,0	
15.4.2013			5,6	
14.5.2013			5,0	
30.9.2013			2,7	
13.1.2014			4,0	
2.6.2014			7,0	
1.8.2014			7,9	
4.8.2014			8,2	
25.8.2014			6,2	

Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID2:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
2.3.2007	156,1			
6.3.2007	194,5	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
20.3.2007	136,7			
27.3.2007	121,5			
2.4.2007	152,4	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
29.5.2007	80,4			
19.6.2007	44,1	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
3.7.2007	79,6			
25.9.2007	98,0	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
23.10.2007	79,4			
7.12.2007				
14.2.2008			TAKROLIMUS	1mg zjutraj + 1mg zvečer
15.4.2008			4,0	
14.10.2008			7,7	
16.12.2008			4,9	
21.4.2009			9,2	
15.9.2009			10,5	
3.3.2010			9,0	
14.9.2010			15,1	
19.3.2011			16,1	1mg zjutraj + 0,5mg zvečer
13.9.2011			4,7	
7.2.2012			6,2	1mg zjutraj + 1mg zvečer
9.10.2012			7,0	
12.2.2013			15,8	
21.5.2013			9,4	
24.9.2013			7,9	
11.2.2014			12,3	1mg zjutraj + 0,5mg zvečer
8.7.2014			10,6	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID3

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
8.5.2007	96,3	175mg zjutraj + 175mg zvečer		
15.5.2007	208,1	150 mg zjutraj + 150mg zvečer		
29.5.2007	106,7			
12.6.2007	85,9			
18.6.2007			TAKROLIMUS	4mg zjutraj + 4mg zvečer
10.7.2007			12,1	4mg zjutraj + 3mg zvečer
24.7.2007			9,9	
24.7.2007-13.9.2007			8,6	
18.9.2007			7,8	
23.10.2007			9,7	
27.11.2007			7,7	
18.12.2007			13,2	3mg zjutraj + 3mg zvečer
18.12.2007-8.1.2008			10,1	
4.3.2008			13,9	2mg zjutraj + 2mg zvečer
4.3.2008-2.4.2008			5,3	
27.5.2008			5,1	
30.9.2008			6,2	
20.1.2009			6,2	
28.4.2009			3,6	
30.4.2009			9,0	
4.5.2009			10,2	
6.10.2009			7,0	
19.1.2010			5,1	3mg zjutraj + 2mg zvečer
11.5.2010			6,9	
11.10.2010			7,0	
15.2.2011			8,3	
7.6.2011			8,0	
12.6.2012			5,5	
11.12.2012			8,0	
11.6.2013			6,7	
10.12.2013			6,3	
10.12.2013-20.12.2013			7,1	
21.1.2014			7,9	
10.6.2014			7,6	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID4:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
8.5.2007	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	7,7	4mg zjutraj + 4mg zvečer
15.5.2007			8,9	
12.6.2007			8,0	
19.6.2007			6,0	
3.7.2007			8,0	
17.7.2007			9,0	
7.8.2007			6,9	
4.9.2007			11,1	
2.10.2007			6,2	
6.11.2007			5,9	
27.11.2007			7,1	
28.12.2007			7,8	
29.1.2008			8,7	
4.3.2008			11,6	
15.4.2008			9,4	
17.6.2008			7,4	
2.9.2008			9,3	
17.12.2008			10,0	
31.3.2009			7,7	
9.6.2009			7,7	
20.10.2009			8,4	
24.11.2009			8,9	
9.3.2010			10,8	
1.6.2010			10,6	
2.11.2010			11,1	3mg zjutraj + 3mg zvečer
10.5.2011			8,1	
21.6.2011			7,8	
19.7.2011			11,8	
2.8.2011			11,4	
27.9.2011			8,0	
10.1.2012			9,1	
6.3.2012			8,3	
19.6.2012			7,2	ADVAGRAF® 5mg/dan
18.9.2012			6,1	
18.9.2012-11.10.2012			5,5	
11.12.2012			5,9	
11.6.2013			4,5	
10.12.2013			6,2	
10.6.2014			3,0	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID5:

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKORLIMUSA
1.8.2007	186,7	100mg zjutraj + 100mg zvečer	TAKROLIMUS	3mg zjutraj + 2mg zvečer
3.9.2007				8,7
17.9.2007				7,8
1.10.2007				9,4
15.10.2007				5,8
5.11.2007				7,2 2mg zjutraj + 2mg zvečer
10.12.2007				6,5
18.1.2008				11,2 1mg zjutraj + 2mg zvečer
10.3.2008				6,4
12.5.2008				7,7
16.6.2008				8,5
18.8.2008				9,3 1mg zjutraj + 1mg zvečer
3.11.2008				6,1
22.12.2008				3,9
6.2.2009				6,1
11.5.2009				6,5
17.8.2009				7,3
9.11.2009				8,4
1.2.2010				5,7
3.5.2010				5,7
16.8.2010				6,1
18.10.2010				8,0
3.1.2011				7,5
16.5.2011				7,5
11.7.2011				6,1
21.11.2011				24,2 Sum na jutranji odmerek zdravila
5.12.2011				10,1
23.1.2012				7,8
23.4.2012				7,4
18.6.2012				7,7
8.10.2012				6,5
18.1.2013				8,3
20.5.2013				8,4
2.9.2013				7,7 ADVAGRAF® 2mg/dan
1.9.2013-3.10.2013				7,0
16.12.2013				7,5 1,5mg/dan
24.3.2014				5,3
3.6.2014				4,6

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID6:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
3.12.2007			7,4	2mg zjutraj + 2mg zvečer
10.12.2007			6,3	
20.12.2007			9,5	
3.1.2008			6,1	
14.1.2008			3,9	2mg zjutraj + 3mg zvečer
4.2.2008			7,7	
4.2.2007- 27.2.2008			10,5	2mg zjutraj + 2mg zvečer
17.3.2008			6,7	
12.5.2008			7,2	
2.6.2008			5,7	
3.7.2008			6,3	
18.8.2008			5,0	
22.9.2008			6,0	
20.10.2008			7,4	
15.12.2008			6,1	
26.1.2009			7,2	
23.3.2009			7,2	
11.5.2009			7,4	
31.8.2009			3,6	
16.11.2009			7,5	
22.2.2010			5,8	
12.4.2010			3,3	
17.5.2010			4,3	
12.7.2010			3,0	
20.9.2010			3,4	
6.12.2010			4,3	
7.3.2011			4,1	
30.5.2011			3,9	
29.8.2011			3,3	
7.11.2011			3,4	
27.2.2012			4,7	
5.5.2012			6,5	
28.5.2012			3,4	
2.7.2012			2,5	
3.9.2012			2,7	
19.11.2012			3,7	
10.12.2012			2,3	
18.3.2013			5,5	
15.4.2013			4,4	
10.6.2013			4,0	
2.9.2013			4,8	
27.1.2014			4,2	
25.8.2014			4,9	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID7:

