

Retrospektivna analiza ambulantne imunosupresivne terapije pri bolnikih s presajenimi jetri

Retrospective analysis of outpatient immunosuppressive therapy in liver transplant patients

Eva Rola*, Polonca Ferk, Aleš Mrhar
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Gastroenterolog 2016; 2: 40–57

Ključne besede: presaditev jeter, indikacije, imunosupresivno zdravljenje, preživetje, retrospektivna analiza

Key Words: liver transplantation, indications, immunosuppressive treatment, survival, retrospective analysis

IZVLEČEK

Izhodišče: 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 ovrednotiti kako spol, starost ob presaditvi jeter, etiologija jetrne bolezni, zavrnitvena reakcija, retransplantacija, spremljajoče bolezni in izbor kombinacije imunosupresivov vplivajo na preživetje bolnikov po presaditvi jeter.

Metode: V retrospektivno raziskavo smo vključili bolnike s presaditvijo jeter na KOGE UKC Ljubljana v obdobju 1. 1. 2007 - 31. 12. 2009. Analizirali smo zapise v podatkovni zbirki Hipokrat.

Rezultati: Med 44 preiskovanimi bolniki je bilo 75 % moških in 25 % žensk. Povprečna starost bolnikov ob presaditvi jeter je bila (48,613,5) 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

ABSTRACT

Background: Liver transplantation is an important treatment modality in patients with end stage liver disease and in patients with acute liver failure. The purpose of our study was to evaluate how age at liver transplantation, etiology of liver disease, allograft rejection, retransplantation, concomitant diseases and immunosuppressive therapy affect patients' survival after liver transplantation.

Methods: This retrospective study involved liver transplantation patients at the Department of Gastroenterology at the Ljubljana University Medical Center in the period 1. 1. 2007 - 31. 12. 2009. Records from the Hipokrat database were analyzed.

Results: There were more male (75%) than female (25%) patients. Their average age at liver transplantation was (48.613.5) years. The 1-year vs. 5-year patient and graft survival rates after liver transplantation were 81.8% and 65.9% vs. 79.5% and 59.1%, respectively. Alcoholic liver disease was the most common cause for

*Eva Rola, mag. farm.
Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
E-pošta: eva.rola@ffa.uni-lj.si

je prišlo pri 65,9 % in do retransplantacije pri 13,6 % bolnikov. Vsi bolniki so prejeli metilprednizolon, katerega so jim nato postopoma ukinjali. Večina bolnikov je na začetku zdravljenja prejela ciklosporin, katerega so kasneje zamenjali za takrolimus, največkrat ob pojavu zavrnitvene reakcije, ko so bolnikom zvečali tudi odmerke metilprednizolona in po navadi uvedli mofetilmikofenolat. Nekateri bolniki so na začetku zdravljenja prejeli tudi azatioprin. Vzročno-posledične povezave med spremljanjem serumskih koncentracij ciklosporina in takrolimusa ter odmerjanjem nismo mogli ugotoviti. Najpogostejši pridruženi bolezní sta bili arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen.

Zaključek: Starost, zavrnitvena reakcija, retransplantacija, pridružene bolezni in kombinacija imunosupresivne terapije imajo verjetno pomemben vpliv na petletno preživetje bolnikov po presaditvi. Večina spremljajočih bolezni je bila verjetno posledica zdravljenja z imunosupresivi.

liver transplantation (47.7%). Allograft rejection affected 65.9% of patients, whereas 13.6% needed retransplantation. All patients received methylprednisolone, which was gradually discontinued. The majority of patients received cyclosporine at the beginning of treatment, which was later exchanged for tacrolimus, most frequently following allograft rejection, when also methylprednisolone doses were increased and mycophenolate mofetil was usually introduced. Some patients also received azathioprine at the beginning of their treatment. Causative relationship between therapeutic drug monitoring of cyclosporine and tacrolimus in regard to their dosage regimen could not be determined. The most common concomitant diseases were arterial hypertension and diabetes.

Conclusions: Age, allograft rejection, retransplantation, concomitant diseases and immunosuppressive therapy might have an important impact on 5-year patient survival rate after liver transplantation. The majority of concomitant diseases were probably side effects of the immunosuppressive treatment.

