

ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH

ZJEDNOCZENI DLA
TRANSPLANTACJI



Wydawca:
Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa
Index Copernicus International S.A.

ISBN: 978-83-909231-9-2



*Opracowane przez: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
Zespół ds. Leczenia Immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej
i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej*

Redaktorzy: **Prof. Magdalena Durlik, Prof. Wojciech Rowiński**

Warszawa, Grudzień 2010

ZALECENIA

DOTYCZĄCE

LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH

*Opracowane przez
Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
Zespół ds. Leczenia Immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej
i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej*

Redaktorzy: **Prof. Magdalena Durlik, Prof. Wojciech Rowiński**

Warszawa, Grudzień 2010

Autorzy:
Prof. Magdalena Durlik
Prof. Ryszard Grenda
Dr hab. Tadeusz Grochowicki
Prof. Marian Klinger
Prof. Piotr Kaliciński
Prof. Mieczysław Lao
Dr Marek Ochman
Dr hab. Urszula Ołdakowska-Jedynak
Dr Piotr Przybyłowski
Prof. Leszek Pączek
Prof. Wojciech Rowiński
Prof. Bolesław Rutkowski
Dr Joanna Sańko-Resmer
Dr Małgorzata Sobieszkańska-Matek
Prof. Jacek Szmidt
Prof. Andrzej Więcek
Dr Jacek Wojarski
Dr hab. Michał Zakliczyński
Prof. Marian Zembala
Dr Sławomir Żegleń



Wydawca:
Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa

Index Copernicus International S.A.

ISBN: 978-83-909231-9-2

Spis treści

Wprowadzenie	5
1. Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu	7
2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki	11
3. Immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci	51
4. Leczenie immunosupresyjne po transplantacji wątroby	61
5. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby u dzieci	79
6. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepianiu nerki i trzustki	94
7. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca	100
8. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu płuc	107

Wprowadzenie

W okresie ostatnich 50 lat doszło do ogromnego rozwoju medycyny transplantacyjnej. Dane epidemiologiczne wskazują na zwiększającą się potrzebę tego sposobu leczenia, jako jedynej alternatywy dla chorych ze schyłkową niewydolnością serca, układu oddechowego, wątroby oraz optymalnej metody leczenia nerkozastępczego. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo tej metody leczenia.

Przeszczepianie narządów jest jedną z wielu nowoczesnych technologii medycznych. Z wielu powodów ten sposób leczenia różni się jednak od innych metod terapeutycznych.

Potrzebny jest żywy narząd, który musi pochodzić z organizmu innego człowieka, osoby zmarłej lub żywego dawcy. Mimo, że Ustawa o Pobieraniu i Przeszczepianiu Komórek Tkanek i Narządów w pełni uregulowała wszystkie aspekty prawne, stosowanie tej metody leczenia wymaga akceptacji środowiska lekarskiego i całego społeczeństwa.

Przeszczepianie narządów wymaga, poza doskonałą techniką chirurgiczną, ogromnej wiedzy z zakresu biologii i immunologii transplantacyjnej, zasad stosowania i znajomości powikłań leczenia immunosupresyjnego, umiejętności rozpoznawania i leczenia zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych.

Przeszczepianie narządów, podobnie do wielu innych zaawansowanych, drogich technologii medycznych, powinno odbywać się zatem jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach, w których możliwe jest przeprowadzanie pełnej diagnostyki laboratoryjnej, obrazowej i immunologicznej, oraz współpraca lekarzy różnych specjalności.

Z wielu powodów, zarówno na świecie jak i w Polsce, coraz częściej pojawiają się obecnie zalecenia (z powodów ekonomicznych i prawnych określenie to jest lepsze od określenia „standardy”), co do sposobów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Dotyczy to również przeszczepiania narządów. Współczesna medycyna coraz powszechniej akceptuje jedynie oparte na dowodach zasady postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Dlatego też zalecenia opracowywane są w oparciu o dowody o różnej mocy. Dowody kategorii A (najsilniejsze) opierają się o opublikowane wyniki wielośrodkowych badań randomizowanych; dowody kategorii B uzyskiwane są dzięki dużym, otwartym badaniom klinicznym, lub kilku mniejszym badaniom w których opracowano konsensus zasad diagnostyki lub postępowania; dowody kategorii C (najśłabsze) oparte są na wynikach niewielkich, często kontrowersyjnych, publikowanych badań. Dowody kategorii D są wyrazem subiektywnej opinii jednego lub grupy ekspertów.

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację jego pobrania (w tym rozpoznanie zgonu i podtrzymywanie czynności narządów od tego momentu do ich pobrania), zabezpieczenie narządu przed następstwami niedokrwienia w okresie jego przechowywania, wybór optymalnego biorcy, operację przeszczepienia i znieczulenie pacjenta, stosowanie optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego, oraz właściwe postępowanie lekarskie w okresie pooperacyjnym, mające na celu zapobieganie powikłaniom lub ich leczenie, a także wczesne rozpoznanie przyczyn zaburzenia czynności przeszczepu. Odległe wyniki przeszczepienia (zachowanie czynności narządu lub przeżycie chorego) zależą nie tylko od właściwego postępowania w każdym z wymienionych etapów procesu przeszczepienia, ale w równej mierze od odpowiedniego postępowania terapeutycznego w okresie odległym.

Z wielu powodów przygotowanie wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, dotyczących wszystkich etapów procesu przeszczepiania w oparciu o przedstawione wyżej zasady (dowody kategorii A-C) nie zawsze jest możliwe.

Z inicjatywy Krajowej Rady Transplantacyjnej i Ministerstwa Zdrowia, Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, wraz z Zespołem Konsultanta Krajowego w zakresie Medycyny Transplantacyjnej, podjęły inicjatywę opracowania wytycznych leczenia immunosupresyjnego w przeszczepianiu narządów. Wytyczne te pomyślane zostały jako pomoc w uzyskaniu optymalnych wyników i winny one również pozwolić na pewne ujednoczenie i uzasadnienie naszego postępowania.

Do opracowania poszczególnych tematów zaproszono specjalistów w odpowiednich dziedzinach z wielu ośrodków transplantacyjnych w Polsce. Przy ostatecznej redakcji Wytycznych, uwzględniono analogiczne materiały, przygotowane przez Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO), European Renal Association – European Dialysis and Transplantation (ERA-EDTA), European Society for Organ Transplantation (ESOT), The Transplantation Society.

Mamy nadzieję, że opracowane wytyczne będą pomocne w codziennej praktyce. Jest sprawą oczywistą, że muszą one podlegać okresowej weryfikacji, dostosowywanej do nowych, opartych na dowodach, osiągnięć medycyny światowej.

Redaktorzy

1. Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu

Zespół Krajowej Rady Transplantacyjnej ds. Leczenia immunosupresyjnego:
Wojciech Rowiński, Magdalena Durlik, Ryszard Grenda, Mieczysław Lao, Piotr Kaliciński, Marian Klinger, Leszek Pączek, Andrzej Więcek, Marian Zembala

1. Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji w celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej na przeszczep, zmniejszenia częstości i nasilenia procesu odrzucania ostrego, oraz uzyskania długotrwałego przeżycia przeszczepu i biorcy.
2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządu polega na równoczesnym stosowaniu kilku leków w określonych schematach, w zależności od przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu.
3. Istnieje 5 podstawowych preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym – inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego) oraz inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus). Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy.
4. Wśród dostępnych preparatów biologicznych istnieją przeciwciała poliklonalne oraz monoklonalne przeciwciała: anty CD25 (przeciw receptorom dla IL-2), anty CD52, anty CD20. W Polsce stosowane są poliklonalne królicze surowice antylimfocytarne (Thymoglobulin i ATG Fresenius S) oraz monoklonalne przeciwciała przeciw receptorowi dla IL-2 (basiliximab – Simulect). W szczególnych sytuacjach, poza wskazaniami rejestracyjnymi, stosowane bywa także przeciwciała skierowane przeciw limfocytom CD20 (rituximab) oraz anty-CD52 (alemtuzumab). W USA preparaty te stosowane są u chorych po przeszczepieniu nerki odpowiednio w 43,8% – Thymoglobulin, 27% – anty-CD25 i anty-CD52 (Campath) – w 9,5% przypadków.
5. Inhibitory kalcyneuryny stanowią podstawowy składnik schematów immunosupresji po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Zależnie od przeszczepianego narządu lub grupy ryzyka leki te mogą wykazywać różnice w zakresie skuteczności i profilu działań niepożądanych.

6. Leki antyproliferacyjne wykazują różnice w zakresie skuteczności. Azatiopryna ma znacznie słabsze działanie w stosunku do MMF (1A). Badania wykazują taką samą skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki. Obserwuje się tendencję do powszechnego korzystania z pochodnych kwasu mykofenolowego, które zastąpiły azatioprynę. Odsetek chorych po przeszczepieniu nerki leczonych pochodnymi kwasu mykofenolowego wynosi w USA 92% (w 2007 roku MMF – 75%, MPS – 16%). Zjawisko zastępowania azatiopryny pochodnymi kwasu mykofenolowego dotyczy również innych narządów unaczynionych. Stosowanie CellCeptu zamiast azatiopryny wybitnie zmniejsza częstość ostrego odrzucania (o 50%) po przeszczepieniu nerki, zmniejsza częstość ostrego odrzucania po przeszczepieniu wątroby (o 19%), a po przeszczepieniu serca o 34% (1A). MMF nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Lek ten zmniejsza ryzyko przewlekłej dysfunkcji przeszczepu.
7. W Polsce dostępne są preparaty generyczne cyklosporyny (Equoral) i kwasu mykofenolowego (Myfenax, Mycophenolate mofetyl Apotex). Należy oczekiwać wprowadzenia na rynek preparatów generycznych takrolimusu. Pierwszego sierpnia 2010 roku zaczęła obowiązywać nowa dyrektywa Europejskiej Agencji Leków (EMA *European Medicinal Agency*) dotycząca badań biorównoważności – *Guideline on the Investigation of Bioequivalence*. Zgodnie z nowymi wytycznymi, dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym, za które uważa się leki immunosupresyjne, 90% przedział ufności (CI) dla stosunku wartości (preparat badany/preparat odniesienia) parametrów AUC oraz C_{max} został zawężony do 90%-110%. Takie zaostrzone kryteria mają na celu zapewnienie większej zgodności leku generycznego z oryginalnym, chociaż i tak nie można wyeliminować różnic farmakokinetycznych. Badanie biorównoważności przeprowadzane jest po podaniu jednej dawki leku zdrowym ochotnikom, często nie rasy kaukaskiej. Z tego względu generyczne leki immunosupresyjne stosowane u biorców przeszczepów mogą mieć odmienny metabolizm, właściwości farmakokinetyczne i wywierać różniący się od leków oryginalnych efekt farmakodynamiczny. Mimo, że nie wymagają tego przepisy rejestracyjne pożądane jest sprawdzenie biorównoważności leków odtwórczych u biorców przeszczepów w badaniach klinicznych. Wprowadzenie leków generycznych w sposób kontrolowany mogłoby pozwolić na ocenę **biorównoważności klinicznej**. Ponadto wskazane jest ustalenie zasad zamiany preparatu oryginalnego na generyczny.
8. Do dostępnych inhibitorów mTOR należą sirolimus i everolimus. Są one stosowane jako podstawowy lek immunosupresyjny, w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny lub pochodnymi kwasu mykofenolowego.
9. Terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Terapia monitorowana stanowi optymalną metodę prowadzenia terapii lekami o zróżnicowanej farmakokinetyce, biodostępności i wąskim oknie terapeutycznym, jakimi są leki immunosupresyjne. Podawanie inhibitorów kalcyneuryny, sirolimusu, everolimusu wymaga monitorowania stężenia leku we krwi pełnej. Stężenie cyklosporyny monitoruje się oznaczając C₀ (minimalne stężenie leku, tzw. *trough level*, czyli po 12 h od poprzedniej dawki, a tuż przed kolejną dawką leku) lub C₂ (2 godziny po przyjęciu kolejnej dawki leku). Stężenie takrolimusu monitoruje się oznaczając C₀. Stężenie cyklosporyny i takrolimusu oznacza się za pomocą metod immunoenzymatycznych (EMIT, FPIA, TDx), metodą referencyjną jest HPLC. Stężenie sirolimusu oznaczane jest metodą HPLC, everolimusu – metodą HPLC lub TDx. Zalecane jest oznaczanie C₀. Monitorowanie pochodnych lub prekursorów kwasu mykofenolowego oparte jest na oznaczaniu stężenia kwasu mykofenolowego w osoczu metodą EMIT, metodą referencyjną jest HPLC. Nie jest to rutynowa metoda postępowania, aczkolwiek niski poziom leku koreluje z ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania.
10. Zauważa się tendencję do ograniczania stosowania glikokortykosteroidów. Istnieje wiele schematów w których eliminuje się, ogranicza dawkę, lub też odstawia steroidy we wczesnym okresie po przeszczepieniu (C).
11. Leczenie indukcyjne wskazane jest u chorych większego ryzyka immunologicznego (kolejne przeszczepienie, wysokie miano PRA, duża niezgodność antygenów HLA), u chorych, u których przeszczepia się trzustkę z nerką, u części chorych po przeszczepieniu wątroby lub serca. Leczenie indukcyjne coraz częściej stosowane jest również u biorców narządów niskiego ryzyka w schematach z ograniczaniem inhibitorów kalcyneuryny lub glikokortykosteroidów. Do leczenia indukcyjnego stosuje się przeciwciała poliklonalne lub przeciwciała monoklonalne przeciw receptorowi dla interleukiny 2. W USA leczenie indukcyjne otrzymuje 78% biorców nerki, w Polsce odsetek ten nie przekracza 20%. U chorych wysokiego ryzyka immunologicznego w leczeniu indukcyjnym należy zastosować leki powodujące deplecję limfocytów (Thymoglobulin, ATG – Fresenius S ewentualnie alemtuzumab), w przypadku umiarkowanego ryzyka lub niskiego należy stosować anti-CD25 (basiliximab – Simulect).
12. Należy dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone bierze się pod uwagę stopień zgodności tkanekowej, ryzyko immunologiczne, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia i ryzyko występowania swoistych powikłań. Pamiętać zawsze należy o ryzyku nadmiernej immunosupresji.