DATUM	$C_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	$C_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
3.3.2008		100mg zjutraj + 100mg zvečer		
7.4.2008	133,0			
19.5.2008	231,9	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
15.7.2008	172,0	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
15.9.2008	74,7			
1.12.2008	139,2			
12.12.2008	140,8	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
16.2.2009	166,4	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
20.2.2009			TAKROLIMUS	2mg zjutraj + 2mg zvečer
16.2.2009-16.3.2009			14,5	2mg zjutraj + 1mg zvečer
4.5.2009			13,0	
15.7.2009			19,2	1mg zjutraj + 1mg zvečer
31.8.2009			11,1	
2.11.2009			8,4	
18.1.2010			9,4	
3.5.2010			10,5	
13.10.2010			11,9	
23.5.2011			9,7	
27.6.2011			11,3	
19.9.2011			10,8	1mg zjutraj + 0,5mg zvečer
16.1.2012			5,7	
4.6.2012			6,4	
8.4.2013			9,8	
30.9.2013			7,8	ADVAGRAF® 2mg/dan
10.2.2014			8,2	1,5mg/dan
19.5.2014			5,2	

Legenda: $C_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID8:

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
24.2.2004		150mg zjutraj + 125mg zvečer		
2.3.2004	114,5	150mg zjutraj + 150mg zvečer		
9.3.2004				
13.4.2004	137,1	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
4.5.2004	118,1			
8.6.2004	151,8			
6.7.2004				
17.8.2004	106,8			
6.10.2004		100mg zjutraj + 100mg zvečer		
2.11.2004	130,9	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
21.12.2004	90,9			
11.1.2005	125,2			
25.1.2005	59,9			
22.3.2005	193,1	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
19.4.2005	101,2			
24.5.2005	132,4	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
28.6.2005	84,8			
29.6.2005			TAKROLIMUS	5mg zjutraj + 5mg zvečer
16.8.2005			3,8	5mg zjutraj + 6mg zvečer
6.9.2005			9,4	
11.10.2005			8,8	
15.11.2005			8,6	
20.12.2005			10,2	4mg zjutraj + 5mg zvečer
28.2.2006			5,7	
11.4.2006			6	
9.5.2006			6,9	
4.7.2006			9,7	4mg zjutraj + 3mg zvečer
12.9.2006			5,6	4mg zjutraj + 4mg zvečer
21.11.2006			9,6	4mg zjutraj + 3mg zvečer
3.1.2007			5,9	
15.5.2007			4,3	
15.5.2007-14.6.2007			6,4	
10.7.2007			5,3	
28.8.2007			8,4	

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID9:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
12.12.2007			12,6	4mg zjutraj + 3mg zvečer
20.12.2007			5,9	
3.1.2008			3,4	4mg zjutraj + 4mg zvečer
15.1.2008			7,3	
28.1.2008			7,4	
28.1.2008-29.2.2008			8,8	
10.3.2008			8,5	
14.4.2008			7,8	
26.5.2008			9,6	4mg zjutraj + 3mg zvečer
9.7.2008			9,3	3mg zjutraj + 3mg zvečer
15.9.2008			9,6	
20.10.2008			12	3mg zjutraj + 2mg zvečer
5.1.2009			8,3	2mg zjutraj + 2mg zvečer
23.3.2009			15,2	2mg zjutraj + 1mg zvečer
6.4.2009			5,4	
1.6.2009			6,1	
21.9.2009			5,6	
21.12.2009			5,4	
22.3.2010			8,1	
28.6.2010			4,6	
18.10.2010			3,2	
14.2.2011			9,8	
30.5.2011			5,4	
19.9.2011			3	
30.1.2012			1,7	ADVAGRAF® 2mg/dan zjutraj
7.5.2012			5,5	
27.8.2012			8,2	
7.1.2013			8,1	
7.1.2013-7.2.2013			2,8	3mg/dan
3.6.2013			9,3	2,5mg/dan
7.10.2013			3,6	3mg/dan
7.10.2013-7.11.2013			4,7	
3.2.2014			2,6	3,5mg/dan
2.6.2014			2,6	
22.9.2014			3,4	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID10:

DATUM	$C_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORIN	$C_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
20.12.2007	178,4	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
3.1.2008	181,9			
10.1.2008	199,6	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
21.1.2008	143,6			
4.2.2008	139,6	75mg zjutraj + 50mg zvečer (normaliziranje ledvične funkcije ob znižanju odmerka)		
4.2.2008-27.2.2008	102,4			
3.3.2008	73,5			
7.4.2008	62,6			
26.5.2008	67,1			
9.7.2008	88,8			
15.9.2008	79,9			
20.10.2008	163,6	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
19.1.2009	84,6	25mg zjutraj + 50mg zvečer		
30.3.2009	65,4			
15.7.2009	107,6			
5.10.2009	95,2			
11.1.2010	129,3	25mg zjutraj + 25mg zvečer		
19.4.2010	64,3			
12.7.2010	74,8			
8.11.2011	54,1			
14.2.2011	61			
9.5.2011	68,4			
29.8.2011	74,3			
19.10.2011	66,1			

Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID11:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
29.2.2008	242	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
19.2.2008-27.2.2008	310,7	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
3.3.2008	247,1	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
17.7.2008	298,3	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
7.4.2008	71,9			
19.5.2008	96,7			
9.7.2008	101,7			
8.9.2008	79,7	50mg zjutraj + 50mg zvečer blaga ledvična insuficienca zaradi zdravljenja s zaviralci kalcinevrina-znižanje odmerka		
20.10.2008	60,2			
5.1.2009	115			
30.3.2009	71,6			
15.7.2009	68,5			
16.11.2009	100,5			
22.2.2010	105	50mg zjutraj + 25mg zvečer		
7.6.2010	72,3			
27.9.2010	72,9	25mg zjutraj + 25mg zvečer		
10.1.2011	56,8			
18.4.2011	65,8			
22.8.2011	56,5			
12.12.2011	75,3			
16.4.2012	127,6			
28.8.2012	79,3			
17.12.2012	46,5			
8.4.2013	55,1			
30.9.2013	32,5			
27.1.2014	50,5			
2.6.2014	27,7			

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID14:

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
10.3.2008			TAKROLIMUS	3mg zjutraj + 3mg zvečer
17.3.2008			10,3	
28.3.2008			13,1	3mg zjutraj + 2mg zvečer
14.4.2008	CIKLOSPORIN	75mg zjutraj + 75mg zvečer	9,7	
19.8.2008	188,4			
10.9.2008	117,4			
29.9.2008	106,1			
6.10.2008	149,4	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
3.11.2008	103			
14.11.2008	40,6			
24.11.2008	30			
27.11.2008	85			
30.11.2008	150,3			
1.12.2008	164,5	50mg zjutraj + 25mg zvečer		
22.12.2008			19,1	2mg zjutraj + 2mg zvečer
5.1.2009			9	2mg zjutraj + 1mg zvečer
19.1.2009			7,2	1mg zjutraj + 1mg zvečer
9.2.2009			6,5	
23.3.2009			5,1	
4.5.2009			5,8	
15.7.2009			3,5	2mg zjutraj + 2mg zvečer
14.9.2009			10,8	1mg zjutraj + 2mg zvečer
14.12.2009			8,6	1mg zjutraj + 1mg zvečer
15.3.2010			7,6	
28.6.2010			7,5	
13.10.2010			8,4	
17.1.2011			5,1	
18.4.2011			5,5	
22.8.2011			5,4	
9.1.2012			4,4	
14.5.2012			2,1	
10.9.2012			5	ADVAGRAF® 2mg/dan
10.12.2012			7,7	
25.2.2013			2,7	3mg/dan
13.5.2013			5,4	
1.7.2013			6,5	
4.1.2013			5,3	
6.1.2014			15,4	2mg/dan
19.5.2014			4,1	2,5mg/dan
19.5.2014-20.6.2014			5,2	2mg/dan
1.9.2014			3,1	

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID15:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
18.4.2008		100mg zjutraj + 100mg zvečer		
26.4.2008		75mg zjutraj + 75mg zvečer		
13.5.2008	202,0			
27.5.2008	84,6	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
2.6.2008	150,5			
5.6.2008	176,0			
17.6.2008	153,3			
15.7.2008	153,9			
15.7.2008	174,7			
5.8.2008	170,6	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
2.9.2008	145,5	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
14.10.2008	<25			
27.1.2009	110,6			
2.6.2009	162,9	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
3.11.2009	129,8			
2.2.2010	>200(bolnica pove, da je jemala SN zjutraj, tudi pred kontrolami)			
16.2.2010	401,4			
18.2.2010	361,2	znižanje odmerka na 25mg zjutraj + 25mg zvečer, vendar je namesto znižala odmerek, povišala za 25mg		
23.2.2010	171,3	25mg zjutraj + 25mg zvečer		
16.3.2010	107,3			
13.4.2010	78,8			
27.5.2010	58,7			
22.6.2010	102,2	25mg zjutraj + 50mg zvečer		
23.11.2010	125,0	25mg zjutraj + 25mg zvečer		
19.4.2011	85,6			
18.10.2011	73,5			
17.4.2012	84,3			
16.10.2012	51(nova metoda)			
16.4.2013	27,4			
19.7.2013	38,1			
29.10.2013	47,6			
4.2.2014	21,5			
4.3.2014	48,9			
3.6.2014	18,5	25mg zjutraj + 50mg zvečer		
11.6.2014		25mg zjutraj + 25mg zvečer		
9.9.2014	106,6			
23.9.2014	116,5			

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID16:

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
29.4.2008			Takrolimus	3mg zjutraj + 3mg zvečer
29.4.2008-30.4.2008			9,1	
5.5.2008			8,8	
12.5.2008			9,8	
2.6.2008			9,0	
9.7.2008			11,8	3mg zjutraj + 2mg zvečer
8.9.2008			10,5	2mg zjutraj + 2mg zvečer
3.11.2008			7,6	
5.1.2009			7,6	
23.3.2009			12,0	2mg zjutraj + 1mg zvečer
4.5.2009			5,7	
17.8.2009			7,2	
30.11.2009			6,9	
1.3.2010			5,5	
20.9.2010			7,2	
10.1.2011			7,6	
18.4.2011			7,6	
22.8.2011			6,6	
12.12.2011			7,4	
26.3.2012			4,6	ADVAGRAF® 3mg/dan
26.3.2012-31.5.2012			5,0	
2.7.2012			6,9	
12.11.2012			7,5	
11.3.2013			9,7	2,5mg/dan
17.6.2013			16,4	1,5mg/dan
17.6.2013-3.7.2013			2,9	2,5mg/dan
4.11.2013			4,7	
3.2.2014			4,1	
2.6.2014			3,9	

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID17:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
29.4.2008	294,7	150mg zjutraj + 150mg zvečer -->125mg zjutraj + 125mg zvečer		
6.5.2008	187,7	125mg zjutraj + 100mg zvečer		
13.5.2008	168,5			
27.5.2008	154,4	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
10.6.2008	133,8			
24.6.2008	148,6			
15.7.2008	218,9	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
18.7.2008			TAKROLIMUS:levkopenija +trombocitopenija -->	
23.9.2008	198,2	50mg zjutraj + 50mg zvečer		

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID18:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
	CIKLOSPORIN	175mg zjutraj + 175mg zvečer		
6.5.2008	154,7			
13.5.2008	150,4			
27.5.2008	144,8			
17.6.2008	119,9			
15.7.2008	127,0			
22.7.2008	135,9			
5.8.2008	111,7			
2.9.2008	123,4			
16.9.2008	122,3			
14.10.2008	148,9	150mg zjutraj + 150mg zvečer		
9.12.2008	97,6			
10.3.2009	204,3	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
10.3.2009-31.3.2009	150,7	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
15.9.2009	152,8			
15.9.2009-29.9.2009	106,0	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
19.1.2010	111,4	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
13.4.2010	130,1	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
8.6.2010	78,8			
14.9.2010	82,3			
11.1.2011	91,2			
10.5.2011	78,7			
11.10.2011	87,4			
20.3.2012	79,4			
9.10.2012	46,9(nova metoda)			
26.2.2013	57,8			
4.6.2013	34,9			
26.11.2013	59,9			
20.5.2014	57,3			