UVOD

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 (1). Presaditev jeter je operacija, pri kateri bolna jetra zamenjajo z zdravimi jetri donorja (2, 3). 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 (4). 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 (5). Kadar gre za presaditev jeter mrtvega darovalca, je zelo pomembna prioriteta lista, na kateri so razvrščeni kandidati, ki potrebujejo nova jetra (1). Pri iskanju ustreznega prejemnika za donorski organ Eurotransplant, katerega članica je tudi Slovenija, danes upošteva veliko značilnosti. Nekatere 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, uravnovešanje 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 sistem točkovanja za dodeljevanje organov t.i. model napredovalne jetrne bolezni, angl. Model for End-stage Liver Disease (MELD) MELD (6). Sistem MELD 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. Visoka vrednosti MELD je indikacija za hude bolezni, zato so ti bolniki nujni kandidati za presaditev jeter (1). Kandidati za prejemnike jeter so razvrščeni v padajočem vrstnem redu; glede na padajoče vrednosti MELD (7).

Kadar se imunski sistem prejemnika odzove na presajeni organ, lahko pride do zavrnitvene reakcije. V takšnem primeru gre za reakcijo gostitelja proti presadku (8). Zavrnitvena reakcija je lahko hiperakutna, akutna ali kronična (5). Hiperakutna zavrnitvena reakcija presadka se pojavi po nekaj minutah do urah po presaditvi organa (9). Za razliko od hiperakutne zavrnitvene reakcije se akutna celična zavrnitvena reakcija (ACR) po navadi pojavi po enem tednu po presaditvi organa (4, 8). 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 (4). S protitelesi posredovana akutna zavrnitvena reakcija (AMR) je manj pogosta kot ACR in se pojavi pri približno 10% bolnikov v povezavi s hemodinamsko nestabilnostjo (9, 10). Tako ACR kot AMR se lahko sočasno pojavita pri več kot 25 % epizod akutnih zavrnitev (9). Izboljšave imunosupresivne terapije so doprinele do bistveno manjšega pojava kroničnih zavrnitvenih reakcij, ki se trenutno pojavijo v manj kot 2 % primerov izgube presadka. Tudi biopsija presadka ter histopatološka postavitev diagnoze kronične zavrnitvene reakcije že v zgodnji fazi, kar omoči učinkovite spremembe imunosupresivne terapije, sta prispevali k manjšemu pojavu kroničnih zavrnitvenih reakcij (11, 12). Kronična zavrnitvena reakcija lahko napreduje do fibroze in ciroze presadka (12). Tveganje za zavrnitev presadka obvladujejo z imunosupresivno terapijo (5). Imunosupresivi so učinkovine, ki se uporabljajo za zaviranje imunskega odziva. Uporabljamo jih za preprečevanje in/ali zdravljenje zavrnitve presadka (13, 14). 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 (13, 15). 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 (14, 15). Imunosupresivna zdravila se uporabljajo v zgodnji uvajalni fazi imunosupresije, v kasnejši vzdrževalni fazi imunosupresije ali za zdravljenje zavrnitve presadka (15). 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 zaviralci kalcinevrina (CNIs), zaviralci kinaze mTOR in antimetaboliti. Vsi ti se lahko uporabljajo v monoterapiji ali v kombinaciji in z ali brez kortikosteroidov (16). V uvajalni fazi se uporabljajo predvsem protitelesa kot so zajčji antitimocitni globulin, baziliksimab, daklizumab ali alemtuzumab (10).

Po pregledu relevantne literature je v svetovnem merilu najbolj pogosto uporabljena kombinacija zdravil po presaditvi jeter kombinacija CNIs (najpogosteje takrolimusa), mikofenolata in kortikosteroidov (17). 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 (15). Pri večini indikacij za presaditev jeter se kortikosteroidi s postopnim zmanjševanjem odmerkov običajno ukinejo v treh do šestih mesecih po presaditvi jeter (17). Mofetilmikofenolat je uporaben predvsem pri bolnikih z ledvično disfunkcijo, saj ne prispeva k nefrotoksičnosti, zato ga lahko kombinirajo s CNIs in tako zmanjšajo odmerke slednjih (15, 17). Mofetilmikofenolat se uporablja tudi v kombinaciji s CNIs, 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 imunosu-

presivna terapija ali kadar drugih imunosupresivov ne moremo uporabiti zaradi prehudih neželenih učinkov (15).