13. Istnieją odmienności optymalnego leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu różnych narządów. Szczegółowe informacje zawarte są w poszczególnych częściach Zaleceń.
14. W przypadku **przeszczepiania nerki** najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu z lub bez steroidów. Rzadziej stosowana jest cyklosporyna. Wg danych USRDS 2009 w USA takrolimus otrzymuje 85% biorców nerki a Cyklosporynę 10%, MMF- 75%, MPS-16%. Schemat takrolimus+MPA+GS stosowany jest u 51,4% biorców, takrolimus+MMF/MPS (bez GS) u 27,6% pacjentów, schemat CsA+MMF+GS otrzymuje 5,6% pacjentów a CsA+MMF (bez GS) jedynie 1,9% biorców.
15. U większości chorych po **jednoczasowym przeszczepieniu nerki i trzustki** podstawowe leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu jednego z inhibitorów kalcyneuryny (w 80% przypadków takrolimusu) w połączeniu z mykofenolanem mofetylu (w USA 70–80%) oraz steroidami. Istnieje tendencja do ograniczania steroidów. U większości chorych stosuje się dodatkowo leczenie indukcyjne z użyciem przeciwciał.
16. U przeważającej większości chorych po **przeszczepieniu wątroby** stosuje się takrolimus (Prograf) z MMF lub cyklosporynę (Neoral) z MMF oraz steroidy.
17. Podstawowy schemat immunosupresji po **przeszczepieniu serca** składa się z inhibitora kalcyneuryny (coraz częściej takrolimus zamiast cyklosporyny), pochodnych kwasu mykofenolowego i steroidów. Leczenie indukcyjne stosowane jest u chorych z niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny lub podawania go w zredukowanej dawce.
18. W doborze immunosupresji należy brać pod uwagę także ocenę farmakoekonomiczną. Trzeba jednak pamiętać, że wymuszone ograniczonymi funduszami stosowanie tańszej (niekiedy nieadekwatnej) immunosupresji powoduje, że wzrasta odsetek chorych tracących przeszczep po kilku miesiącach. Badania farmakoekonomiczne wskazują na celowość stosowania nowych leków, mimo, że są one niejednokrotnie droższe.
19. W leczeniu ostrego odrzucania podstawowym sposobem postępowania jest stosowanie wysokich dawek metylprednizolonu dożylnie. W przypadku odrzucania steroidoodpornego stosuje się przeciwciała powodujące deplecję limfocytów. Odrzucanie zależne od przeciwciał wymaga odmiennego postępowania skierowanego na limfocyty B i plazmocyty. Nie ma ustalonych zasad postępowania w odrzucaniu zależnym od przeciwciał, brak jest wyników randomizowanych badań.
20. Zamianę podstawowego leku immunosupresyjnego na inny przeprowadza się w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia lub pojawienia się ciężkich działań niepożądanych. W wybranych przypadkach uzasadnione jest stosowanie preparatów immunosupresyjnych poza zarejestrowanymi wskazaniami.

2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki

Magdalena Durlik, Marian Klinger, Mieczysław Lao, Bolesław Rutkowski, Andrzej Więcek

Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki oparto w dużej mierze na opublikowanych w 2009 roku KDIGO. Gradację zastosowano następującą:

Stopień 1- rekomendowane (*recommended*)

Stopień 2 –proponowane (*suggest*)

Siła rekomendacji

A -wysoka

B - umiarkowana

C - niska

D - bardzo niska

Celem immunosupresji farmakologicznej jest zahamowanie lub zmniejszenie odpowiedzi immunologicznej biorcy na antygeny przeszczepu. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamowania procesu odrzucania przeszczepu sprzyja wystąpieniu zakażeń lub nowotworów oraz wywołuje narządowo swoiste działania niepożądane. Leczenie to wymaga starannego monitorowania zarówno klinicznego jak i laboratoryjnego.

Wybór leku i schematu leczenia zależy od szeregu czynników. Należą do nich czynniki rokownicze zależne od dawcy i biorcy narządu, interakcja wybranego leku immunosupresyjnego z innymi stosowanymi lekami, spodziewane działania niepożądane. Należy również uwzględnić koszt leczenia.

UWAGI OGÓLNE

Czynniki rokownicze

Rokowanie jest gorsze gdy ośrodek transplantacyjny ma małe doświadczenie oraz ograniczone możliwości finansowe. Poprawia rokowanie dobra organizacja pracy ośrodka i odpowiednia, w miarę możliwości indywidualizowana immunosupresja.

Czynniki zależne od biorcy

Wiek. Najlepsze wyniki uzyskuje się u biorców w wieku 19–30, nieco gorsze 31–50 lat i wyraźnie gorsze u biorców młodszych i starszych. Szanse przeżycia pacjentów przez 5 lat wynoszą odpowiednio dla grupy 60- 70 lat 59% zaś dla grupy powyżej 70 roku życia 41%. Płeć biorcy nie ma wpływu na wyniki.

Dobór w zakresie antygenów HLA i stopień uczulenia. U chorych o dużym ryzyku immunologicznym (kolejne przeszczepienie po odrzuceniu pierwszego narządu, miano PRA powyżej 50%) wyniki są gorsze. Chorzy wysokouczuleni (miano PRA > 80%) wymagają odpowiedniej, bardziej intensywnej immunosupresji zwłaszcza w okresie początkowym (stosowanie leczenia indukcyjnego).

Choroba podstawowa. Najgorsze wyniki uzyskuje się u chorych ze stwierdzeniem kłębuszków nerkowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego, z nefropatią cukrzycową, pośrednie – w zakażeniach układu moczowego i glomerulopatiach (z wyjątkiem postaci o dużym ryzyku nawrotu) najlepsze zaś w torbielowatości nerek.

Stan innych narządów i układów oraz choroby współistniejące. Choroby układu krążenia, zaburzenia lipidowe, cukrzyca zwiększają ryzyko zgonu z czynnym przeszczepem.

Czynniki zależne od dawcy

Dawcy żywi. W przypadku pełnej zgodności antygenów HLA między biorcą i dawcą wyniki odległe są bardzo dobre, nieco gorsze w przypadku przeszczepienia od rodzeństwa lub rodziców. Gdy dawcą jest daleki krewny, lub osoba niespokrewniona (partner) wyniki są nieco gorsze ale nie ma między nimi wyraźnych różnic. Płeć dawcy i biorcy nie odgrywają istotnej roli.

Zmarły dawca. Istotne znaczenie ma czy narząd pobrany został od dawcy standardowego (młody, hemodynamicznie stabilny) czy też od dawcy o rozszerzonych kryteriach (dawne określenie dawca marginalny). Wyniki w tej drugiej sytuacji są znacznie gorsze. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest wiek zmarłego dawcy. Najlepsze wyniki daje skojarzenie młody dawca – młody biorca. Gorsze wyniki uzyskuje się w skojarzeniach młody dawca – starszy biorca, starszy dawca – młody biorca i najgorsze w połączeniu stary dawca – stary biorca.

Czas niedokrwienia. Przedłużający się czas niedokrwienia pogarsza wyniki. Najlepsze wyniki przeżycia przeszczepu nerki uzyskuje się gdy całkowity czas niedokrwienia nie przekracza 24 godzin.

Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce

1. Leki **hamujące produkcję cytokin** biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji.

- inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna (CsA) – **Neoral**, takrolimus (TAC) – **Prograf**, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu – **Advagraf**
- wczesne inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (RAPA), **Rapamune**, everolimus (EVERL) – **Certican**
- glikokortykosteroidy (GS): prednizon – **Encorton**, prednizolon – **Fenicort**, **Solupred**, metylprednizolon (MP) – **Solumedrol**, **Medrol**, **Metypred**

2. Leki hamujące podziały komórkowe.

- nieselektywne – azatiopryna (AZA) – **Imuran**
- selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF) – **CellCept** – mykofenolan sodu (MPS) – **Myfortic**

3. Preparaty biologiczne.

Powodujące deplecję limfocytów

- Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne **ATG Fresenius S**, **Thymoglobulin (Genzyme)**
- Przeciwciała monoklonalne
 - anti-CD3 – OKT3 (mysie) /tylko w imporcie docelowym/
 - anti-CD52 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora dla interleukiny-2

Nie powodujące deplecji limfocytów

- anti-CD25 (IL-2RA) skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora dla interleukiny-2 – basiliximab – **Simulect**
- antiCD20 – rituximab: **Rituxan**, **MabThera**- nie zarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii

4. Leki i procedury ponadstandardowe.

- ludzkie globuliny poliwalentne
- plazmaferza, immunoabsorpcja

Zasady immunosupresji

1. Skojarzone leczenie kilkoma lekami o różnych mechanizmach działania i stosowanie możliwie najniższych dawek terapeutycznych.
2. Stosowanie wyższych dawek leków w okresie pooperacyjnym z następowym ich obniżaniem, a u niektórych chorych zmniejszenie liczby stosowanych leków.
3. Nieobniżanie równocześnie dawek dwóch leków. Ewentualne przejściowe podwyższenie dawki innego stosowanego leku.
4. Odrzucanie przeszczepionego narządu jest zawsze wynikiem zbyt niskiej immunosupresji, co nie oznacza, że zawsze można ją zwiększyć (np. przy współistniejącym zakażeniu).
5. Glikokortykosteroidy są lekiem z wyboru w leczeniu epizodów ostrego odrzucania.

6. Globuliny antytymocytarne: ATG Fresenius, Thymoglobulin stosuje się zarówno w leczeniu epizodów ostrego odrzucania opornych na GS jak i w indukcji immunosupresji w specjalnych przypadkach (chorzy o wysokim mianie PRA, protokoły immunosupresji z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem glikokortykosteroidów – *steroid avoidance* lub *steroid sparing protocols*).

7. Podanie indukcji przeciwciałami zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania podczas stosowania każdej kombinacji wymienionych leków.

Przeciwciało monoklonalne anty-CD25: basiliximab (Simulect) stosowane jest wyłącznie w immunosupresji indukcyjnej. Przeciwciało monoklonalne anty-IL2R jest stosowane zwykle u chorych podwyższonego ryzyka (wysoko uczuleni, drugie i kolejne przeszczepienie) lub w planowanym wczesnym odstawianiu GS albo redukcji CNI, u biorców nerki od żywych dawców.

Przeciwciała poliklonalne są używane zarówno w leczeniu epizodów steroi-
doopornego ostrego odrzucania jak i w indukcji u chorych wysokiego ryzyka oraz w protokołach z planowanym bardzo szybkim odstawieniem GS.

Przeciwciało monoklonalne mysie anty-CD3 (OKT3) jest stosowane wyjątkowo, w leczeniu steroi-
doopornego odrzucania lub w indukcji u chorych wysokiego ryzyka uczulonych na globuliny królicze. Wymaga importu docelowego.

Standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to:

inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny + GS (1B)

Najczęściej: **Prograf/Advagraf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS**

Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90–95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 20%.

Skuteczność leków immunosupresyjnych

Najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją narządu.

Immunosupresja dwulekowa a ostre odrzucanie (\pm placebo).

Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostrego odrzucania /terapia dwulekowa/ w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco:

TAC > CsA > RAPA = EVERL = MMF/MPS > AZA

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą.

1. Neoral czy Prograf. Neoral i Prograf w połączeniu z CellCeptem oraz GS pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów z czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. Ponieważ

oba są nefrotoksyczne to w wyborze preparatu CNI należy kierować się zapobieganiem objawom niepożądanym takim jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, neurotoksyczność, niekiedy objawy kosmetyczne. W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru był takrolimus, gdyż zmniejsza częstość ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji (2A). CNI należy włączać przed transplantacją albo w trakcie, nie zaleca się odroczonego podawania CNI (2B), takie postępowanie skuteczniej zapobiega procesowi ostrego odrzucania, wobec stosowanych obecnie zredukowanych dawek CNI nie ma dowodów, że ich późne włączenie wpływa na przebieg DGF (opóźniona czynność przeszczepu).

2. Advagraf czy Prograf. W randomizowanych badaniach skuteczność advagrafu jest porównywalna do prografu (1A). Podawanie tej postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia zasad monitorowania stężenia takrolimusu we krwi, prowadzi natomiast do obniżenia stężenia maksymalnego po podaniu leku. Teoretycznie poprawia się profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). Advagraf pozwala także na ograniczenie wpływu zmienności międzyosobniczej na wynik leczenia. W praktyce oznacza to bardziej przewidywalny poziom leku po podaniu jednakowej dawki na kg/mc u statystycznego pacjenta. Eliminacja wpływu wieczornego posiłku i perystaltyki na biodostępność podanej drugiej dawki takrolimusu pozwala na uzyskanie bardziej stabilnego poziomu leku w czasie trwania leczenia (obniżenie zmienności wewnątrzosobniczej). W przypadku stosowania Advagrafu *de novo* w połączeniu z indukcją, jego niższa biodostępność w pierwszych 3 dobach umożliwia ponadto naturalne obniżenie ekspozycji na CNI w początkowym okresie leczenia. W założeniach stosowanie leku raz na dobę (rano) powinno wpłynąć korzystnie na adherencję pacjentów do zaleceń lekarza prowadzącego.

3. Azatiopryna czy CellCept. Immunosupresja trójlekowa z CellCeptem niezależnie od użytego inhibitora kalcyneuryny w przeszczepianiu nerek zmniejsza ryzyko niepowodzenia o 20%, zmniejsza odsetek epizodów ostrego odrzucania, poprawia przeżycie chorych z czynnym przeszczepem nerki, zarówno roczne jak i wieloletnie (1A). Stosowanie CellCeptu umożliwia w wybranych przypadkach zmniejszenie dawek inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszenie dawki steroidów, odstawienie GS lub wczesne zaniechanie ich stosowania.