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID19:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORIN	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUS
10.6.2008	129,8	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
24.6.2008	137,9			
24.6.2008	142,1			
1.7.2008	136,7			
8.7.2008	117,5			
15.7.2008	133,6			
15.7.2008-30.7.2008	134,6			
13.8.2008	127,9			
26.8.2008	124,3			
16.9.2008	111,4			
30.9.2008	142,6	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
7.10.2008	88,2			
28.10.2008	99,3			
18.11.2008	83,7			
16.12.2008	85,3			
3.2.2009	70,6			
10.3.2009	75,8			
5.5.2009			Takrolimus	3mg zjutraj + 3mg zvečer
7.5.2009			1,5	
8.5.2009			5,2	
11.5.2009			24,3	
13.5.2009			10,7	
15.5.2009			9,8	
26.5.2009			7,7	
9.6.2009			8,3	
30.6.2009			7,6	
4.8.2009			9,5	
29.9.2009			7,3	
3.11.2009			10,2	3mg zjutraj + 2mg zvečer
22.12.2009			9,7	2mg zjutraj + 2mg zvečer
16.3.2010			6,6	
8.6.2010			5,6	
21.9.2010			5,8	
1.1.2011			5,6	
3.5.2011			8,6	
27.9.2011			6,3	
17.1.2012			5,0	2mg zjutraj + 3mg zvečer
5.5.2012			7,7	
23.10.2012			6,8	
19.2.2013			6,3	
28.5.2013			8,4	
1.10.2013			5,5	3mg zjutraj + 3mg zvečer
18.2.2014			7,7	
27.5.2014			6,2	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID20:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
	Ciklosporin	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
1.7.2008	43,4	150mg zjutraj + 150mg zvečer		
3.7.2008	94,0	175mg zjutraj + 150mg zvečer		
9.7.2008	155,9	150mg zjutraj + 150mg zvečer		
22.7.2008	179,0	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
5.8.2008	90,0	125mg zjutraj + 150mg zvečer		
18.8.2008	158,4	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
29.9.2008	91,7			
1.12.2008	100,7			
9.2.2009	122,9	125mg zjutraj + 100mg zvečer		
11.5.2009	120,0			
15.5.2009			Takrolimus	4mg zjutraj + 3mg zvečer
7.8.2009			16,7	
11.8.2009			11,3	
14.8.2009			7,7	
18.8.2009			8,5	3mg zjutraj + 3mg zvečer
14.9.2009			6,5	2mg zjutraj + 3mg zvečer
21.12.2009			13,2	1mg zjutraj + 2mg zvečer
22.3.2010			8,9	1mg zjutraj + 1mg zvečer
28.6.2010			5,1	
20.9.2010			4,2	
10.1.2011			4,9	
9.5.2011			3,7	
21.11.2011			4,2	
27.2.2012			5,3	
18.6.2012			5,4	
5.11.2012			4,5	
11.3.2013			4,3	
17.6.2013			4,7	
7.10.2013			3,8	
14.4.2014			2,4	
25.8.2014			5,2	
3.9.2014			3,5	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID21:

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
15.7.2008	188,5			
30.7.2008	135,1			
5.8.2008	146,1			
26.8.2008	207,5	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
24.9.2008	143,9	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
28.10.2008	72,8	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
11.11.2008	137,4	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
2.12.2008	107,3			
6.1.2009	122,6			
20.1.2009	101,5	75mg zjutraj + 75mg zvečer (blaga ledvična insuficienca)		
10.2.2009	93,1			
23.3.2009	103,4			
5.5.2009	128,4		Takrolimus	4mg zjutraj + 4mg zvečer
22.6.2009				5,7 1mg zjutraj + 1mg zvečer
7.7.2009				4,8
24.7.2009				8,0
5.8.2009				9,0
10.8.2009				11,5
13.8.2009				11,9
11.9.2009				1mg zjutraj + 1mg zvečer
27.10.2009				6,4
17.11.2009				6,8
1.12.2009				3,7
19.1.2010				6,2
23.3.2010				6,3
25.5.2010				6,6
28.9.2010				5,3
25.1.2011				4,1
8.3.2011				7,3
7.6.2011				8,0
18.10.2011				4,7 2mg zjutraj + 1mg zvečer
10.1.2012			RETRANSPLANTACIJA	
20.3.2012				6,4 2mg zjutraj + 1mg zvečer
3.4.2012				7,3 2mg zjutraj + 2mg zvečer
17.4.2012				11,9 2mg zjutraj + 1mg zvečer
15.5.2012				2mg zjutraj + 2mg zvečer (prisotna ledvična insuficienca)
19.6.2012				5,2
10.7.2012				9,9
21.8.2012				8,1
9.10.2012				8,5
23.10.2012				8,7
14.11.2012				7,5 1mg zjutraj + 1mg zvečer
18.12.2012				5,2
12.2.2013				6,3 1mg zjutraj + 1mg zvečer
23.4.2013				5,7
18.6.2013				4,5 2mg zjutraj + 1mg zvečer
8.10.2013				6,3
14.1.2014				8,5
22.4.2014				7,8
16.9.2014				8,9 1mg zjutraj + 1mg zvečer

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID25:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
	Ciklosporin	150mg zjutraj + 125mg zvečer		
5.8.2008		150mg zjutraj + 125mg zvečer		
13.8.2008	149,2	125mg zjutraj + 100mg zvečer		
19.8.2008	197,3	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
26.8.2008	158,4			
9.9.2008	166,5			
30.9.2008	167,6	75mg zjutraj + 100mg zvečer		
14.10.2008	179,7	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
18.11.2008	158,2	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
19.11.2008			Takrolimus	4mg zjutraj + 4mg zvečer
5.12.2008				2mg zjutraj + 1mg zvečer
29.12.2008			5,7	
20.1.2009			7,3	
3.3.2009			6,7	
26.5.2009			4,6	
21.7.2009			5,8	
13.10.2009			5,8	
8.12.2009			6,8	
16.3.2010			5,4	
21.9.2010			5,4	
8.3.2011			4,6	
24.5.2011			4,3	
8.11.2011			4,9	
8.5.2012			3,8	
20.11.2012			5,2	
7.5.2013			3,6	
19.11.2013			5,0	
20.5.2014			5,2	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID26:

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUS (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
			Takrolimus	4mg zjutraj + 3 mg zvečer
12.8.2008			26,1	2mg zjutraj + 2mg zvečer
19.8.2008			9,5	
2.9.2008			6,0	
16.9.2008			8,5	
7.10.2008			5,5	
28.10.2008			8,1	
25.11.2008			12,0	2mg zjutraj + 1mg zvečer
16.12.2008			4,8	2mg zjutraj + 2mg zvečer
17.3.2009			6,8	
9.6.2009			7,4	
20.10.2009			6,9	
2.3.2010			5,4	
8.6.2010			5,7	
30.11.2010			9,1	
19.4.2011			8,5	
18.10.2011			11,3	2mg zjutraj + 1mg zvečer
18.11.2011			6,4	
10.4.2012			6,0	
16.10.2012			10,2	1mg zjutraj + 1mg zvečer
16.10.2012-7.11.2012			5,7	
15.4.2013			3,9	1mg zjutraj + 2mg zvečer
16.4.2013			5,8	
29.10.2013			4,7	
15.4.2014			6,4	