Veliki intravenski odmerki kortikosteroidov so prva izbira zdravljenja za zmerne in hude ACR v večini bolnišnic (15, 17). 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 njenih odmerkov; 4) dodajanje zaviralca mTOR (15).

Terapevtsko spremljanje koncentracij (TDM) 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 zelene koncentracije je težko spremljati (18).

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.

Metode

Retrospektivna raziskava je potekala v septembru in oktobru 2014 na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo (KOGЕ) v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana. Za raziskavo smo pridobili soglasje od Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije. Na KOGЕ 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. Na seznamu, ki smo ga dobili, je bilo 48 bolnikov. Iz raziskave smo izločili 4 bolnike, zaradi pomanjkljivih podatkov v zbirki Hipokrat. Pri analizi zdravljenja z imunosupresivi smo morali dodatno izločiti še 4 bolnike, saj pri teh bolnikih nismo imeli podatkov o farmakološkem zdravljenju.

Podatki, ki smo jih imeli na voljo, zajemajo le zdravljenje bolnikov po presaditvi jeter od njihovega prvega ambulantnega pregleda oz. hospitalizacije na KOGЕ UKC Ljubljana in nadaljnje zdravljenje. Terapije, ki jo bolniki prejemaajo takoj po presaditvi na kirurškem oddelku nismo mogli primerjati s pridobljenim osnovnim protokolom imunosupresivnega zdravljenja po presaditvi jeter KOGЕ UKC Ljubljana, saj do teh podatkov nismo imeli dostopa.

Za vsakega posameznega bolnika smo v Hipokratu pregledovali in zbirali naslednje podatke:

- Status bolnika (živ/mrtev)
- 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)

Klinične, biokemične in farmakološke anamnestične podatke smo upravljali z uporabo kliničnega raziskovalnega spletnega informacijskega sistema MAGIC (19). Podatke o bolnikih smo obdelali s statističnim računalniškim programom Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 20.0. Vzorec smo opisali s

pomočjo osnovnih metod opisne statistike, za ovrednotenje vpliva posameznih dejavnikov na preživetje bolnikov pa smo uporabili metode testne statistike (Fisherjev eksaktni test in Mann-Whitney U test). Nazadnje smo s pomočjo Coxove regresijske analize ugotavljali še sočasne vplive več dejavnikov na petletno preživetje bolnikov. Za mejo statistične pomembnosti smo vzeli vrednost $p < 0,05$. Pridobljene podatke smo primerjali s podatki v svetovni literaturi.

Rezultati in razprava

Opis vzorca

Med 44 bolniki, ki so imeli presajena jetra v Sloveniji v obdobju 2007 do 2009 je bilo 75 % (33/44) moških in 25 % (11/44) žensk.

Povprečna starost bolnikov ob presaditvi jeter je bila na našem vzorcu ($48,6 \pm 13,5$) let z razponom (18,8-67,9) let. Za lažjo primerjavo rezultatov z že obstoječimi ugotovitvami v svetovni literaturi smo bolnike ob presaditvi jeter razdelili še v dve starostni skupini. 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). Umiranje bolnikov je bilo 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. Enoletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter je znašalo 81,8 % (36/44), petletno preživetje bolnikov po presaditvi pa 65,9 % (29/44). 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 (20). Ta rezultat je primerljiv z rezultatom našega raziskovalnega vzorca. Najbolj pogost vzrok smrti pri bolnikih z Univerze v Pittsburghu je bila okužba, kateri so po pogostosti sledila ponovitev ali novo nastalo rakavo obolenje ter smrt zaradi kardiovaskularnih in respiratornih zapletov. Smrt je bila pogosto povezana s starostjo povezanimi zapleti (20). Vzrokov smrti za večino naših bolnikov pa iz razpoložljive dokumentacije o bolnikih nismo mogli razbrati.