4. CellCept czy Myfortic. Czynną cząsteczką w obu lekach jest kwas mykofenolowy (MPA). Myfortic, jakkolwiek ma identyczny mechanizm działania z CellCeptem, to różni się budową (jest solą sodową kwasu mykofenolowego), także konfekcjonowaniem (powlekana tabletką dojelitowa). CellCept jest wchłaniany w żołądku i może być przyjmo-

wany dowolnie na czczo lub w czasie posiłku. Myfortic wchłaniany jest w jelitach i należy przyjmować go wg stałych zasad – z posiłkiem lub bez. W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących Myfortic z CellCeptem wykazano równoważność terapeutyczną obu leków i porównywalny profil bezpieczeństwa (także w aspekcie powikłań ze strony przewodu pokarmowego). W przypadku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy zweryfikować AUC MPA i C_0 takrolimusu. Monitorowanie pochodnych lub prekursorów kwasu mykofenolowego (CellCeptu, Myforticu) oparte jest na oznaczaniu stężenia kwasu mykofenolowego w osoczu. Metodą referencyjną jest HPLC, EMIT znacznie zawyża wyniki stężeń MPA. Monitorowanie MPA ogranicza się w zasadzie do schematów z CellCeptem, ze względu na nieregularne profile farmakokinetyczne po podaniu Myforticu. Niskie stężenia MPA – szczególnie w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu koreluje z ryzykiem ostrego odrzucania. W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany (2B). Sugeruje się także przydatność kliniczną monitorowania MPA.

5. Rapamune czy Certican. Oba te leki mają podobną skuteczność terapeutyczną. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu Certicanu, a $T_{1/2}$ jest krótszy niż podczas stosowania Rapamune, dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Rapamune podaje się raz na dobę. Certican stosuje się w dwóch dawkach dobowych. Monitorowanie stężeń everolimusu i sirolimusu można wykonywać za pomocą HPLC lub TDX. W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby włączać mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej (1A). Według danych USRDS 2009 w USA inhibitory mTOR otrzymuje 5,2% biorców nerki bezpośrednio po transplantacji i 14, 2% pacjentów po upływie roku po zabiegu przeszczepienia nerki.

6. Indukcja czy bez indukcji. Leczenie indukcyjne bezwzględnie wskazane jest u chorych wysokiego ryzyka immunologicznego (preferowane leki powodujące deplecję limfocytów) 2B. Zalecane jest także u chorych umiarkowanego ryzyka (anty-CD25). Takie postępowanie ma miejsce w większości ośrodków transplantacyjnych w Polsce. W wytycznych KDIGO 2009 eksperci zalecają stosowanie indukcji anty-IL2R (obecnie dostępny basiliximab) również u chorych niskiego ryzyka immunologicznego w celu bezpiecznego odstawienia GS w ciągu pierwszych 7 dni po transplantacji lub stosowania zredukowanych dawek CNI. Leczenie indukcyjne zmniejsza także ryzyko wystąpienia procesu ostrego odrzucania przeszczepu 1B.

Grupa optymalna (młody biorca, młody dawca, krótki czas niedokrwienia, dobór HLA: <3 niezgodności, PRA <20%)

Zalecana immunosupresja: CsA/TAC + MMF/MPS + GS

Rozważyć możliwość zastosowania protokołu z szybkim odstawieniem GS.

Pierwszy epizod ostrego odrzucania: MP, podwyższenie dawki CNI lub MPA i przejściowo GS. Niepełna remisja odrzucania lub drugi epizod odrzucania w ciągu 7–14 dni leczenia ATG, zamiana CsA na TAC.

Umiarkowane ryzyko

(starszy biorca: wiek > 50 roku życia, PRA > 20%, TIT > 24 h, dawca o rozszerzonych kryteriach)

Przeciwciała anty-CD25 + TAC/CsA + MMF/MPS + GS

Ostre odrzucanie: MP, a w razie nawrotu ATG i modyfikacja immunosupresji (podwyższenie dawki MMF/MPS przynajmniej okresowe oraz ewentualnie zamiana CsA na TAC).

Starszy dawca i starszy biorca

Przeciwciała anty-CD25 + TAC/CsA + MMF/MPS + niskie dawki GS, planowane szybkie lub bardzo szybkie odstawienie GS.

Rozważyć protokół: inhibitor sygnału proliferacji (RAPA, EVERL) z redukcją dawek CNI.

Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe

(przebyte zawał, operacje na naczyniach wieńcowych, epizod mózgowy)

Planować szybkie odstawianie GS, przeciwciała anty-CD25 + TAC/CsA + MMF/MPS + GS, rozważyć wczesną konwersję CNI na EVERL lub RAPAP

Biorca otyły

CsA/TAC + MMF/MPS + małe dawki GS lub protokół z szybkim odstawianiem GS

Biorca z cukrzycą

Przeciwciała anty-CD25 + CsA + MMF/MPS + GS albo TAC + MMF/MPS, planować szybkie odstawienie GS.

Biorca z hiperlipidemią

Wskazanie do stosowania TAC i przeciwwskazanie do RAPAP, szybkie lub bardzo szybkie odstawianie GS.

Biorca z nadciśnieniem tętniczym źle kontrolowanym trzema lekami

TAC + MMF/MPS + GS

Biorcy o wysokim ryzyku niepowodzenia: (PRA > 50%, drugi i kolejne przeszczepy od zmarłego dawcy stracone z przyczyn immunologicznych)

Thymoglobuline lub ATG lub przeciwciała anty-CD25 + TAC + MMF/MPS + GS

Ostre odrzucanie: jeśli w indukcji podano anty-CD25 podaje się Thymoglobuline, ATG lub OKT3.

Do rozważenia niestandardowe leczenie: plazmafereza, ludzkie immunoglobuliny poliklonalne, rituximab.

Biorca z nowotworem w wywiadach lub rozwój nowotworu de novo

CsA/TAC + RAPA/EVERL albo MMF/MPS + GS, a po trzech miesiącach odstawić CNI. Starać się zostawić chorego na RAPA/EVERL + GS lub MMF/MPS + GS, ewentualnie RAPA/EVERL + MMF/MPS + GS

Biorca HCV (+)

CsA/TAC + MMF/MPS + GS (niska dawka).

Biorca HBV(+)

Jak najszybciej odstawić GS; entekawir/lamiwudyna od dnia transplantacji przewlekłe.

Młode kobiety planujące ciążę

AZA, CsA/TAC + GS wydają się być bezpieczne. Przewidując zajście w ciążę zastosować indukcję przeciwciałami anti-CD25 + CsA/TAC + AZA + GS. Nie stosować sirolimusu, everolimusu, MMF, MPS. Leki, które są w ciąży niedozwolone należy odstawić co najmniej 6 tygodni przed planowanym zajściem w ciążę.

Immunosupresja bez leków hamujących podziały komórkowe

Jeśli nie można stosować ani MMF/MPS/AZA ani też RAPA/EVERL z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć przeciwciał anti-CD25. W immunosupresji podtrzymującej TAC/CsA + GS

HUS/TTP

W indukcji przeciwciała anti-CD25, a jako leczenie podstawowe MMF w dawce 3.0g/dobę oraz GS. CNI i inhibitory mTOR mogą powodować mikroangiopatię zakrzepową w nerce przeszczepionej. Przeciwciała zwłaszcza OKT3 lub ATG poprzez uwalnianie licznych cytokin mogą również aktywować wykrzepianie.

HIV

Przeciwciała anti-CD25, CsA/TAC oraz malejące dawki GS. Dawki leków immunosupresyjnych powinny być modyfikowane w zależności od rodzaju terapii antyretrowirusowej. Nie zaleca się stosowania w indukcji przeciwciał poliklonalnych czy OKT3.

Działania niepożądane leków immunosupresyjnych

Działanie	Cyklosporyna	Takrolimus	Rapamune	Certican	CellCept	Myfortic	AZA	GS
Nefrotoksyczność	+++	++	+/- nasila toks. CNI	+/- nasila toks. CNI	-	-	-	-
Mielotoksyczność								
Anemia	-	-	++	+	+	+	+	-
Leukopenia	-	-	+	+	+	+	+	-
Trombocytopenia	HUS	HUS	+++	+++	+	+	+	-
Ryzyko sercowo-naczyniowe								
Zaburzenia lipidowe	++	+	+++	+++	-	-	-	++
Nadciśnienie	+++	+	-	-	-	-	-	+

Zaburzenia metabolizmu glukozy								
Cukrzyca potransplantacyjna	++	+++	+	+	-	-	-	(++) nasila dz. Neoral/ Prograf
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe								
	++	+++	-	-	-	-	-	+/-
Zmiany kosmetyczne								
Hirsutyzm	+	-	-	-	-	-	-	-
Łysienie	-	+	-	-	-	-	+/-	+/-
Otyłość	-	-	-	-	-	-	-	++
Trądzik	-	-	-	-	-	-	-	+
Przerost dziąseł	+	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia pokarmowe								
	+/-	+	-	-	++	++	-	-
INNE								
Stomatitis	+/-	-	++	+	-	-	-	-
Lymphocele	-	-	+	+	+	+	-	-
Gojenie ran	-	-	+	+	-	-	-	+/-
Osteoporoza	+/-	-	-	-	-	-	-	++
Zahamow. wzrostu	-	-	-	-	-	-	-	+

PODSTAWOWE PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI W PRZESZCZEPIANIU NERKI

IMMUNOSUPRESJA Z ZASTOSOWANIEM TRZECH LEKÓW

1. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI NEORAL + CELLCEPT + GS

Dzień	GS	CellCept	Neoral
-1	-----	1 x 1,0 g p.o.	5mg/kg m.c. p.o.
1 godz. 0 godz +12	MP 250 mg i.v. MP 250 mg i.v.	-----	5mg/kg m.c. p.o. albo 2 mg/kg m.c. i.v wlew/2 godz
2	MP 250mg i.v	2,5-3,0 g/d	2 x 5mg/kg m.c.
3	Encorton 0,5mg/kg m.c.	2,5-3,0 g/d	C ₀ 200-300 ng/ml C ₂ 1000-1500 ng/ml
4	Encorton 0,5 mg/kg m.c	2,5-3,0 g/d	
5 i dalsze	Encorton 0,5 mg/kg m.c	2,5-3,0 g/d	

Zasady dalszego stosowania leków:

- a. Encorton:** najczęstszą doustną dawką początkową jest 0,5 mg/kg mc następnie dawka jest obniżana do osiągnięcia 10 mg/d po 3 miesiącach. Bezodrzuconiowy okres 3 miesięcy upoważnia do rozważenia zupełnego odstawienia steroidów. Niektóre ośrodki stosują metyloprednizolon. Zwykle jest to Medrol lub Metypred w dawkach odpowiednio niższych (4 mg metyloprednizolonu = 5 mg prednizonu).
- b. CellCept:** lepszą ekspozycję na MPA w skojarzeniu z CsA uzyskuje się przy początkowej dawce CellCeptu co najmniej 2,5 g/dobę (stosowano dawki do 4,0 g/dobę). Wyniki badań randomizowanych (badania APOMYGRE, FDCC i Opticept) wykazują, że terapeutyczne monitorowanie CellCeptu (MPA) poprawia jego skuteczność w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji. Dostosowanie dawki leku do AUC MPA zmniejsza ryzyko procesu ostrego odrzucania. Wskazane jest oznaczenie MPA w 3, 7, między 10 a 14 dobą po transplantacji, dodatkowo przy zmianie leczenia immunosupresyjnego, wystąpieniu procesu ostrego odrzucania lub działań niepożądanych. MPA C_0 wykazuje niską korelację z AUC, dlatego oznaczanie AUC jest bardziej wskazane, istnieją wzory na obliczanie AUC MPA na podstawie 3 pobranych próbek LSS (20 min., 1 h i 3 h po przyjęciu CellCeptu), można skorzystać z systemu Bayesian. Docelowa zalecana ekspozycja MPA AUC_{0-12} wynosi 30–60 mg*h/l przy stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny. Jeżeli ośrodek oznacza tylko C_0 , to powinno ono wynosić $C_0 \geq 1,3$ mg/L. Ekspozycja na CellCept wzrasta w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji nawet o 90%, dlatego wczesna redukcja dawki nie jest wskazana. Ze względu na wpływ cyklosporyny na krążenie wątrobowo-jelitowe MPA ekspozycja na CellCept jest niższa niż przy leczeniu takrolimusem. Nie wykazano ścisłej korelacji MPA AUC z wystąpieniem działań niepożądanych CellCeptu. Dalsze badania są potrzebne dla oceny przydatności TDM MPA w optymalizacji leczenia CellCeptem w późnym okresie po transplantacji.
- c. Neoral:** monitorowanie stężeń cyklosporyny w czasie C_0 lub C_2 jest obowiązkowe (obie metody są akceptowane i porównywalne). Zalecane poziomy C_2 (bez względu na metodę oznaczania): 0–3 miesiące – 1000–1500 ng/ml, 3–6 miesięcy – 800–1000 ng/ml, powyżej 6 miesięcy 400–600 ng/ml. Zalecane poziomy C_0 to 200–300 ng/ml przez pierwsze 3 miesiące, stopniowo obniżać dawkę do poziomu 100–150 ng/ml po 6 miesiącach, w późniejszym okresie utrzymywać poziom 75–125 ng/ml.

2. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI: NEORAL + MYFORTIC + GS

Neoral + GS jak w protokole z CellCeptem. Standardowa dawka dobowe Myforticu wynosi 1440 mg (2 x 720 mg) i jest równoważna 2,0 CellCeptu. Nie jest wymagane TDM MPA w rejestracji Myforticu. Poziom C_0 MPA nie wykazuje korelacji z AUC przy leczeniu Myforticem, dlatego jeżeli istnieją wskazania do terapeutycznego monitorowania należy oznaczać AUC MPA 12-godzinne (krew pobierana po 40 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 godzinach). W przypadku Myforticu T_{max} MPA osiągane jest później, natomiast AUC równoważnych dawek CellCeptu i Myforticu jest porównywalne.

3. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI: PROGRAF + CELLCEPT + GS

Dzień	Steroidy	Prograf	CellCept
(-) „1”		0,1 mg/kg mc p.o	1,0
1 (0.00h)	MP 250 mg i.v	2 x 0,1 mg/kg mc	-----
2	MP 125 mg i.v.	2 x 0,1 mg/kg mc	2 x 1,0
3	MP 125mg i.v.	2 x 0,1 mg/kg mc	2 x 1,0
4	Encorton 20mg p.o.	2 x 0,1 mg/kg mc	2 x 1,0
5	Encorton 20mg p.o.	C_0 12–15 ng/ml	2 x 1,0
6 i kolejne	Encorton 20 mg p.o.	jw.	jw.

4. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI ADVAGRAF – CellCept i GS jak w schemacie z Prografem

Dzień	Advagraf	Advagraf
Przed zabiegiem	0,2 mg/kg mc	-----
1 doba	1 x 0,2 mg/kg mc	1 x 0,25mg/kg mc
2 doba	1 x 0,2 mg/kg mc	1 x 0,20 mg/kg mc
3 doba	1 x 0,2 mg/kg mc	1 x 0,20 mg/kg mc
4 doba	1 x 0,2 mg/kg mc	1 x 0,20 mg/kg mc
5 doba	C_0 12 – 15 ng/ml	C_0 12 – 15 ng/ml
6 i kolejne	jw.	jw.

Pierwsza dawka Advagrafu, jeśli jest podawana dopiero po zabiegu operacyjnym, powinna uwzględniać 30% niższą biodostępność w pierwszej dobie w porównaniu z Prografem.

Kolejna dawka powinna być równa standardowemu dawkowaniu, od 4 doby biodostępność jest identyczna z preparatem Prograf .

Zasady dalszego stosowania leków:

- a. **Encorton:** dawkowanie niższe niż w leczeniu Neoralem. Po osiągnięciu poziomu terapeutycznego Prografu/Advagrafu we krwi należy stopniowo zmniejszać dawki prednizonu tak aby osiągnąć dawkę dobową 10 mg po 4 tygodniach i 5 mg po 3 miesiącach. U pacjentów bez epizodów odrzucania możliwe jest po tym czasie całkowite odstawienie GS.
- b. **CellCept:** zalecaną do stosowania w skojarzeniu z takrolimusem dawką CellCeptu jest 2,0 g/dobę (2x1,0). Ekspozycja na MPA przy takrolimuse może być wyższa o około 20% niż przy leczeniu CsA, przy stosowaniu tej samej dawki CellCeptu. Zasady TDM dla MPA są takie same jak przy skojarzeniu CellCeptu z Neoralem. Zalecane AUC dla MPA jest takie samo AUC_{0-12} 30–60 mg*h/l, a $C_0 > 1,9$ ng/L. Zbyt niskie dawki CellCeptu niezależnie od stosowanego inhibitora kalcyneuryny zwiększają ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania. Spulowane wyniki 3 badań farmakokinetycznych CellCeptu (Symphony, FDCC i OptiCept) wykazały, że wyższe AUC MPA przy niższych stężeniach takrolimusu korelują z lepszą czynnością nerek i to niezależnie od stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej.
- c. **Advagraf/Prograf:** dalsze dawkowanie na podstawie monitorowania poziomów we krwi (poziom C_0), które w pierwszym miesiącu powinny wynieść 12–15 ng/ml, następnie 8–12, a po 3 miesiącach 5–8 ng/ml. Przy zastosowaniu indukcji docelowe poziomy prografu mogą być niższe 4–11 ng/ml. Ponieważ Advagraf/Prograf i CellCept nawet przy prawidłowym dawkowaniu mogą wywoływać objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, każdorazowo należy przeanalizować dawki obu leków i zdecydować, który należy zmniejszyć lub zrezygnować z jego stosowania. Biegunka zwiększa ekspozycję na Advagraf i Prograf.

5. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI ADVAGRAF/PROGRAF + MYFORTIC + GS

Zalecana dawka Myforticu 720 mg dwa razy na dobę (1440 mg na dobę). Dawkowanie Prografu/Advagrafu i GS tak jak w schematach z CellCeptem.

6. IMMUNOSUPRESJA Z ZASTOSOWANIEM CZTERECH LEKÓW (INDUKCJA)

Tego typu schematy wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego, oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się **leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów: przeciwciami poliklonalnymi** (Thymoglobulin lub ATG Fresenius) lub monoklonalnymi

(anty-CD52 – alemtuzumab: Campath) lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (anty-CD25) – przeciwciałem monoklonalnym basiliximab (Simulect) oraz **skojarzone podawanie trzech leków:**

Advagraf/Prograf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS
lub rzadziej Advagraf/Prograf/Neoral + Rapamune/Certican + GS

Leczenie indukcyjne z wykorzystaniem przeciwciał poliklonalnych

Przeciwciała poliklonalne dostępne w Polsce to Thymoglobulin (Genzyme) lub ATG- Fresenius S. Wraz z indukcją podaje się jeden z inhibitorów kalcyneuryny w skojarzeniu z pochodnymi kwasu mykofenolowego oraz steroidy. Zamiast pochodnych kwasu mykofenolowego rzadziej stosuje się inhibitory mTOR -Rapamune/Certican.

Globulina antytymocytarna + Neoral/Advagraf/Prograf + CellCept/Myfortic + GS

Preparaty globuliny. Rozpoczęcie podawania preparatu globuliny przed rewaskularyzacją zapewnia lepszą profilaktykę przeciw być uszkodzeniu niedo-krwienno-repefuzijnemu i ostremu odrzucaniu niż podawanie jej po zabiegu.

(1A) Wlew dożylny globuliny w roztworze 0,9% NaCl rozpocząć 2 godziny **przed** rewaskularyzacją i kontynuować w czasie znieczulenia. Szybkość wlewu dożylnego w ciągu pierwszej godziny nie powinna przekroczyć 1/6 całej dawki początkowej, po znieczuleniu wlew należy tak uregulować aby jeszcze trwał podczas rewaskularyzacji.

Preparaty globuliny. Rozpoczęcie podawania preparatu globuliny przed rewaskularyzacją zapewnia lepszą profilaktykę przeciw uszkodzeniu niedo-krwienno-reperfu

Thymoglobulin

Przed rozpoczęciem podawania Thymoglobulin zaleca się zastosowanie premedykacji.

Na godzinę przed rozpoczęciem podawania Thymoglobulin należy podać:

– dożylnie dzienną dawkę kortykosteroidów, optymalnie 250 mg-500mg, ale nie mniej niż 2mg/kg metylprednizolonu

– dożylnie dzienną dawkę leku/ów przeciwhistaminowego/ych (anty H1)

Godzinę po premedykacji, przed podaniem Thymoglobulin należy wykonać biologiczną próbę uczuleniową. Ampułkę z liofilizatem Thymoglobulin rozpuścić w 5 ml rozpuszczalnika znajdującego się w opakowaniu. 1/10 fiołki (tj. 0,5 ml) rozcieńczyć w 50 ml 0,9% NaCl. Powstały roztwór podawać w powolnym wlewie kroplowym (może być w pompie) przez co najmniej 1 godzinę pod kontrolą lekarza. Wystąpienie objawów reakcji anafilaktycznej stanowi

bezwzględne przeciwwskazanie do dalszego podawania leku lub ponownego podania leku innego dnia.

UWAGA: nie zaleca się wykonania skórnej próby uczuleniowej. (*Stosowanie skórnej próby uczuleniowej w celu oceny ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej nie jest zalecane ze względu na możliwość uzyskania fałszywie dodatnich, ale również fałszywie ujemnych wyników. Ponadto wykonanie skórnej próby uczuleniowej stanowi potencjalne ryzyko uczulenia chorego na króliczą immunoglobulinę antytymocytarną.*)

Minimalny czas podawania dziennej dawki Thymoglobulin wynosi 4 godziny. Zalecamy wydłużenie czasu podawania do co najmniej 8, a najlepiej 12 godzin w celu minimalizacji efektu pierwszej dawki. Thymoglobulin podaje się w powolnej infuzji do dużej żyły, wskazane jest założenie wkłucia centralnego. Możliwe jest również podanie do żyły obwodowej z równoczesnym stosowaniem heparyny i hydrokortyzonu w roztworze infuzyjnym 0,9% NaCl w celu zminimalizowania ryzyka zakrzepowego zapalenia żył.

Dawkowanie Thymoglobulin w zapobieganiu procesowi ostrego odrzucania (indukcja):

Dawkowanie zalecane w charakterystyce produktu:

1,0–1,5 mg/kg mc./dobę x 2 – 9 dni

Dawka sumaryczna 2,0–13,5 mg/kg mc

Najczęściej stosowane dawkowanie w praktyce klinicznej:

- Pacjenci wysokiego ryzyka immunologicznego (PRA>50%, drugie lub kolejne przeszczepienie, wcześniejszy przeszczep nerki stracony z powodów immunologicznych):

1,5 mg/kg mc./dobę x 5 dni

Dawka sumaryczna: 7,5 mg/kg mc

- Pacjenci z innymi czynnikami ryzyka:

1,0 mg/kg mc./dobę x 2–6 dni, średnio: 4 dni

Dawka sumaryczna: 2,0–6,0 mg/kg mc., średnio 4 mg/kg mc

Monitorowanie wielkości dawki Thymoglobulin prowadzić należy pod kontrolą liczby krwinek białych i płytek krwi.

Monitorowanie w oparciu o liczbę krwinek białych (WBC):

WBC > 3,0 • 10⁹/l: podać kolejną dawkę

3,0 • 10⁹/l > WBC > 2,0 • 10⁹/l pominąć kolejną dawkę

WBC < 2,0 • 10⁹/l: zaprzestać podawania

– Monitorowanie w oparciu o liczbę płytek (PLT)

PLT > 75 • 10⁹/l: podać kolejną dawkę

75 • 10⁹/l > PLT > 50 • 10⁹/l: pominąć kolejną dawkę

PLT < 50 • 10⁹/l: zaprzestać podawania

W niektórych ośrodkach transplantacyjnych stosowaną metodą monitorowania dawkowania Thymoglobulin jest oznaczanie liczby komórek CD3+, nie jest ona jednak umieszczona w charakterystyce produktu leczniczego Thymoglobulin, dlatego jej stosowanie zależy od lokalnej praktyki Ośrodka transplantacyjnego.

Monitorowanie w oparciu o liczbę CD3+

CD3+ > 50 kom/ μ l zwiększyć kolejną dawkę

50 kom/ μ l > CD3+ > 20 kom/ μ l podać kolejną dawkę

CD3+ < 20 kom/ μ l pominąć kolejną dawkę

ATG Fresenius S

Przed podaniem globuliny należy wykonać skórną próbę uczuleniową (w rozcieńczeniu 1:1000). Godzinę przed podaniem ATG należy podać premedykację tak jak przy wlewie Thymoglobulin.

Dawkowanie ATG Fresenius S:

2–5 mg na kg mc./dość; najczęściej 3–4 mg/kg mc przez 5–14 dni, w praktyce klinicznej stosuje się 2,5 – 3,0 mg/kg mc x 3–4 dni, sumaryczna dawka: 12–15 mg/kg mc.

Monitorowanie WBC, liczby płytek czy CD3+ takie samo jak w leczeniu Thymoglobulin.

MP: 250–500 mg i.v. przed wlewem globulin a dalej jak w leczeniu standardowym.

CellCept/Myfortic jak w leczeniu standardowym. Ponieważ dawkowanie MPA jest również pośrednio monitorowane w oparciu o WBC, w przypadku spadku liczby WBC redukcję dawkowania rozpocząć od MPA, nie od Thymoglobulin lub ATG. Redukcja dawki lub zaprzestanie podawania Thymoglobulin lub ATG i jednoczesne utrzymanie dawkowania MPA jest niezgodne z ideą indukcji.

Neoral/Advagraf/Prograf doustnie w zwykłych dawkach do osiągnięcia przez pacjenta poziomów terapeutycznych we krwi (cyklosporyny (C₀, C₂) lub takrolimusu (C₀). Wprawdzie w KDIGO 2009 nie zaleca się odraczania włączenia CNI, to jednak w niektórych ośrodkach preferuje się włączenie inhibitora kalcyneuryny dopiero 2–3 dni przed zakończeniem stosowania globuliny antytymocytarnej.

W czasie bezmoczności w celu uniknięcia nefrotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny stosuje się niższe dawki CNI lub opóźnienie ich wprowadzenia. Należy wówczas ostatniego dnia stosowania globuliny antytymocytarnej podać pełną dawkę inhibitora kalcyneuryny.

Wskazana profilaktyka anty-CMV u wszystkich biorców poza biorcą seronegatywnym otrzymującym narząd od seronegatywnego dawcy.

W randomizowanym wieloośrodkowym polskim badaniu (Warszawa, Wrocław, Gdańsk, Katowice, Szczecin) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo schematów leczenia immunosupresyjnego chorych wysokiego ryzyka immunologicznego uzyskano stosując indukcję ATG Fresenius oraz Prograf+CellCept +GS uzyskano lepszą czynność nerki i mniejszą częstość występowania epizodów ostrego odrzucania w porównaniu ze schematem ATG Fresenius+Prograf+Rapamune+GS.

Leczenie indukcyjne z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego blokującego receptor dla interleukiny-2 (anty-IL-2R Ab).

Simulect w leczeniu indukcyjnym stosuje się u chorych umiarkowanego ryzyka immunologicznego.

Schemat z użyciem basiliximabu (Simulect):

Simulect + Neoral/Advagraf/Prograf + CellCpt/Myfortic + GS

Simulect w dawce 20 mg podaje się dwukrotnie w dniu „0” oraz w dniu 4. Preparat stosuje się we wlewie dożylnym trwającym 20–30 minut. Pierwszą dawkę preparatu podaje się przed rewaskularyzacją narządu. Stosowanie Simulectu nie wymaga specjalnego monitorowania.

Neoral/Advagraf/Prograf – jak w standardowym schemacie 3-lekowym

CellCept/Myfortic – jak w standardowym schemacie 3-lekowym

GS – jak w standardowym schemacie 3-lekowym.