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID27

DATUM	C _{ss} min CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss} min TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
19.8.2008	62,0			
26.8.2008	73,6	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
2.9.2008	63,6	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
16.9.2008	116,1			
30.9.2008	111,3			
14.10.2008	110,1			
11.11.2008	153,9	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
25.11.2008	94,0			
13.1.2009	73,7	75mg zjutraj + 100mg zvečer		
10.3.2009	134,8	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
14.4.2009	106,5			
9.6.2009	87,2			
20.10.2009	139,0	50mg zjutraj + 75mg zvečer		
16.11.2009	111,2			
9.2.2010	130,7	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
25.5.2010	85,4			
28.9.2010	111,4			
22.2.2011	90,7			

Legenda: c_{ss} min: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID28:

DATUM	$c_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSP	$c_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
1.12.2008	120,2	75mg zjutraj + 100mg zvečer		
22.12.2008	133,7	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
12.1.2009	224,2	50mg zjutraj + 75mg zvečer		
2.2.2009	89,5	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
16.2.2009	117,0	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
30.3.2009	98,7			
20.4.2009	100,8			
4.5.2009	93,2	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
8.6.2009	82,9			
15.7.2009	104,0			
14.9.2009	121,2	50mg zjutraj + 25mg zvečer		
7.12.2009	73,7	25mg zjutraj + 25mg zvečer		
8.3.2010	74,2			
7.6.2010	70,5			
13.9.2010	89,6			
29.11.2010	78,3			
7.3.2011	69,3			
13.6.2011	82,2			
26.9.2011	77,9			
7.11.2011	84,6			
27.2.2012	102,7			
28.5.2012	99,7			
27.8.2012	78,4			
26.11.2012	40,0			
25.3.2013	42,2			
15.4.2013	37,2			
2.9.2013	138,3			
23.9.2013	85,6			
9.12.2013	142,0	visoka konc, vendar je bolnica že na minimalnem odmerku, ki ga s kapsulirno obliko preparat ni mogoče več znižati. V poštev bi prišla peroralna suspenzija		
27.12.2013	145,9	1.dan 25mg zjutraj + 25mg zvečer, vsak drugi dan le 25mg		
24.3.2014	54,6			
30.6.2014	114,3			

Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID29:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
25.11.2008	116,7	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
2.12.2008	110,0			
9.12.2008	126,0			
23.12.2008	103,3			
13.1.2009	131,1			
27.1.2009	129,7			
10.2.2009	162,1	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
10.3.2009	123,7			
7.4.2009	112,9			
5.5.2009	129,0			
8.6.2009	174,2	75mg zjutra + 75mg zvečer		
23.6.2009	142,9			
14.7.2009	145,7	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
8.9.2009				
19.11.2009			Takrolimus	3mg zjutraj + 2mg zvečer
1.12.2009				6,6
15.12.2009				6,6
5.1.2010				9,5
9.2.2010				10,7
6.4.2010				6,4
8.6.2010				4,4
14.9.2010				7,9
14.12.2010				6,3
22.3.2011				5,9
18.6.2011				7,0
22.11.2011				6,4
27.3.2012				10,0 2mg zjutraj + 2mg zvečer
2.10.2012				5,2 ADVAGRAF® 4mg zjutraj
11.12.2012				4,3 5mg zjutraj
8.1.2013				4,4 6mg zjutraj
26.3.2013				7,5
17.9.2013				6,0
10.12.2013				6,0
1.4.2014				6,6
2.9.2014				5,1

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID30:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
25.11.2008	198,9	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
2.12.2008	170,4	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
16.12.2008	70,2	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
23.12.2008	81,9	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
27.1.2009	412,7			
4.2.2009	101,1			
10.2.2009	71,3			
10.3.2009	82,3			
7.4.2009	87,2	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
5.5.2009	84,6			
7.7.2009	117,9			
15.9.2009	120,0	75mg zjutra + 75mg zvečer		
17.11.2009	118,4			
24.11.2009			Takrolimus	3mg zjutraj + 3mg zvečer
15.12.2009				6,0
22.12.2009				6,0
5.1.2010				5,9
2.2.2010				9,0
9.3.2010				7,4
13.4.2010				6,5
1.6.2010				7,8
14.9.2010				6,3
7.12.2010				7,7
8.3.2011				6,9
14.6.2011				8,3 2mg zjutraj + 2mg zvečer
18.10.2011				7,4 2mg zjutraj + 1mg zvečer
21.2.2012				5,1
29.5.2012				4,5
13.10.2012				5,1
19.3.2012				3,9
18.6.2013				6,6
8.10.2013				6,0
18.2.2014				7,1
27.5.2014				8,5

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID32:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
24.3.2009	104,7	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
31.3.2009	116,0			
7.4.2009	129,2			
21.4.2009	132,4			
28.4.2009	149,0			
19.5.2009	137,7			
21.7.2009	168,6			
15.9.2009-20.10.2009	198,0	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
	115,4			
15.12.2009	110,1			
16.3.2010	128,2			
8.6.2010	121,3			
14.9.2010	125,0			
11.1.2011	122,0	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
11.1.2011-15.2.2011	101,3			
10.5.2011	119,2			
9.6.2011	99,9	50mg zjutraj + 50mg zvečer		

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID33:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
23.3.2009	182,4	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
6.4.2009	81,5			
20.4.2009	91,2			
11.5.2009	83,1			
2.6.2009			Takrolimus	3mg zjutraj + 2mg zvečer
15.7.2009			5,7	
4.8.2009			8,6	
7.9.2009			7,6	
12.10.2009			7,4	
7.12.2009			5,9	2mg zjutraj + 2mg zvečer
8.3.2010			6,1	
7.6.2010			6,5	
28.6.2010			5,5	
6.9.2010			2,7	3mg zjutraj + 2mg zvečer
22.11.2010			6,0	
20.12.2010			8,3	2mg zjutraj + 2mg zvečer
24.1.2011			11,3	
21.3.2011			8,5	
20.6.2011			6,6	
26.9.2011			5,7	
7.11.2011			7,7	
19.12.2011			11,3	2mg zjutraj + 1mg zvečer
30.1.2012			6,0	
14.5.2012			4,2	
3.9.2012			4,4	
17.12.2012			4,4	
25.3.2013			5,9	ADVAGRAF® 3mg zjutraj
1.7.2013			1,9	4mg/dan
1.7.2013-1.8.2013			4,3	5mg/dan
14.10.2013			4,6	
13.1.2014			7,0	
13.1.2014-7.3.2014			5,4	
24.3.2014			4,6	
30.6.2014			5,1	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID34:

DATUM	$C_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	$C_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
	Ciklosporin	150mg zjutraj + 100mg zvečer		
17.3.2009	117,8			
31.3.2009	172,1	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
7.4.2009	151,8			
14.4.2009	151,8			
21.4.2009	110,8			
28.4.2009	144,4			
19.5.2009	135,4			
2.6.2009	174,8			
17.6.2009	144,8			
21.7.2009	125,8			
6.10.2009	179,4	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
7.10.2009			9,3	3mg zjutraj + 2mg zvečer
27.10.2009			8,7	
24.11.2009			8,2	
2.2.2010			5,7	
9.3.2010			7,8	
29.3.2010			8,1	
13.4.2010			7,9	
1.6.2010			8,6	
9.10.2010			8,1	
15.2.2011			6,8	
14.6.2011			9,5	2mg zjutraj + 2mg zvečer
19.7.2011			8,6	
15.11.2011			7,4	
8.5.2012			8,5	
13.1.2012			8,0	2mg zjutraj + 1mg zvečer
27.11.2012			4,8	2mg zjutraj + 2mg zvečer
8.1.2013			6,7	
5.2.2013			8,7	2mg zjutraj + 1mg zvečer
28.5.2013			6,5	
8.10.2013			6,5	
4.3.2014			10,3	
1.4.2014			7,7	
6.9.2014			7,3	

Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID35:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
6.4.2009	190,5	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
20.4.2009	188,8			
23.4.2009			Takrolimus	3mg zjutraj + 3mg zvečer
11.5.2009			9,6	3mg zjutraj + 2mg zvečer
1.6.2009			9,3	2mg zjutraj + 2mg zvečer
1.7.2009			5,6	
31.8.2009			10,6	
28.9.2009			6,2	
2.11.2009			7,6	
30.11.2009			5,6	
4.1.2010			6,8	
28.1.2010			9,3	
1.3.2010			4,4	
6.4.2010			3,8	
3.5.2010			3,6	
31.5.2010			2,5	
12.7.2010			8,9	
16.8.2010			5,8	
27.9.2010			5,6	
13.12.2010			4,0	
10.1.2011			3,8	
13.2.2011			3,4	
11.4.2011			3,5	
18.7.2011			3,2	
22.8.2011			3,6	
21.11.2011			4,4	
13.2.2012			3,4	
14.5.2012			3,3	
27.8.2012			3,6	
15.10.2012			3,0	
17.12.2012			3,8	
8.4.2013			3,7	
19.8.2013			4,1	
25.11.2013			6,2	
24.2.2014			10,3	
26.5.2014			3,4	
25.8.2014			3,2	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID36:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
21.4.2009		125mg zjutraj + 100mg zvečer		
22.4.2009		50mg zjutraj + 50mg zvečer		
19.5.2009	119,0	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
23.6.2009	167,4			
7.7.2009	147,3	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
4.8.2009	79,6 (Kri je oddala kasneje kot običajno, zato je nivo nižji)			
1.9.2009	105,7			
29.9.2009	81,7			
3.11.2009	101,8			
8.12.2009	153,6	50mg zjutraj + 25mg zvečer		
29.12.2009	86,6			
19.1.2010	101,8			
18.5.2010	71,1			
13.7.2010	97,4			
2.11.2010	59,7	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
15.2.2011	129,8	50mg zjutraj + 25mg zvečer		

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID37:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSP	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
26.5.2009	177,2	125mg zjutraj + 125mg zvečer		
2.6.2009	228,2	125mg zjutraj + 100mg zvečer		
9.6.2009	162,2	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
23.6.2009	149,1	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
14.7.2009	162,3	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
8.9.2009	123,8	75mg zjutraj + 50mg zvečer		
29.12.2009	94,7	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
26.1.2010	157,5	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
23.3.2010	133,5			
11.5.2010			Takrolimus	4mg zjutraj + 4mg zvečer (po 4 dneh so ga ukinili zaradi visokih c _o)

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID38:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
2.6.2009			Takrolimus	2mg zjutraj + 3mg zvečer

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID39:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORIN (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
7.7.2009			4,8	3mg zjutraj + 2mg zvečer
14.7.2009			8,9	3mg zjutraj + 3mg zvečer
21.7.2009			8,4	
4.8.2009			14,3	3mg zjutraj + 2mg zvečer
1.9.2009			5,9	
6.10.2009			7,7	
20.10.2009			9,4	
3.11.2009			6,4	
1.12.2009			8,2	
5.1.2010			7,7	
9.2.2010			10,0	
16.3.2010			9,7	
13.4.2010			8,1	
8.6.2010			9,2	
14.9.2010			6,6	
14.12.2010			6,4	
19.4.2011			6,6	
11.10.2011			6,8	
17.4.2012			8,2	
9.10.2012			4,1	3mg zjutraj + 3mg zvečer
23.10.2012			7,6	
15.1.2013			7,6	
4.6.2013			7,0	
10.12.2013			7,0	
10.6.2014			6,8	

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID40:

DATUM	$C_{SS \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	$C_{SS \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
26.8.2008			8,9	4mg zjutraj + 3mg zvečer
1.9.2008			8,2	
8.9.2008			10,1	
22.9.2008			14,1	3mg zjutraj + 2mg zvečer
3.11.2008			9,2	
15.12.2008			8,2	
9.2.2009			12,5	2mg zjutraj + 1mg zvečer
15.7.2009			6,4	2mg zjutraj + 2mg zvečer
21.7.2009			6,8	
10.8.2009			7,7	
17.8.2009			7,4	
21.8.2009			8,3	
2.11.2009			9,3	2mg zjutraj + 1mg zvečer
11.1.2010			5,1	
19.4.2010			6,5	1mg zjutraj + 1mg zvečer
12.7.2010				
8.11.2010			3,4	
14.2.2011			4,3	
16.5.2011			5,4	
22.8.2011			3,7	
28.11.2011			4,5	
19.3.2012			5,3	
2.7.2012			3,4	
12.11.2012			3,0	
25.3.2013			3,6	ADVAGRAF® 2mg/dan (C_0 : 2,8 mg/L)
19.8.2013			3,1	
25.11.2013			2,8	
3.3.2014			4,2	
23.6.2014			2,9	

Legenda: $c_{SS \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID41:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
25.8.2009			Takrolimus	4mg zjutraj + 4mg zvečer
15.9.2009				3,6
23.9.2009				7,3
29.9.2009				6,5
5.10.2009				7,1 3mg zjutraj + 3mg zvečer
3.11.2009				5,5 3mg zjutraj + 2mg zvečer
4.1.2010				4,9 2mg zjutraj + 2mg zvečer
21.4.2010			Uvrščen na listo za presaditev jeter: Retransplantacija	
18.5.2010				4,4