Največ bolnikov je imelo presaditev jeter zaradi alkoholne ciroze jeter in sicer kar 47,7 % (21/44) 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. Drugi najpogostejši vzrok za presaditev jeter v naši študiji je bila holestatska bolezen, ki jo razdelimo na primarno biliarno cirozo (PBC),

Tabela 1: Vpliv spola, starosti ob presaditvi jeter in vzrokov za presaditev jeter na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

DEJAVNIK		PETLETNO PREŽIVETJE	STATISTIČNI TEST; VREDNOST p
SPOL	Moški	66,7 % (22/33)	p = 1,000
	Ženski	63,6 % (7/11)	
STAROST OB PRESADITVI JETER	Do 60 let (n=34)	70,6 % (24/34)	p = 0,271
	60 let ali več (n=10)	50,0 % (5/10)	
VZROKI ZA PRESADITEV JETER	Alkoholna jetrna ciroza	61,9 % (13/21)	p = 0,752
	Holestatska bolezen	62,5 % (5/8)	p = 1,000
	Hepatitis	85,7 % (6/7)	p = 0,393
	Drugo*	62,5 % (5/8)	p = 1,000

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. Sedem bolnikov v naši študiji je imelo presaditev jeter zaradi hepatitisa. Pri dveh bolnikih je šlo za HCV. 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.

Drugi vzroki za presaditev jeter, ki so bili pri našem vzorcu manj pogosti so Wilsonova bolezen (dva bolnika), sindrom Budd Chiari (en bolnik), heman-gioendoteliomi 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. Iz Tabele 1 lahko vidimo, da spol, starost in etiologija jetrne bolezni nimajo statistično pomembnega vpliva na petletno preživetje naših bolnikov.

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 %) (20). 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 % (21). 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 (22). Naši rezultati so tako v nasprotju z drugimi doslej dostopnimi rezultati v zvezi s petletnim preživetjem po presaditvi jeter glede na spol transplantiranca.

Iz Tabele 1 lahko vidimo, da je bilo preživetje bolnikov, ki so bili ob presaditvi jeter mlajši od 60 let, večje od petletnega preživetja bolnikov, ki so bili ob

presaditvi jeter stari 60 let ali več. Med starostnima skupinama pa se ni pokazala statistično pomembna razlika. 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 % (20). 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 (16). 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 tveganje za okužbe in razvoj raka), ki niso tako povezane z leti bolnikov, temveč z dolžino trajanja bolnikove imunosupresivne terapije (22). 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 (23).

Zavrnitvena reakcija in retransplantacija

Od vseh bolnikov, ki smo jih vključili v raziskavo, je pri 65,9 % (29/44) prišlo do zavrnitvene reakcije. 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. Pri 13,6 % (6/44) bolnikov je prišlo do ponovne presaditve jeter oz. retransplantacije. Eno ali petletno preživetje presadka lahko definiramo kot presadke bolnikov, ki so preživel 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 preživel 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).

Glede na rezultate iz Tabele 2 bi lahko sklepali, da zavrnitvena reakcija pozitivno vpliva na petletno preživetje bolnikov, medtem ko retransplantacija nakaže negativen vpliv na petletno preživetje po presaditvi jeter. Statistično pomembnega vpliva zavrnitvene reakcije in retransplantacije na petletno preživetje bolnikov po presaditvi jeter nismo mogli potrditi. Akutna zavrnitvena reakcija je bila najpogostejši vzrok za izgubo presadka in najpogostejša indikacija za retransplantacijo (24). Klinično pomembna zavrnitvena reakcija se pojavi v 10–40 %, v večini primerov v prvem mesecu po presaditvi jeter (12). S pojavom zelo učinkovitih imunosupresivnih zdravil, se je stopnja ACR zmanjšala, vendar pri več kot 25 % bolnikov, še vedno po presaditvi jeter povzroča težave (15). Z izboljšavami na področju imunosupresivnega zdravljenja se je zmanjšala tudi prevalenca kronične zavrnitvene reakcije in se trenutno pojavi v manj kot 2 % primerov nedelujočih presadkov (12). Jetra so relativno imunoprotektivni organ, zato je pri bolnikih s presajenimi jetri manj zavrnitev v primerjavi s presaditvami drugih organov. Tudi imunosupresivna terapija je pri teh bolnikih manj agresivna kot pri bolnikih, ki so imeli presaditev kakšnega drugega organa (17).

Rezultati naše študije nakazujejo skladnost z rezultati raziskave Univerze v Pittsburgu na 4000 bolnikih, ki so imeli presaditev jeter med februarjem

Tabela 2: Vpliv zavrnitvene reakcije in retransplantacije na petletno preživetje bolnikov, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009.