INNE PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI PO PRZESZCZEPIENIU NEREK

Schemat: Neoral + AZA + GS

Dzień	GS	AZA	Neoral
-1	-----	3 mg/kg mc po	5 mg/kg mc po
1 godz. 0 godz. +12	MP 250 mg i.v. MP 250 mg i.v.	2 mg/kg mc po	5 mg/kg mc po albo 2 mg/kg mc i.v wlew/2 godz
2	MP 250 mg i.v	2 mg/kg mc po	2 x 5 mg/kg mc po
3	Encorton 0,5 mg/kg mc	2 mg/kg mc po	C ₀ 200–300 ng/ml C ₂ 1000–1500 ng/ml
4	Encorton 0,5 mg/kg mc	2 mg/kg mc po	
5 i dalsze	Encorton 0,5 mg/kg mc	2 mg/kg mc po	

Dawka azatiopryny ustalana jest zależnie od liczby leukocytów i płytek

Zasady dalszego stosowania leków:

- Encorton:** dawkowanie początkowe wg zasad jak w protokole Neoral z CellCeptem. Redukcję dawek Encortonu przeprowadzać wolniej tak aby do dawki 10 mg/d dojść po około 6 miesiącach. Odstawianie steroidów wymaga szczególnej ostrożności. Patrz niżej.
- Azatiopryna (AZA):** dzienna dawka powinna wynosić co najmniej 1 mg/kg ale starać się utrzymać około 1,5mg/kg/dobę. W razie konieczności odstawienia AZA rozważyć podwyższenie dawki Neoralu, rozważyć zamianę na CellCept/Myfortic.
- Neoral:** według zasad jak w schemacie z Celleptem.

Schemat: Advagraf/Prograf + AZA + GS

Prograf

Dzień	Steroidy	Prograf	AZA
(-) „1”		0,1 mg/kg mc po	3 mg/kg mc po
1 (0.00h) + 12 godz	MP 250 mg i.v	2 x 0,1 mg/kg mc po	3 mg/kg mc po
2	MP 125 mg i.v.	2 x 0,1 mg/kg mc	3 mg/kg mc
3	MP 125 mg i.v.	2 x 0,1 mg/kg mc	2 mg/kg mc
4	Encorton 20 mg po	2 x 0,1 mg/kg mc	2 mg/kg mc
5	Encorton 20 mg po	C ₀ 12 – 15 ng/ml	2 mg/kg mc
6 i kolejne	Encorton 20 mg po	jw.	jw.

Dawka azatiopryny ustalana jest zależnie od liczby leukocytów i płytek.

Advagraf (GS i AZA jak w schemacie z Prografem)

	Advagraf	Advagraf
Przed zabiegiem	0,2 mg/kg mc po	-----
1 doba	1 x 0,2 mg/kg mc po	1 x 0,25 mg/kg mc po
2 doba	1 x 0,2 mg/kg mc po	1 x 0,2 mg/kg mc
3 doba	1 x 0,2 mg/kg mc	1 x 0,2 mg/kg mc
4 doba	1 x 0,2 mg/kg mc	1 x 0,2 mg/kg mc
5 doba	C ₀ 12 – 15 ng/ml	C ₀ 12 – 15 ng/ml
6 i kolejne	jw.	jw.

Jeśli nie podajemy Advagrafu przed zabiegiem operacyjnym, to pierwsza dawka Advagrafu po operacji przeszczepienia powinna uwzględniać 30% niższą biodostępność w pierwszej dobie w porównaniu z Prografem. Kolejna dawka powinna być równa standardowemu dawkowaniu, od 4 doby biodostępność jest identyczna z preparatem Prograf.

Zasady dalszego stosowania leków:

- Advagraf/Prograf** – dostosować dawkę tak aby osiągnąć stężenia leku były takie jak podczas stosowania z CellCeptem
- Encorton** – dawki można zmniejszać szybciej niż podczas stosowania z Neoralem. Po 3 miesiącach może to być 5mg/d.
- Azatiopryna** jest stosowana wg ogólnych zasad.

Schemat: Neoral/ Prograf/ Advagraf + Certican + GS z lub bez indukcji (Simulect)

Certican: dawka początkowa 2x 0,75 mg. Kontrole stężenia everolimusu we krwi na czczo po 4–5 dniach od wdrożenia lub ewentualnej zmiany dawkowania, zalecany poziom 3–8 ng/ml.

GS: 0,5 mg/kg mc, redukcja dawek jak w standardowym schemacie z Neoralem.

Indukcja: Simulect 20 mg iv, dzień „0” i dzień 4.

Dzień	Certican	Indukcja + Neoral docelowe poziomy	Neoral docelowe poziomy (bez indukcji)	Prograf/Advagraf docelowe poziomy
„0”	2x 0,75 mg			
7	C ₀ 3-8 ng/ml	C ₀ 100-200 ng/ml C ₂ 600-800 ng/ml	C ₀ 200-300 ng/ml C ₂ 1100-1300 ng/ml	7-9 ng/ml
28	C ₀ 3-8 ng/ml	C ₀ 100-150 ng/ml C ₂ 500-700 ng/ml	C ₀ 200-300 ng/ml C ₂ 900-1200 ng/ml	5-8 ng/ml
Miesiąc 3	C ₀ 3-8 ng/ml	C ₀ 75-100 ng/ml C ₀ 400-600 ng/ml	C ₀ 100-150 ng/ml C ₂ 500-700 ng/ml	4-7 ng/ml
Miesiąc 6	C ₀ 3-8 ng/ml	C ₀ 50-75 ng/ml C ₂ 300-500 ng/ml	C ₀ 50-100 ng/ml C ₂ 400-600 ng/ml	4-7 ng/ml
Miesiąc 12	C ₀ 3-8 ng/ml	C ₀ 25-75 ng/ml C ₂ 300-500 ng/ml	C ₀ 25-75 ng/ml C ₂ 300-500 ng/ml	4-7 ng/ml

Schemat: Neoral + Rapamune (sirolimus) + GS

Uwaga: Rejestracja leku obejmuje stosowanie takiego schematu, a następnie wycofanie Neoralu po 3 miesiącach. Istnieją jednak liczne doniesienia o długotrwałym stosowaniu sirolimusu w połączeniu zarówno z Neoralem lub Prografem w zredukowanych dawkach.

Neoral: dawki jak w protokole Neoral z CellCeptem.

Rapamune: 6 mg jednorazowo w dniu transplantacji. Następne dawki 2 mg/d jeden raz dziennie (4 godziny po przyjęciu Neoralu).

GS: dawkowanie jak w protokołach Neoral z CellCeptem (0,5 mg/kg m.c.) Należy monitorować stężenie sirolimusu i Neoralu we krwi.

Zalecane stężenia Rapamune 4–12 ng/ml. Stężenia cyklosporyny 150–400 ng/ml.

Po odstawieniu cyklosporyny zalecane stężenia Rapamune to 12–20 ng/ml.

Schemat: Advagraf/Prograf + Rapamune + GS

Uwaga: Rejestracja Rapamycyny nie obejmuje stosowania takiego protokołu

Advagraf/Prograf: 0,2 mg/kg mc/dobę

GS: dawkowanie jak w protokołach Prograf + CellCept

Rapamune: pierwsza dawka zwykle 6 mg jednorazowo, następnie jeden raz na dobę 2 mg.

Obowiązuje monitorowanie stężeń obu leków. Poziomy takrolimusu 4-12 ng/ml, sirolimusu 10-12 ng/ml.

Protokoły immunosupresyjne z Rapamune/Certicanem bez inhibitorów kalcineuryny

Schemat: Indukcja+ Rapamune + CellCept/Myfortic + GS

GS: 0,5 mg/kg m.c.

CellCept: 2 x d 0,5

Myfortic: 2 x 360 mg

Rapamune: 15 mg pierwszego dnia doustnie, 5 mg dziennie od drugiego dnia po operacji, z następną redukcją dawki do 3mg/d lub niższej jednorazowo. Poziomy sirolimusu w pierwszych 3 miesiącach powinny wynosić około 15 ng/ml, następnie 10–15 ng/ml.

Zastosowanie skojarzonego leczenia RAPA z CellCeptem, mimo korzystnego wpływu na czynność przeszczepu (wyższy GFR), wg ostatnich doniesień ma ograniczone zastosowanie ze względu na liczne działania niepożądane (mielosupresja, złe gojenie ran, owrzodzenia śluzówek jamy ustnej).

Schemat: Indukcja + Certican + CellCept/Myfortic + GS

W protokołach bez CNI z zastosowaniem Certicanu i CellCeptu zalecane dawki to CellCept 2x500 mg, poziom Certicanu 3–8 ng/ml. Certican i Myfortic: Myfortic 2x360 mg, poziom Certicanu 3–8 ng/ml.

PROTOKOŁY UZUPEŁNIAJĄCE

Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny

1. Protokoły z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem steroidów Advagraf/Prograf/Neoral + CellCept znajdują zastosowanie u pacjentów np. z osteoporozą, cukrzycą, dzieci, osób *a priori* dobrze rokujących. Szczegóły patrz odstawianie GS.

2. Immunosupresja bez leków hamujących podziały komórkowe. Jeśli nie można stosować CellCeptu/Myforticu, AZA ani też Rapamune/Certicanu z powodu mielotoksyczności, należy do indukcji użyć basiliximab. Stosuje się wówczas Simulect + Neoral/Prograf/Advagraf + GS. Należy pamiętać o utrzymaniu odpowiednich dawek Neoralu lub Advagrafu/Prografu i ich poziomów we krwi.

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI)

Doniesienia literaturowe wykazują wysoką częstość występowania procesu ostrego odrzucania przy wczesnym odstawianiu CsA, nawet w grupach niskiego ryzyka immunologicznego i z zastosowaniem leczenia indukcyjnego (do 70%). Również protokoły z niestosowaniem CNI, zazwyczaj obejmujące CellCept i/lub Rapamune z leczeniem indukcyjnym, przedstawiają wysoką częstość (33%–44.8%) epizodów odrzucania. W chwili obecnej nie zaleca się schematów *de novo* bez inhibitorów kalcyneuryny (KDIGO 2009, 2B). Nie należy odstawiać CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu ostrego odrzucania, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Na podstawie przeprowadzonych badań randomizowanych i nierandomizowanych zaleca się schematy ze zredukowaną dawką CNI. Bezpieczniejsza jest redukcja CNI przy zastosowaniu indukcji anty CD-25 (basiliximab). Dobra czynność nerki może być zachowana przy zastosowaniu niskich dawek CNI w skojarzeniu z lekami antyproliferacyjnymi.

Przeprowadzono wiele badań klinicznych, w których dokonywano wczesnej konwersji (2–6 miesięcy po transplantacji) u stabilnych biorców nerek z CNI na sirolimus (z MMF) w celu wczesnego hamowania rozwoju CAD. Wykazały one wprawdzie poprawę GFR w porównaniu z CNI, jednak znacznie większą częstość działań niepożądanych, które były powodem przerwania leczenia. Zaobserwowano mniejszą częstość występowania nowotworów w grupach leczonych sirolimusem. Podobne badanie wczesnej konwersji (4,5 miesiąca po transplantacji) przeprowadzono u stabilnych biorców zastępując cyklosporynę everolimusem (z MPS). W badaniu ZEUS uzyskano w krótkoterminowej obserwacji poprawę GFR w grupie leczonej Certicanem, bez zwiększonego

ryzyka procesu odrzucania. Nie ma odległych wyników badań oceniających wpływ wczesnej konwersji z CNI na mTOR na przeżywalność pacjentów i przeszczepów. Dotychczasowe badania kliniczne z zastosowaniem mTOR nie wykazały przewagi we wpływie na przeżywalność biorców i przeszczepów w porównaniu z innymi schematami immunosupresji.

Immunosupresja jednolekowa (monoterapia) Neoral lub Advagraf/Prograf

U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucania, z leukopenią, nietolerancją pokarmową lub ciężkimi objawami niepożądanymi innych leków można stosować monoterapię. Podejmowanie takiej decyzji wymaga jednak daleko posuniętej ostrożności.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH

Leczenie immunosupresyjne w mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)

TMA może wystąpić jako nawrót zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS), który miał miejsce przed transplantacją (postać rodzinna) ale częściej rozwija się *de novo*. Bardzo wiele czynników może powodować uszkodzenie śródbłonna prowadzące do TMA, należą do nich: uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne, proces ostrego odrzucania przeszczepu, zakażenia wirusowe (Parwovirus B19, CMV, HHV6), obecność przeciwciał antykardiolipinowych, nowotwory, niektóre leki. Inhibitory kalcyneuryny sprzyjają uszkodzeniu śródbłonna w mechanizmie niedokrwienia poprzez swój efekt wazokonstrykcyjny, sprzyjają agregacji płytek krwi, a także aktywują PAI (inhibitor aktywatora plazminogenu) co nasila aktywność prozakrzepową. Inhibitory mTOR mogą upośledzać naprawę komórek endotelium poprzez zmniejszoną aktywność VEGF oraz nasilanie apoptozy komórek progenitorowych śródbłonna. Z innych leków TMA mogą powodować: środki przeciwwirusowe, OKT3, ATG, clopidrogel. Wydaje się, że u pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną HUS można zastosować w indukcji Simulect, a jako leczenie podstawowe CellCept w dawce dobowej 2 x 1,5 oraz GS. W przypadku rozwoju mikroangiopatii po transplantacji należy zredukować lub odstawić leki potencjalnie mogące wywołać TMA. Bezpieczne są GS i CellCept, Myfortic oraz azatiopryna.

Przewlekła dysfunkcja alloprzeszczepu nerki (CAD *Chronic allograft dysfunction*)

Przy pogarszającej się czynności nerki wskazana jest biopsja w celu zidentyfikowania dominującej przyczyny upośledzenia jej funkcji. W nowej klasy-

fikacji Banff '2005 nie ma pojęcia przewlekłej nefropatii przeszczepu (CAN), zastąpiono ją terminem włóknienie śródmiąższowe/zanik cewek (IF/TA) o nie zidentyfikowanej przyczynie. Bez rozpoznania przyczyny pogarszającej się czynności nerki (TA/IF, nefrotoksyczność CNI, subkliniczne odrzucanie, późne ostre odrzucanie, przewlekłe odrzucanie AMR, kłębuszkowe zapalenie nerki przeszczepionej, zakażenia (Polyomavirus, śródmiąższowe bakteryjne), mikroangiopatia zakrzepowa), niemożliwa jest właściwa modyfikacja leczenia immunosupresyjnego. **Należy podkreślić, że tylko wczesna interwencja przy eGFR > 30–40 ml/min daje szanse poprawy lub stabilizacji czynności przeszczepu nerkowego.** Ze względu na fakt, że GFR ulega obniżeniu wcześniej niż pojawia się wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, wskazane jest monitorowanie czynności przeszczepu nerkowego za pomocą eGFR, najlepiej według wzoru MDRD.