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID43:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
			Prograf	4mg zjutraj + 4mg zvečer
24.8.2009				7,8
31.8.2009				10,0 4mg zjutraj + 3mg zvečer
7.9.2009				5,3
14.9.2009				15,9 2mg zjutraj + 3mg zvečer
28.9.2009				6,6
12.10.2009				5,9
16.11.2009				7,1
25.1.2010				8,7 2mg zjutraj + 2mg zvečer
19.4.2010				8,5 2mg zjutraj + 1mg zvečer
12.7.2010				8,8
20.9.2010				9,2
20.12.2010				10,1 1mg zjutraj + 1mg zvečer
28.3.2011				5,5
4.7.2011				8,5
17.10.2011				4,6
13.2.2012				6,9
11.6.2012				3,9
10.9.2012				5,3
10.12.2012				9,1
18.3.2013				8,1
17.6.2013				6,7
11.11.2013				6,4
31.3.2014				6,3
25.8.2014				5,8

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID45:

DATUM	$c_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	$c_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
16.10.2009			6,5	3mg zjutraj + 3mg zvečer
27.10.2009			6,5	
3.11.2009			5,5	
10.11.2009			6,1	
24.11.2009			7,2	
8.12.2009			7,0	
22.12.2009			7,5	
12.1.2010			6,2	
16.2.2010			7,1	
23.3.2010			7,9	
20.4.2010			9,6	3mg zjutraj + 2mg zvečer
18.5.2010			7,8	
13.7.2010			9,5	2mg zjutraj + 2mg zvečer
14.9.2010			6,2	
16.11.2010			7,9	
22.2.2011			6,8	
31.5.2011			6,4	
18.10.2011			7,0	
28.2.2012			11,7	2mg zjutraj + 1mg zvečer
8.5.2012			4,5	2mg zjutraj + 2mg zvečer
16.10.2012			7,2	
7.5.2013			8,9	
29.10.2013			8,3	
18.3.2014			7,9	
15.7.2014			5,9	

Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID46:

DATUM	C _{ss min} CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	C _{ss min} TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
	Ciklosporin	100mg zjutraj + 100mg zvečer		
6.10.2009	184,3			
14.10.2009	182,6	100mg zjutraj + 75mg zvečer		
20.10.2009	146,0	75mg zjutraj + 75mg zvečer		
3.11.2009	116,0			
12.11.2009			Takrolimus	
20.11.2009			12,0	3mg zjutraj + 2mg zvečer
30.11.2009			8,4	2mg zjutraj + 1mg zvečer
8.12.2009			11,1	1mg zjutraj + 1mg zvečer
22.12.2009			6,6	
21.1.2010			5,9	2mg zjutraj + 1mg zvečer
9.2.2010			11,1	1mg zjutraj + 1mg zvečer
23.3.2010			9,4	
11.5.2010			7,4	
6.7.2010			5,6	2mg zjutraj + 1mg zvečer
14.9.2010			9,5	
1.2.2011			10,1	1mg zjutraj + 1mg zvečer
3.5.2011			7,5	
7.6.2011			12,2	1mg zjutraj + 0,5mg zvečer
20.6.2011			10,7	
12.7.2011			7,6	
18.10.2011			4,9	1mg zjutraj + 1mg zvečer
24.1.2012			7,7	
8.5.2012			8,0	
16.10.2012			12,8	
23.10.2012			8,6	
26.2.2013			7,6	ADVAGRAF® 2mg/dan
26.3.2013			9,0	3mg/dan (ostane enak odmerek??)
11.6.2013			8,7	
12.11.2013			9,5	2mg/dan zjutraj
25.3.2014			6,9	
15.7.2014			3,3	4mg/dan

Legenda: c_{ss min}: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

BOLNIK ID47:

DATUM	$c_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORIN (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	$c_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUS (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
10.11.2009			4,5	3mg zjutraj + 3mg zvečer
24.11.2009			4,1	
1.12.2009			4,1	
8.12.2009			5,4	
22.12.2009			6,0	
12.1.2010			5,0	
23.2.2010			6,2	
16.3.2010			5,9	
30.3.2010			6,4	
13.4.2010			6,6	
25.5.2010			4,1	
3.8.2010			4,1	
12.8.2010			6,6	
20.8.2010			13,1	
30.8.2010			9,7	
20.9.2010			21,1	
21.9.2010			19,6	
23.9.2010			12,1	
24.9.2010			8,7	
27.9.2010			8,3	
28.9.2010			10,8	

Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

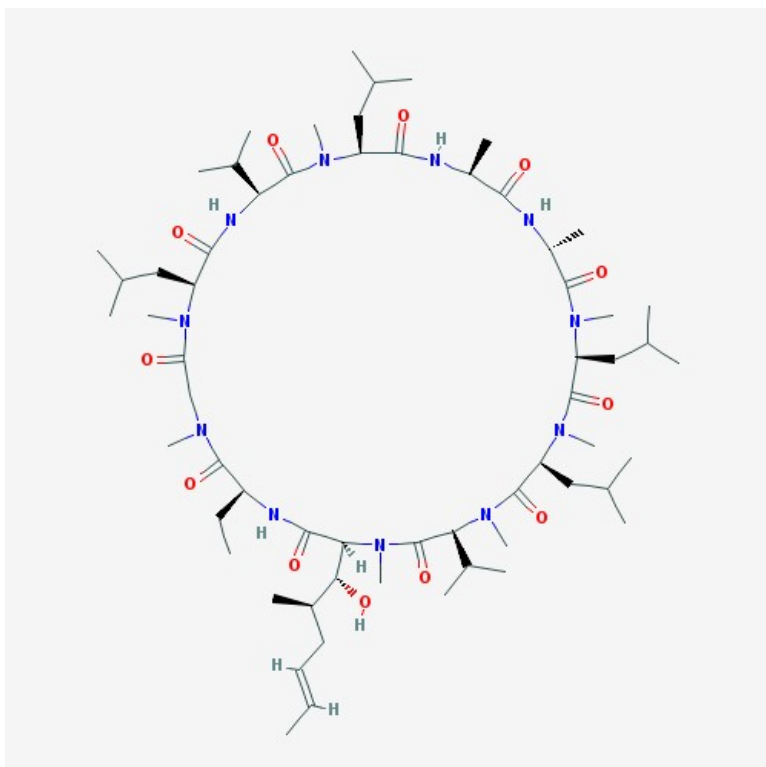
BOLNIK ID48:

DATUM	$c_{ss \text{ min}}$ CIKLOSPORINA (mg/L)	ODMEREK CIKLOSPORINA	$c_{ss \text{ min}}$ TAKROLIMUSA (mg/L)	ODMEREK TAKROLIMUSA
19.1.2010	146,7	75mg zjutraj +50mg zvečer		
27.1.2010		25mg zjutraj + 50mg zvečer		
23.2.2010	98,0	50mg zjutraj + 50mg zvečer		
9.3.2010	128,5			
23.3.2010	146,3	50mg zjutraj + 25mg zvečer		
20.4.2010	108,3			
1.6.2010	114,3			
28.9.2010	182,5			
1.10.2010	148,0	25mg zjutraj + 25mg zvečer		
30.10.2010	87,1			

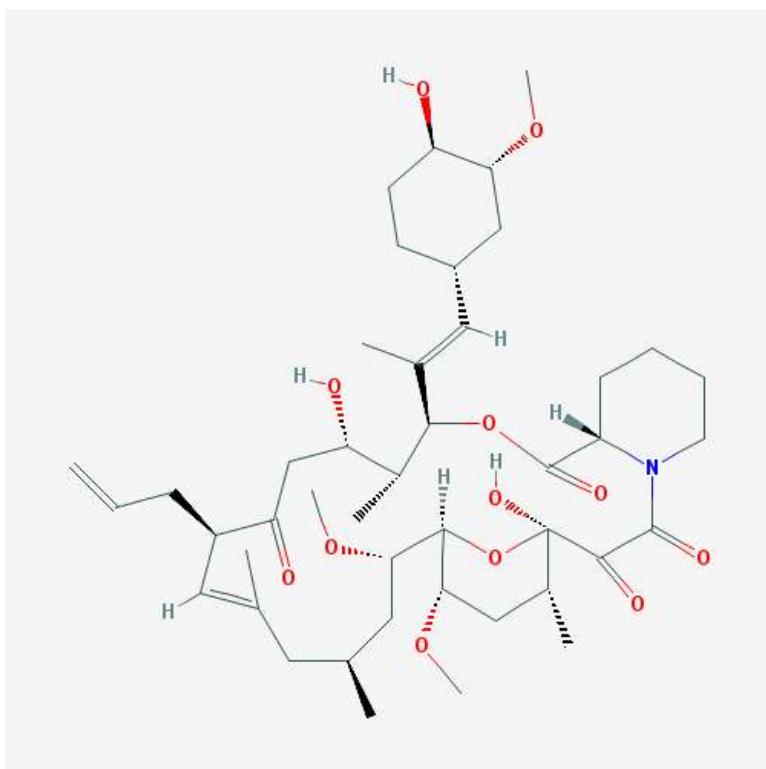
Legenda: $c_{ss \text{ min}}$: minimalna koncentracija učinkovine v stacionarnem stanju v serumu

PRILOGA 9: Strukturne formule obravnavanih spojin (47).

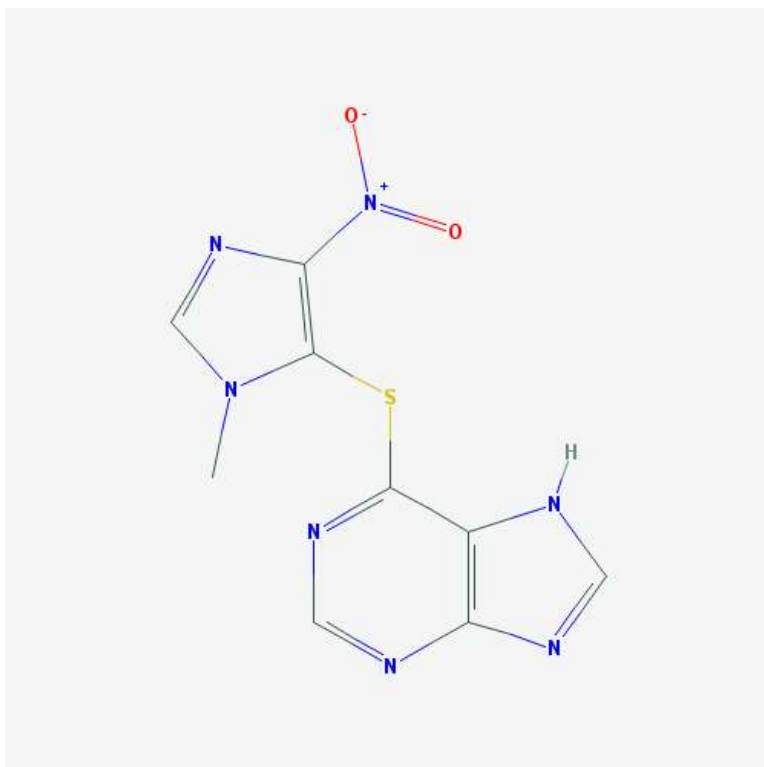
CIKLOSPORIN



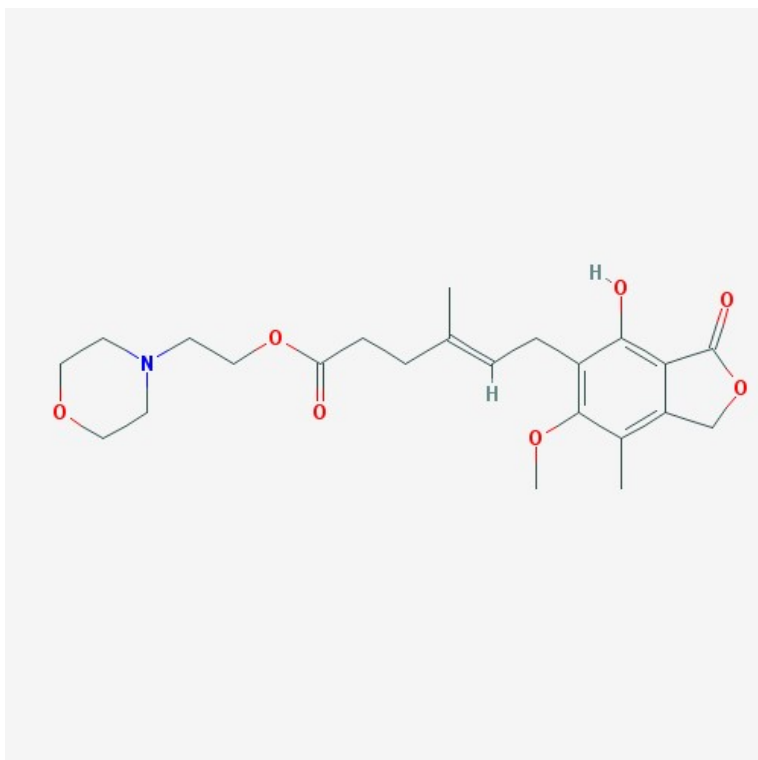
TAKROLIMUS



AZATIOPRIN



MOFETILMIKOFENOLAT



METILPREDNIZOLON