DEJAVNIK		PETLETNO PREŽIVETJE	STATISTIČNI TEST, VREDNOST p
ZAVRNITVENA REAKCIJA	DA (n=29)	75,9 % (22/29)	p= 0,092
	NE (n=15)	46,7 % (7/15)	
RETRANSPLANTACIJA	DA (n=6)	50,0 % (3/6)	p= 0,394
	NE (n=38)	68,4 % (26/38)	

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 % (20).

Zdravljenje

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. 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.

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 zdravilu 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. takrolimom, 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.

Iz Tabele 3 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 ciklo-

Tabela 3: 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)

sporin in takrolimus (vendar nikoli sočano). 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, 20). 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 (21). Veliko študij poroča, da imunosupresivna terapija pri bolnikih ni optimizirana in je praviloma preveč intenzivna. Poleg vseh strategij zmanjšanja odmerkov ali opustitve CNI so poskusili tudi spremeniti pogostost odmerjanja CNI, 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,

Tabela 4: 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

v primerjavi z zdravilom s podaljšanim sproščanjem takrolimusa, ki se aplicira enkrat na dan (10).

Zdravljenje glede na vzrok presaditve jeter in po zavrtnitveni reakciji

Alkoholna jetrna ciroza

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 prejela 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 zavrtnitvene 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 prejel 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.

Tabela 5: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi primarne biliarne ciroze jeter glede na preživetje, zavrtnitveno 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 zavrtnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrtnitvene reakcije oz. v času svojega zdravljenja niso prejeli določenega imunosupresiva; PBC: primarna biliarna ciroza jeter; HCC: hepatocelularni karcinom; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

Preglednica 1: Bolniki, ki so imeli presaditev jeter v Sloveniji med januarjem 2007 in decembrom 2009 zaradi primarnega sklerozirajočega holangitisa glede na preživetje, zavrtnitveno 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 zavrtnitvene reakcije oz. so v času svojega zdravljenja prejeli določen imunosupresiv; -: pri bolnikih ni prišlo do zavrtnitvene 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

Tabela 6: 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	ZAVRNITVENA		CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	METILPREDNIZOLON	AZATIOPRIN	MMF
		JETER	REAKCIJA						
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

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 etiolško potrdili PBC, štirim bolnikom pa PSC.

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.

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 (16). Vidimo lahko, da so bolniki iz našega vzorca bili vodeni skladno s tem priporočilom.

Avtoimuni hepatitis

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 (16).

Hepatitis C

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

Tabela 7: 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	IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA				
				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

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 (16, 17). 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 (10). Ciklosporin naj bi imel *in vitro* (15) tudi močan protivirusni učinek z inhibicijo replikacije HCV, vendar v objavljenih študijah niso poročali o klinično pomembnih razlikah po terapiji s ciklosporinom in takrolimusom (16). 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

Tabela 8: 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	IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA				
				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; HCC: hepatocelularni karcinom; MMF: mofetilmikofenolat; ID: identifikacijska številka bolnika

s ciklosporinom večje tveganje za smrt, izgubo presadka in z biopsijo dokazano akutno zavrnitveno reakcijo, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli takrolimus (15). 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 (17).

Hepatitis B

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 zmanjšanju odmerkov kortikosteroidov (16).

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 CNI, 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. 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, 17). 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) (17).

Veliki intravenski odmerki kortikosteroidov so prva izbira zdravljenja za zmerne in hude ACR v večini bolnišnic (15, 17). 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 imuno-

Tabela 9: 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 sivo: bolnikom so ob zavrnitveni reakciji zamenjali ciklosporin s takrolimusom

supresivne 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 njihovih odmerkov; 4) dodajanje zaviralca mTOR (15).

Terapevtsko spremljanje koncentracij ciklosporina in takrolimusa v serumu

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. Nekateri 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 CNI ($c_{ss\ min}$ takrolimusa <5 ng/ml in ciklosporina <50 ng/ml ali <100 ng/ml po dveh urah po aplikaciji). Ugotovili so, da je možno zmanjšati ali celo ukiniti CNI pri večini bolnikov, ne da bi s tem dolgoročno povečali tveganje za asimptomatsko kronično zavrnitev; predpisovanje drugih imunosupresivnih zdravil pa olajša zmanjšanje odmerkov CNI (10).