W przypadku pogarszającej się czynności nerki z rozpoznaniem hist-pat IF/TA i/lub nefrotoksyczności CNI zalecanym postępowaniem jest redukcja lub odstawienie CNI i dołączenie leku antyproliferacyjnego: CellCept/Myfortic lub Rapamune/Certican ewentualnie skojarzenie CellCept/Myfortic + Rapamune/Certican. Częściej tego typu postępowanie dotyczy schematów z zastosowaniem CsA niż takrolimusu. W przewlekłej dysfunkcji przeszczepu, która nie jest spowodowana przyczynami immunologicznymi, a więc nie wymaga intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, zamiana CsA na takrolimus, który jest także nefrotoksyczny nie jest zalecana.

Odstawianie inhibitora kalcyneuryny z zastosowaniem CellCeptu

Należy pacjentom włączyć CellCept w dawce 1,0 g dwa razy na dobę. Redukować stopniowo CNI (cyklosporyna lub takrolimus) w ciągu 4–8 tygodni do całkowitego odstawienia. Randomizowane badania odstawienia CNI ze stosowaniem przewlekłe CellCeptu u pacjentów z pogarszającą się czynnością nerki, wykazały poprawę funkcji nerki przeszczepionej, bez zwiększonego ryzyka procesu odrzucania. Zaprezentowane podczas TTS w 2010 roku wyniki badania obserwacyjnego TranCept (n= 2217) wykazały, że włączenie CellCeptu w CAD, niezależnie od czasu, jaki upłynął od transplantacji, powoduje stabilizację czynności przeszczepionej nerki. Największy wzrost GFR był obserwowany u pacjentów, u których całkowicie odstawiono inhibitory kalcyneuryny.

Również w randomizowanym badaniu REFERENCE 5 letnie wyniki stosowania zredukowanej o połowę dawki CsA w skojarzeniu z pełną dawką CellCeptu wykazały poprawę czynności nerki przeszczepionej.

Podobne postępowanie można wdrożyć stosując zamiast CellCeptu inne prekursory MPA, w tym Myfortic.

Odstawienie inhibitora kalcyneuryny z zastosowaniem Rapamune

Aby nie stosować nadmiernej immunosupresji należy krótko podawać CsA/Takrolimus z RAPA. Nie zaleca się włączenia sirolimusa przy wartościach białkomoczu dobowego powyżej 800 mg i stężeniu kreatyniny w surowicy powyżej 2.5 mg/dl. CsA/TAC należy zredukować do 50% w dniu włączenia RAPA i odstawić po maksimum 7–10 dniach, nie należy stosować dużych nasycających dawek RAPA, jedynie dawki 3–4 mg/dobę, a zalecany poziom terapeutyczny wynosi 8–12 ng/ml (monitorowanie raz w tygodniu). W przypadku jednoczesnego stosowania MPA, dawka dobowe CellCeptu nie powinna przekraczać 1000 mg a Myforticu 720 mg. Badanie STN (Spare-The-Nephron), w którym dokonano wczesnej (1–6 miesięcy) konwersji z CNI na sirolimus w skojarzeniu z CellCeptm obserwowano poprawę czynności nerek. Metaanaliza 5 randomizowanych i 25 nierandomizowanych badań (n=997) konwersji z CNI na sirolimus wykazała poprawę lub stabilizację czynności nerki u 66% pacjentów ale wzrost stężenia cholesterolu i TRI, białkomocz, który był główną przyczyną odstawienia sirolimusa (odstawienie sirolimusa u 28% biorców u badaniach randomizowanych i u 17% w badaniach nierandomizowanych). Również w badaniu randomizowanym CONVERT poprawę czynności przeszczepu nerkowego stwierdzano tylko w grupie pacjentów z GFR > 40 ml/min w 24 miesięcznej obserwacji.

Odstawienie inhibitora kalcyneuryny z zastosowaniem Certicanu

Włączenie Certicanu wskazane jest jeżeli P kreat < 2.5 mg/dl, GFR > 30–40 ml/min, a białkomocz < 800 mg/d. Stężenie cholesterolu powinno wynosić < 350 mg/dl a TG < 500 mg/dl. Początkowa dawka Certicanu to 1.5–3 mg/d (docelowy poziom leku 4–8 ng/ml jeśli jest podawany z MPA, a 6–10 ng/ml bez MPA), poziom Certicanu należy oznaczyć w 4, 8, 30 dobie po włączeniu leku. W skojarzeniu z Certicanem powinno się stosować niskie dawki MPA (CellCept 1000 mg/d, Myfortic 720 mg/d).

Inhibitor kalcyneuryny należy odstawić w ciągu 7–10 dni. Oznaczyć poziom Certicanu i dopasować dawkę, która może po odstawieniu CsA być 2–3 krotnie wyższa.

Konwersja na Certican przy GFR < 30 ml/min zmniejsza szanse na poprawę lub stabilizację czynności nerki. Randomizowane badanie wielośrodkowe ASCERTEIN (Holdaas Vancouver 2010, abstrakt 047.04) wykazało brak poprawy czynności nerki u pacjentów późno konwertowanych (eGFR 30–70 ml/min) na Certican z eliminacją lub minimalizacją CNI w 24 miesięcznej obserwacji. Lepsze wyniki obserwowano w podgrupie chorych z konwersją wczesną < 5 lat po transplantacji.

Pogorszenie czynności nerki z powodu przewlekłego odrzucania

W przewlekłym humoralnym odrzucaniu (charakterystyczny obraz histopatologiczny przewlekłej glomerulopatii, C4d+, obecne przeciwciała przeciwko dawcy) należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na Prograf + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał). Nie opracowano dotychczas schematów postępowania w przewlekłym odrzucaniu humoralnym. Bardzo istotne jest zapobieganie przewlekłemu odrzucaniu poprzez wczesne wykrywanie zmian (w biopsjach protokolarnych, monitorowanie DSA), leczenie ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał. Późna interwencja w zmianach przewlekłych jest nieskuteczna.

Nawrót kłębuszkowego zapalenia nerek lub glomerulopatia „de novo”

Ostatnio opublikowane daneUSRDS obejmujące lata 1990–2003, w których analizowano wpływ leczenia immunosupresyjnego na utratę przeszczepu wykazały, że żaden ze stosowanych leków: cyklosporyna, takrolimus, prednizon, mykofenolan mofetylu, azatiopryna (Aza), sirolimus nie wpływa na ryzyko utraty przeszczepu z powodu rozwoju glomerulopatii w nerce przeszczepionej. Nie wykazano także różnicy pomiędzy cyklosporyną a takrolimusem oraz MMF a azatiopryną we wpływie na utratę przeszczepu. W przypadku nawrotu lub rozwoju *de novo* glomerulopatii (bez odrzucania) nie należy odstawiać Neoralu, ze względu na ryzyko nasilenia się białkomoczu. Wdrożyć terapię nefroprotekcijną. Szczególnego intensywnego skojarzonego leczenia wymaga nawrót FSGS, gdyż obciążony jest dużym ryzykiem wczesnej utraty nerek przeszczepionej. Stosuje się zabiegi plazmaferezy, duże dawki GS i cyklosporyny, ewentualnie rituximab.

Immunosupresja u biorców przeszczepów po przebyciu choroby nowotworowej lub jej wystąpieniu *de novo*

U takich chorych należy rozważyć konwersję z Neoralu/Advagrafu/Prografu na sirolimus/everolimus lub sirolimus/everolimus i CellCept/Myfortic. Zalecany poziom Certicanu bez CNI i MPA to 8–10 ng/ml.

Immunosupresja u ciężarnej biorczynie nerki

U ciężarnej biorczynie nerki jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub takrolimus bez lub z glikokortykosteroidami oraz azatioprynę. Nie zaleca się stosowania innych leków takich jak mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu oraz sirolimus i everolimus. Poziomy inhibitorów kalcyneuryny powinny mieścić się w zakresach terapeutycznych,

akceptowane dawkowanie azatiopryny nie przekracza 2 mg/kg masy ciała, a prednisonu 15 mg/dobę. Według dostępnych danych kwas mykofenolowy powoduje wady rozwojowe twarzoczaszki i narządów wewnętrznych i zaliczony jest do kategorii D bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży.

LECZENIE EPIZODÓW OSTREGO ODRZUCANIA

Rozpoznanie procesu ostrego odrzucania powinno być oparte na badaniu biopsyjnym. Ocena morfologiczna z dodatkowym barwieniem w kierunku C4d pozwala na rozpoznanie rodzaju odrzucania: ostre odrzucanie komórkowe (zależne od limfocytów T) czy ostre odrzucanie zależne od przeciwciał (humoralne) i jego ciężkości. Ostre odrzucanie komórkowe stanowi około 70% wszystkich przypadków ostrego odrzucania, około 5% to postać humoralna nie odpowiadająca na standardowe leczenie, a około 25% przypadków ostrego odrzucania to postać mieszana komórkowa i humoralna.

Leczenie standardowe (skuteczne w odrzucaniu komórkowym)

1. Lekiem z wyboru jest Metylprednizolon (MP- Solumedrol)
2. Standardowa dawka MP/SOLUMEDROLU wynosi 500 mg podane we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny (używane są również dawki wyższe: 1000 mg – u pacjentów z masą ciała > 75 kg lub 15 mg/kg lub niższe).
3. Standardowe leczenie trwa 3 dni
4. Po epizodzie odrzucania obowiązuje podwyższenie podstawowej immunosupresji, włączenie glikokortykosteroidów, jeśli pacjent nie otrzymywał ich w przewlekłe.
5. W przypadku niezadowalającej poprawy czynności nerki można przedłużyć leczenie MP o dalsze dwie dawki.
6. Brak poprawy po 5-dniowym leczeniu świadczy o steroidooporności i jest wskazaniem do leczenia przeciwciałami (ATG/Thymoglobuline lub OKT3).
7. W leczeniu steroidoopornych epizodów ostrego odrzucania występujących po upływie 6 miesięcy po przeszczepieniu u chorych współpracujących, ze względu na bardzo małą szansę ich odwrócenia przez MP, należy obok stosowania przeciwciał (patrz niżej) rozważyć zmiany w protokole immunosupresji (zamiana azatiopryny na CellCept/Myfortic, Neoralu na Advagraf/Prograf).

Leczenie epizodów ostrego odrzucania przeciwciałami

Uwaga: Zawsze po rozpoznaniu biopsyjnym. Przy stosowaniu leków powodujących deplecję limfocytów wdrożyć profilaktyczne leczenie anty-CMV.

1. Stosowanie przeciwciał poliklonalnych

Thymoglobulin

Wykonanie próby uczuleniowej i zasady wlewu i monitorowania patrz schemat 4-lekowy.

Dawkowanie Thymoglobulin:

- 1,5 mg/kg mc./dobę x 7 dni- 14 dni
- dawka sumaryczna 10,5 mg/kg mc- 21 mg/kg mc

Nie należy stosować mniejszej dawki niż 1,5 mg/kg mc/doba przez 7 dni z powodu ryzyka niepowodzenia leczenia lub nawrotu procesu odrzucania w ciągu 3 miesięcy.

ATG Fresenius

Wykonanie próby uczuleniowej i zasady wlewu i monitorowania patrz schemat 4-lekowy.

Dawkowanie ATG Fresenius S:

3-5 mg/kg mc/doba (najczęściej 3-4 mg/doba) przez 5-14 dni.

2. Stosowanie OKT3 /wymaga importu docelowego/. Standardowo stosuje się je jako lek drugiego rzutu.

Stosowanie OKT3 u pacjentów przewodnionych grozi obrzękiem płuc. U pacjentów z bezmoczem lek należy podawać po dializie. Przed pierwszą dawką zawsze należy stosować premedykację. Jeśli wystąpił zespół uwalniania cytokin (gorączka, biegunka, bóle głowy, sztywność karku, duszność), również przed drugą i ewentualnie trzecią:

Sposób podawania:

Na 6 godzin przed podaniem OKT3 – Solumedrol 250 mg dożylnie

Na 1 godzinę przed podaniem OKT3 podaje się dożylnie:

Solumedrol 250 mg

Pyralgina 4 ml (lub doustnie paracetamol)

Clemastin 2mg

Ranitydyna 50mg

Preparat OKT3 (2,5 mg = ½ ampułki) można podać w jednorazowym wstrzyknięciu (bolus). OKT3 może być również podawane we wlewie dożylnym, co nie wywołuje tak burzliwych objawów ubocznych. Standardowa dawka wynosi 5 mg/dobę. Należy monitorować liczbę limfocytów CD3+ w krwi obwodowej utrzymując ją w granicach 0–50 w mm³.

Można stosować mniejsze dawki częściej lub wydłużać odstępy pomiędzy nimi. Brak odpowiedzi terapeutycznej przez 5 dni świadczy o odrzucaniu opornym na ten lek. W tym przypadku nie stosować dłużej niż 7 dni.

Uwaga: Dawka łączna OKT3 powyżej 50 mg u osoby dorosłej znacznie zwiększa ryzyko rozwoju PTLD. Zawsze konieczne jest wdrożenie profilaktycznego leczenia anty CMV.

Subkliniczne ostre odrzucanie

Mimo kontrowersyjnych doniesień literaturowych autorzy KDIGO zalecają leczenie ostrego subklinicznego odrzucania (SCR) i zmian granicznych 2D. W tego typu zmianach zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami (2x 250 mg iv lub 3x500 mg iv). W przypadku leczenia zmian o typie SCR z użyciem GS, w kontrolnych biopsjach protokolarnych prawie u połowy chorych obserwowano jednak przetrwałe SCR (głównie „zmiany graniczne“). Obecnie nie ma wyników badań randomizowanych badających wpływ leczenia, bądź zaniechania leczenia w przypadku rozpoznania „zmian granicznych“ („borderline changes“). Do chwili obecnej nie ma też jednoznacznych danych przemawiających za niekorzystnym wpływem występowania „zmian granicznych” na odległe losy przeszczepu i losy chorych. Większość badaczy sugeruje, że SCR i kliniczny proces ostrego odrzucania są tym samym procesem, a różnią się one jedynie jego stopniem nasilenia. Asymptomatyczne nacieki z komórek zapalnych stwierdzone w biopsjach protokolarnych, u chorych ze stabilną czynnością przeszczepu nerkowego, być może nie są jednak patogenne. Mogą one uczestniczyć w odpowiedzi adaptacyjnej, wykazywać właściwości regulatorowe. W celu wyjaśnienia tego zagadnienia potrzebne jest przeprowadzenie klinicznych, randomizowanych, kontrolowanych badań ze szczegółową analizą subpopulacji komórek wchodzących w skład nacieków komórkowych w bioptatach przeszczepionych nerek pobranych podczas biopsji protokolarnych.

Leczenie ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał

Rozpoznanie należy postawić na podstawie biopsji nerki z oznaczeniem C4d. Pacjenci z AMR mają obecne w surowicy DSA. Leczenie ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał (AMR) jest odmienne niż odrzucania T komórkowego, skierowane głównie na limfocyty B i plazmocyty. Jak dotychczas nie ma dostępnych wyników randomizowanych badań oceniających metody i skuteczność leczenia reakcji humoralnej. W immunosupresji podstawowej stosuje się takrolimus i MMF. Wskazane jest monitorowanie DSA. Ponieważ często proces odrzucania ma charakter mieszany zawsze leczenie należy rozpocząć od 3 pulsów Solumedrolu – 3x 500mg iv przez 3 dni. Istnieje kilka alternatywnych metod postępowania w AMR, nie opracowano jednak optymalnego schematu leczenia AMR:

Eliminacja krążących przeciwciał

- Plazmafereza 3–7 zabiegów codziennie lub co drugi dzień
- Immunoadsorpcja

Unieczynnienie przeciwciał

- IG IV- 2.0 g/kg mc w ciągu 48 godzin, powtórzyć po 30 dniach

Zahamowanie tworzenia przeciwciał

- Deplecja limfocytów B- rituximab (anty-CD 20)
- Deplecja plazmocytów- bortezomib (inhibitor proteazomu)

Hamowanie układu dopełniacza – eculizumab

Splenektomia – eliminacja rezerwuaru plazmocytów

Surowica antytymocytarna – apoptoza limfocytów B i plazmocytów, hamowanie limfocytów T kooperujących w powstawaniu limfocytów B.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE Z ELIMINACJĄ LUB ODSTAWIENIEM GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

Zmiana leczenia immunosupresyjnego powinna być indywidualizowana w zależności od zarówno czynności przeszczepu, jak stanu zdrowia pacjenta, współistniejących chorób i występujących działań niepożądanych. Zawsze należy przeprowadzić bilans zagrożeń i korzyści wynikających z modyfikacji leczenia.

Ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów

W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby GS odstawiać we wczesnym okresie po zabiegu przeszczepienia nerki (do 7 doby) 2B.

W użyciu są dwa protokoły: całkowite unikanie steroidów (*steroid avoidance*) lub bardzo krótkie ich podawanie, nie dłużej jednak niż do 7 doby (*steroid „induction“*). W tych protokołach rekomenduje się leczenie indukcyjne z zastosowaniem przeciwciał mono- lub poliklonalnych. Uważa się, że krótkie do 7 doby stosowanie GS jest korzystniejsze niż ich niepodawanie. GS we wczesnym okresie okołoperacyjnym zapobiegają aktywacji APC i limfocytów T, zmniejszają odczyn niedokrwienno-reperfuzyjny, zabezpieczają osiągnięcie stężeń terapeutycznych leków immunosupresyjnych a przy indukcji surowicą antytymocytarną zapobiegają odczynom związanym z uwalnianiem cytokin. Natomiast wczesne odstawianie GS wydaje się bezpieczniejsze niż późne (po 3 miesiącach) gdyż GS mogą hamować zjawisko powstawania tolerancji immunologicznej na przeszczep poprzez hamowanie sygnału apoptotycznego z limfocytów T. Uważa się również, że odstawienie GS może zwiększać ryzyko wystąpienia odrzucania gdyż GS zwiększają ekspresję receptorów na limfocytach, jednocześnie zmniejszając ekspresję i uwalnianie wielu cytokin prozapalnych. Podawanie GS przez długi okres, a następnie ich odstawienie,

powoduje zwiększone uwalnianie cytokin, co może doprowadzać do aktywacji limfocytów T i procesu ostrego odrzucania. Wydaje się jednak, że odstawienie steroidów (*steroid withdrawal*) u chorych niskiego ryzyka immunologicznego, u których nie stwierdzano procesu ostrego odrzucania, może być również korzystne po upływie 1 do 6 miesięcy od wykonania transplantacji nerki lub nawet później (powyżej 12 miesięcy), zwłaszcza u chorych otrzymujących takrolimus. W przypadku odstawiania GS w pierwszych 3 miesiącach od zabiegu transplantacji zalecane jest stosowanie indukcji z zastosowaniem przeciwciał mono- lub poliklonalnych. Przy odstawianiu GS po upływie 3 miesięcy od zabiegu transplantacji indukcja przeciwciałami nie jest konieczna. W większości badań randomizowanych i nierandomizowanych odstawienie GS związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia procesu ostrego odrzucania, co nie zawsze przekłada się na gorsze przeżycie przeszczepu. W badaniach randomizowanych niestety brak wyników odległych wpływu schematów bez GS na przeżycie pacjentów i przeszczepów. Zawsze należy rozważyć korzyści płynące z eliminacji działań niepożądanych GS, a zwłaszcza poprawy profilu sercowo-naczyniowego i zmniejszenia częstości występowania PTDM.

Leczenie bez stosowania steroidów (*steroid avoidance protocol*). Indukcja Simulect lub globulina anty-T + inhibitor kalcyneuryny + CellCept/Myfortic, bez GS. Większe doświadczenie uzyskano ze stosowaniem Prografu, jakkolwiek podawano również Neoral.

Stosowane są także schematy z inhibitorami mTOR zamiast Cellceptu/Myforticu: indukcja + inhibitor kalcyneuryny + Rapamune/Certican.

Schemat leczenia z „indukcją“ steroidami do 7 doby (*steroid „induction“*). Indukcja przeciwciałami jak wyżej: Simulect lub globulina anty-T + inhibitor kalcyneuryny + CellCept/Myfortic + Solumedrol przynajmniej w jednej dawce (250–1000 mg iv), zazwyczaj jeszcze 1–5 dawek glikokortykosteroidów iv lub doustnie do 7 dnia po transplantacji. Zamiast CellCeptu/Myforticu można zastosować Rapamune/Certican.

Schemat leczenia z szybkim odstawianiem steroidów – do 3 miesiąca (*early steroid withdrawal protocol*). Indukcja przeciwciałami jak wyżej: Simulect lub globulina anty-T + inhibitor kalcyneuryny + CellCept/Myfortic + steroidy jak w schemacie z pełną dawką takrolimusu. Zaleca się obniżanie dawki o 2,5 mg/dwa tygodnie do ich całkowitego odstawienia. Zamiast CellCeptu/Myforticu można zastosować Rapamune/Certican.

Późne odstawianie GS. W przypadku dużego zagrożenia rozwojem istotnych powikłań steroidoterapii zaleca się rozważenie ostrożnego odstawienia steroidów nawet po długotrwałym ich stosowaniu. W immunosupresji podstawowej stosować inhibitor kalcyneuryny + CellCept/Myfortic (jeśli pacjent otrzymywał Azatioprynę konieczna zamiana na CellCept/Myfortic). Zazwyczaj zaleca się obniżanie dawki o 2,5 mg/dwa tygodnie. Wycofać się ze stosowania GS w ciągu 1–3 miesięcy.

Wskazania. U chorych nie uczulonych (PRA sporadycznie do 10%), bez lub najwyżej z jednym steroidowrażliwym epizodem ostrego odrzucania we wczesnym okresie po transplantacji, ze stabilną czynnością przeszczepu, dobrze tolerujący Neoral/Advagraf/Prograf i CellCept/Myfortic. CsA C₀ przed upływem roku po odstawieniu GS w granicach 180–200 ng/ml lub C₂ CsA około 800 ng/ml, C₀ Advagrafu/Prografu w granicach 6–8 ng/ml, później utrzymywać odpowiednio 150–180 ng/ml i > 5 ng/ml.

Nie należy odstawiać GS u pacjentów ze zmiennymi poziomami cyklosporyny w krwi tj. jeśli różnice stężeń w kolejnych oznaczeniach przekraczają 20% przy tej samej dawce inhibitora kalcyneuryny, w czasie ciąży, u chorych którzy przebyli więcej niż jeden epizod ostrego odrzucania. Jeśli występują wskazania do odstawienia GS rozważyć całościową zmianę protokołu immunosupresji np. wymienić Azatioprynę na CellCept/Myfortic lub Neoral na Advagraf/Prograf, można także zastosować Neoral + Rapamune/Certican lub Advagraf/Prograf + Rapamune/Certican

Sposób odstawiania. Od dawki 10 mg/dobę do „0” odstawiać po 2,5 mg/2 tyg. Starannie monitorować czynność przeszczepu.

ZAMIANA (KONWERSJA) STOSOWANYCH LEKÓW

Zasady konwersji Azatiopryna – CellCept/Myfortic

Wskazania:

- Nawracające epizody ostrego odrzucania pomimo adekwatnego leczenia Neoral/Prograf/Advagraf + GS u pacjentów z dobrą tolerancją azatiopryny.
- Nefrotoksyczność Neoralu/Prografu/Advagrafu powodująca przewlekłą niewydolność przeszczepionej nerki i konieczność zmniejszenia dawek CNI.
- Nawrót pierwotnej glomerulopatii lub glomerulonefritis *de novo*: **nie należy** redukować dawek Neoralu lub Prografu/Advagrafu

Sposób konwersji:

Odstawić Azatioprynę, odczekać 12 godzin, podać CellCept w dawce 2x 500 mg lub Myfortic 2x 360 mg na dobę. Stopniowo podwyższać dawki CellCeptu do 2,0/d lub Myforticu do 1440 mg/d. Monitorowanie wg. ogólnych zasad.

Zasady konwersji CellCept/Myfortic – Azatiopryna

Wskazania:

- Objawy niepożądane lub toksyczne: W przypadku pojawienia się leukopenii nie należy zamieniać leku, natomiast trzeba zmniejszyć dawkę CellCeptu/Myforticu.

Wystąpienie biegunek wymaga rewizji diety: na próbę wykluczyć mleko, zmienić wodę mineralną na inną nie gazowaną, nie zawierającą magnezu, spróbować diety bezglutenowej. Stosować leczenie objawowe. Jeśli biegunki wystąpią po leczeniu antybiotykami rozważyć możliwość zakażenia *Clostridium difficile* lub innymi drobnoustrojami. Jeśli tak wdrożyć leczenie doustne Metronidazolem (w drugim rzucie wankomycyną).

- Planowana ciąża.

Sposób wykonania:

Odstawić CellCept/Myfortic, następnego dnia podać AZA 2 mg/kg m.c., a następnie dostosować dawkę jak w protokołach z AZA. Zamiana leków co najmniej na 6 tygodni przed zajściem w ciążę.

Zasady konwersji CellCept – Myfortic lub Myfortic – CellCept

Ponieważ nie są to identyczne środki lecznicze mimo takiego samego mechanizmu działania i profilu działań niepożądanych, decyzja o zamianie CellCeptu na Myfortic lub odwrotnie powinna być starannie wyważona. Wprowadzie badania porównawcze CellCeptu i Myforticu wykazały porównywalną częstość występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, to manewr zamiany jednego leku na drugi może być korzystny u niektórych chorych z tymi zaburzeniami.

Zasady konwersji Prograf – Advagraf

Zmiana dokonywana jest w stosunku 1:1, należy wykonać pojedyncze oznaczenie poziomu advagrafu we krwi w 10–14 dobie po zmianie leczenia.

Advagraf cechuje się poprawianą farmakokinetyką osiągając niższe stężenia maksymalne w ciągu doby. U 10%-30% pacjentów stwierdza się niższe poziomy C₀ i wynikającą z tego konieczność podwyższenia dawki o 10%-15%.

Zasady konwersji Neoral – Advagraf/Prograf

Wskazania:

- Nawracające ostre odrzucanie pomimo utrzymywania zalecanych poziomów CSA we krwi i pełnych dawek innych leków.
- Znaczny przerost dziąseł z odczynem zapalnym, zwłaszcza ze zmianami na podniebieniu, znaczny hirsutyzm.
- Do rozważenia w zaburzeniach gospodarki lipidowej i nadciśnieniu tętniczym.

Sposób wykonania:

Odstawić Neoral, odczekać 12–24 godziny, wdrożyć leczenie Advagrafem lub Prografem wg zasad jak wyżej tj 0,1 mg/kg dwa razy na dobę Prografu lub

0,2 mg/kg m.c. raz na dobę Advagrafu, a następnie utrzymywać odpowiednie poziomy we krwi.

Zasady konwersji Advagraf/Prograf – Neoral

Wskazania:

- Nietolerancja pokarmowa, biegunki, bóle brzucha,
- Neurotoksyczność (drgawki),
- Cukrzyca insulino-zależna (mimo zmniejszenia dawek Prografu i GS)
- Zmiany psychiczne wywołane lekiem, łysienie,
- Mielotoksyczność, zakażenie wirusem polyoma (BKV).

Sposób wykonania:

Odstawić Prograf. Odczekać 12–24 godziny. Odstawić Advagraf, odczekać 24 godziny. Wdrożyć leczenie Neoralem w dawce 4mg/kg dwa razy dziennie, po trzech dniach sprawdzić poziom CSA w krwi i dostosować dawki wg wskazań ogólnych.

Podsumowanie

Wiele schematów leczenia immunosupresyjnego wykazuje zbliżoną efektywność. Wskazana jest indywidualizacja leczenia w zależności od stanu zdrowia biorcy, współistniejących schorzeń, czynności nerki i występujących działań niepożądanych. W ciągu 3–6 miesięcy immunosupresja powinna skutecznie zapobiegać procesowi odrzucania, w późniejszym okresie należy ją minimalizować z założeniem jak najdłuższego zachowania dobrej czynności przeszczepu.