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.

Najpogostejša pridružena bolezen je bila v našem vzorcu arterijska hipertenzija, ki je bila diagnosticirana pri kar 54,5 % (24/44) bolnikov. Po pogostosti ji sledi sladkorna bolezen, ki se je pojavila pri 50% bolnikov (22/44), ki so imeli presaditev jeter. Druge pogoste pridružene bolezni, ki smo jih izpostavili so bile še osteopenija oz. osteoporoza (40,9 %), ledvično popuščanje (25,0 %) in bicitopenija z izrazito trombocitopenijo in levkopenijo (20,5 %).

Iz Tabele 10 je razvidno, da, razen SB, nobena pridružena bolezen ni statistično pomembno vplivala

Tabela 10: 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

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, 17).

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 (17). 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 (10). Različne strategije za zmanjšanje neželenih učinkov na ledvice zaradi CNIs predlagajo zmanjšanje ali opustitev CNIs, dodatek MMF,

Tabela 11: 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

zakasnjeno apliciranje CNIh v uvajalni fazi imunosupresivne terapije in izogibanje kombinaciji sirolimusa in CNIh (17).

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 (CNIh, zaviralcev mTOR in kortikosteroidov) najpomembnejši. Vse te učinkovine povzročajo hiperglikemijo, zavirajo sekrecijo inzulina in povzročajo dislipidemije (17).

Regresijski model

V Tabeli 11 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 predstavljali 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.

Med veliko omejitev naše raziskave lahko tako štejemo majhen in heterogen vzorec, saj so v našo raziskavo bili vključeni polimorbidni bolniki, ki so na polifarmakoterapiji. 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.

Pogled v prihodnost

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 (5, 10, 15). 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 (5). Do stanja operativne tolerance lahko pri bolnikih pride spontano v manj kot 25% bolnikov, pri preostalih pa s klinično intervencijo (10). 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 (15). 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 (10). 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 (10). Glede na trenutno znanje in klinične izkušnje opustitev imunosupresivnega zdravljenja v klinični praksi ni priporočena (17).

Literatura

1. Varma V, Mehta N, Kumaran V, and Nundy S: Indication and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol.* 2011; 12: 1862–9
2. Keefe EB. Hepatic failure and liver transplantation. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011.
3. 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.
4. EJERE, Vincent Chikwendu and OKANYA, Chinagorom Laureta: Organ transplantation and its physiological implications – A Review. *Animal Research International* 2013; 10: 1752–1778
5. 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: 5363–5374
6. Eurotransplant: Organ match characteristics: http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=organ_match_char (10.11.2015)
7. Eurotransplant manual; Chapter 5; ET Liver Allocation; version 4.3. http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas18.pdf (13.1.2015)
8. Flis V: Izbrana poglavja iz kirurgije: učbenik za kirurgijo na visokih zdravstvenih šolah; Lizarda, Obzorja d.o.o. Maribor, 2003; 348
9. 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
10. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P: Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2014; 399: 981–8
11. Desai M, Neuberger J: Chronic liver allograft dysfunction. *Transplant Proc.* 2009; 41: 773–6
12. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D: From immunosuppression to tolerance. *Journal of Hepatology*, 2015; 62: 170–85
13. Parker KL, Brunton LL, Lazo JS: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*; 11th Ed, 2005; p. 1406–1415
14. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G: *RANG & DALE'S PHARMACOLOGY*; 7th Ed, 2012; 328–331
15. Moini M, Michael L Schilsky, and Eric M Tichy: Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015; 7: 1355–1368
16. Kemmer N, Neff G: Recipient-based approach to tailoring immunosuppression in liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42: 1731–7
17. 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
18. Ju-Seop Kang, Mini-Ho Lee: Overview of the therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009; 24: 1–10
19. Leskošek B, Pajntar M: Lightweight application for generating clinical research information systems: MAGIC. *Wien Klin Wochenschr.* 2015; 127(5): 228–34
20. 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
21. 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: 2384–94
22. Barber K, Blackwell J, Collett D, and Neuberger J: Life expectancy of adult liver allograft recipients in the UK. *Gut.* 2007; 56: 279–282
23. Evropski register presaditve jeter. <http://www.eltr.org/> (16.12.2015)
24. 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: 212–5