Największym randomizowanym badaniem przeprowadzonym w ostatnim okresie u biorców przeszczepu nerki było badanie Symphony, którego wyniki opublikowano w NEJM. Celem badania było ograniczenie nefrotoksyczności CNI lub sirolimusa poprzez zredukowanie ich dawki z jednoczesnym stosowaniem indukcji daclizumabem, a w podstawowej immunosupresji MMF w dawce 2 g/dobę i GS. Pierwotnym punktem końcowym była wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) mierzona wzorem Cockcroft-Gaulta a wtórnymi ostre odrzucanie i przeżycie przeszczepu. Stosowano pełną dawkę CsA (poziom 100–200 ng/ml), niską dawkę CsA (50–100 ng/ml), niską dawkę TAC (3–7ng/ml) lub niską dawkę RAPA (4–8 ng/ml). Średni eGFR był wyższy w grupie TAC w porównaniu z innymi schematami (65,4 ml/min). Również w tej grupie obserwowano istotnie niższą częstość procesu ostrego odrzucania (12,3%) w porównaniu z standardową dawką CsA (25,8%), niską dawką CsA (24,0%) i niską dawką RAPA (37,2%). Przeżycie przeszczepu nerkowego było istotnie wyższe w grupie z niską dawką Tak (94,2% vs niska CsA 93,1%, CsA 89,3%, Sir 89,3%). Częstość działań niepożądanych

była najwyższa w grupie RAPA (53,2%). Po trzech latach obserwacji nadal najlepszą czynność nerki obserwowano u biorców z niską dawką takrolimusu. Obecnie uważa się, że najbardziej korzystny schemat immunosupresji we wczesnym okresie po transplantacji nerki powinien obejmować indukcję anty-CD25, zredukowane dawki takrolimusu, MMF/MPS i GS (GS do uznania ośrodka transplantacyjnego). Należy także podkreślić, że obecnie uważa się, że nefrotoksyczność CNI tylko w kilkunastu procentach (14%) jest odpowiedzialna za pogarszanie się czynności przeszczepu nerkowego, w pozostałych należy identyfikować inne przyczyny CAD. Zredukowane dawki CNI obok korzystnego wpływu na czynność nerki mogą także mieć dobroczynny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i przeżycie biorcy.

Piśmiennictwo

1. Abramowicz D., Rial M., Vitko S. et al: Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of a five-year, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2005, 16, 2234–2240.
2. Advagraf. Charakterystyka produktu leczniczego. 04.2009.
3. Afzali B., Shah S., Chowdhury P. et al.: Low-dose mycophenolate mofetil is an effective and safe treatment to permit reduction in calcineurin inhibitors in chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2005, 79, 304–309.
4. Afzali B., Taylor A. and Goldsmith J.: What we CAN do about chronic allograft nephropathy: role of immunosuppressive modulations. *Kidney Int* 2005, 68, 2429–2443.
5. Albano L., Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, Toupance O, Moulin B, Merville P, Rerolle JP, Bayle F, Westeel PF, Glotz D, Kossari N, Lefrançois N, Charpentier B, Blanc AS, Di Giambattista F, Dantal J; RAD A2420 Study Group. Incidence of delayed graft function and wound healing complications after deceased-donor kidney transplantation is not affected by *de novo* everolimus. *Transplantation*. 2009, 88(1):69-76.
6. Alexander JW, Goodman HR, Cardi M. Et al: Simultaneous corticosteroid avoidance and calcineurin inhibitor minimization in renal transplantation. *Transplant International* 2006, 19, 295–302.
7. Alloway R.R., Isaacs R., Lake K. et al: Raport of the American Society of Transplantation Conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosuppressants. *Am J Transplant* 2003, 1211–1215.
8. Alloway R., Steinberg S., Khalil K. et al.: Two years postconversion from a Prograf-based regimen to a once-daily Tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007, 83, 1648–1651.
9. Asberg A., Midtvedt K., Line P.D. et al: Calcineurin inhibitor avoidance with daclizumab, mycophenolate mofetil, and prednisolone in DR-matched de novo kidney transplant recipients. *Transplantation* 2006, 82, 62–68.
10. Augustin JJ., Hricik DE.: Steroid sparing in kidney transplantation: changing paradigms, improving outcomes and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1, 1080–1089.
11. Backman L., Aselius H., Lindberger K. Et al: Steroid-free immunosuppression in kidney transplant recipients and prograf monotherapy: an interim analysis of prospective multicenter study. *Transplant Proc* 2006, 38, 2654–6.
12. Bemelman FJ, de Maar EF, Press RR, van Kan HJ, ten Berge IJ, Homan van der
13. Heide JJ, de Fijter HW. Minimization of maintenance immunosuppression early after renal transplantation: an interim analysis. *Transplantation*. 2009, 88(3):421-8.
14. Bączkowska T, Lao M: Leki immunosupresyjne, w „Transplantologia Kliniczna „Red: Rowinski W, Wąlaszewski J, Pączek L. PZWL, Warszawa, 2004, str. 128–158.
15. Bohmig GA., Wahrman M., Regele H. et al: Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2007, 7, 117–121.
16. Borrows R., Chan K., Loucaidou M. Et al: Five years of steroid sparing in renal transplantation with tacrolimus and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2006, 81, 125–128.

18. Budde K., Curtis J., Knoll G. et al: Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004, 4, 237–243.
19. Chan L., Greenstein S., Hardy MA. et al: Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. CRADUS09 Study Group. *Transplantation* 2008, 85, 821–826.
20. Campistol JM, Boletis IN, Dantal J, de Fijter JW, Hertig A, Neumayer HH, Oyen O, Pascual J, Pohanka E, Ruiz JC, Scolari MP, Stefoni S, Serón D, Sparacino V, Arns W, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy—a clinical syndrome: early detection and the potential role of proliferation signal inhibitors. *Clin Transplant*. 2009, 23(6):769-77.
21. Crespo M, Mir M, Marin M, Hurtado S, Estadella C, Gurí X, Rap O, Moral R, Puig JM, Lloveras J. De novo kidney transplant recipients need higher doses of Advagraf compared with Prograf to get therapeutic levels. *Transplant Proc*. 2009, 41(6):2115-7.
22. Chan L, Hartmann E, Cibrik D, Cooper M, Shaw LM. Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in *de novo* renal transplant recipients. *Transplantation*. 2010, 90(1):31-7.
23. Chapman T, Perry CM: Everolimus. *Drugs* 2004, 64, 861–872.
24. Chapman J.R., O'Connell P.J., Nankivall B.J.: Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005,16, 3015–3026.
25. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. et al: Randomized long term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) and sirolimus. *Transplantation*, 2004, 244–251.
26. Ciancio G, Miller J, Gonwa T.A.: Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Transplantation* 2006,80, S191–200.
27. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. et al: A randomized long-term trial of tacrolimus/sirolimus versus tacrolimus/mycophenolate versus cyclosporine/sirolimus in renal transplantation: Three year analysis. *Transplantation* 2006, 81, 845–852.
28. Cole E., Maham N., Cardella C. et al: Clinical benefits of Neoral C2 monitoring in the long-term management. *Transplantation* 2003,75, 2086–2090.
29. Colvin RB.: Antibody mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007,18, 1046–1056.
30. Dantal J, Berthoux F, Moal MC, Rostaing L, Legendre C, Genin R, Toupance O, Moulin B, Merville P, Rerolle JP, Bayle F, Westeel PF, Glotz D, Kossari N, Lefrançois N, Charpentier B, Quéré S, Di Giambattista F, Cassuto E; RAD A2420 Study Group. Efficacy and safety of *de novo* or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl Int*. 2010, 23(11):1084-93.
31. Davidson J., Wilkinson A.: New onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation* 2003,75, S1-S-24.
32. Dikmann F, and Campistol M.: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus in chronic allograft nephropathy: benefits and risks. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21, 562–568.
33. Dudley Ch., Pohanka E., Riad H. et al: Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: The „Creeping Creatinine Study”. *Transplantation* 2005, 79, 466–475.
34. Durlík M, Rauch C, Thyroff U. et al: Comparison of peak and trough level monitoring of cyclosporine treatment using two modern cyclosporine preparations. *Transpl Proc* 2003, 35, 1304–1307.
35. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New Engl J Med* 2007, 357, 2562–2575.
36. Ekberg H., Grinyo J., Nashan B. et al: Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007,7, 560–570.
37. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolate cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995, 345, 1321–1325.
38. Flechner S.M., Friend P.J., Brockmann J. et al: Alemtuzumab induction and sirolimus plus mycophenolate mofetil maintenance for CNJ and steroid-free kidney transplant immunosuppression. *Am J Transplant* 2005, 5, 3009–3014.
39. Flechner S.M., Kurian S.M., Solez K. et al.: *De novo* kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am J Transplant* 2004, 4, 1776–1785.
40. Flechner S.M., Kobashigawa J., Klintmalm G.: Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008, 22, 1–15.
41. Frimat I., Cassuto-Viguier E., Charpentier B. et al: Impact of cyclosporine reduction with MMF: A randomized trial in chronic allograft dysfunction. The reference study. *Am J Transplant* 2006, 6, 2725–2734.
42. Funch D.P., Hnin Hnin Ko., Travasdo J. et al.: Posttransplant lymphoproliferative disorders among renal transplant patients in relation to use of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2005, 80, 1174–80.
43. Gaber O.A.: Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin). *Drugs* 2010, 70, 691–
44. Gaillard S., Dharnitharka V., Agodoa L. et al.: Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005, 80, 1233–43.
45. Gallon L., Perico N., Dimitrov B.D. et al: Long-term renal allograft function on a tacrolimus-based, pred-free maintenance immunosuppression comparing sirolimus vs. MMF. *Am J Transplant* 2006, 1617–1623, 2006.
46. Gallon LG., Winoto J., CHHabra D. Et al: Long-term renal transplant function in recipient of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2007, 83, 1324–1329.
47. Van Gelder T., Meur Y.L., Shaw L.M.: Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006, 28, 145–154
48. Goggins W. i wp.: A prospective randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003, 76, 798.
49. Gonwa T., Johnson C., Ahas N. et al: Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2003,75, 2048–2053.
50. Grenda R: Poli i monoklonalne przeciwciała antylinfocytarne we współczesnej praktyce klinicznej w transplantologii narządów unaczynionych. *Ordnator Leków* 2003, 3, 7–11.
51. Grynio J. and Cruzado JM.: Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplantation* 2006, 6, 1991–1999.
52. Guba M., Breitenbruch P, Steinbauer M. et al: Rapamycin inhibits primary metastatic tumor growth. *Nature Medicine* 2002, 8(2), 128–135.
53. Guerra G., Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U.: Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in kidney transplantation. *Transplant International* 2007, 20, 813–827.
54. Halloran P.F.: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004, 23, 2715–2729.
55. Hardinger KL., Brennan D.C., Lowell J. et al: Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Transplant International* 2004,17, 609–616.
56. Heisel O., Heisel R., Balshaw R., Keown P.: New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors. *Am J Transplant* 2004, 4, 563–595.
57. Van Herst MR., Mathot RA., Pescovitz MD. et al.: Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *JASN* 2006, 17, 871–80.
58. Hricik DE., Augustine JJ., Knauss TC. et al: Long-term graft outcomes after steroid withdrawal in African American kidney transplant recipients receiving sirolimus and tacrolimus. *Transplantation* 2007, 83, 277–281.
59. Holdaas H, Bentsdal O, Pfeffer P, Mjornstedt L, Solbu D, Midtvedt K. Early, abrupt conversion of *de novo* renal transplant patients from cyclosporine to everolimus: results of a pilot study. *Clin Transplant*. 2008, 22(3):366-71.
60. Humar A., Gillingham K., Kandaswamy R. et al: Steroid avoidance regimens: a comparison of outcomes with maintenance steroids versus continued steroid avoidance in recipients having acute rejection episode. *Am J Transplant* 2007, 7, 1948–1953.
61. Jaber JJ., Feustel P.J., Elbahloul O. et al: Early steroid withdrawal therapy in renal transplant recipients: a steroid-free sirolimus and CellCept-based calcineurin-minimization protocol. *Clin Transplant* 2007, 21, 101–109.
62. Johnson R.W.G., Kreis H., Oberbauer R. et al: Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation. *Transplantation* 2001,72,777–786.
63. Johnston A., Belitzky P., Horvath P. et al: Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine. *Eur J Pharmacol* 2004, 60, 389–39.
64. Kaplan B., Shold J.D., Meier-Krische H-U.: Long-term graft survival with Neoral and tacrolimus: A paired analysis. *JASN* 2003, 14, 2980–283.

65. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D. et al: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003, 3, 178–185.
66. Kato Y, Tojimbata T., Iwadoh K. et al: Early steroid withdrawal protocol with basiliximab, cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients, *International Immunopharmacology* 2006, 6, 1984–1992.
67. Kaufman DB., Leventhal JR., Axelrod D. et al: Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in kidney transplantation: comparison with basiliximab induction-long-term results. *Am J Transplant* 2005, 5, 2539–2548.
68. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009, 9, supplement 3.
69. Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al.: International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010, 89(7): 779–795.
70. Kumar MSA., Heifets M., Moritz MJ. Et al: Safety and efficacy of steroid withdrawal two days after kidney transplantation: Analysis of results at three years. *Transplantation* 2006, 81, 832–839.
71. Kuypers D.R.J., Evenpoel P., Maes B. et al: The use of anti-CD25 monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003, 17, 234–241.
72. Kuypers D.R.J., de Jonge H., Naesens M. et al: Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics* 2008, 30, 673–683.
73. Laftavi MR., Stephan R., Stefanick B. et al: Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. *Surgery* 2005, 137, 364–371.
74. Larson TS., Dean PG., Stegall MD. Et al: Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: A randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006, 6, 514–522.
75. Levy G., Thervet E., Lake J.: Patient management by Neoral C2 monitoring: an international consensus. *Transplantation* 2002, 73, S12–S18.
76. Margreiter R.: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation.: a randomized multicenter study. *Lancet* 2002, 359, 741–746.
77. Matas A.J., Kandaswamy R., Gillingham K. et al: Prednisone-free immunosuppression – a 5-year experience. *Am J Transplant* 2005, 5, 2473–2478.
78. Mathew T., Kreis H., Friend P.: Two year incidence of malignancy in sirolimus-treated patients: results from five multicenter studies. *Clin Transpl* 2004, 18, 446–449.
79. Mathew T.H.: A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. *Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Group. Transplantation* 1998, 65, 1450–1454.
80. Meier-Krische H-U, Steffen B.J., Hochberg A.M. et al.: Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against renal allograft function deterioration. *Transplantation* 2003,75, 1341–1346.
81. Meier-Kriesche HU., Li S., Gruessner RWG. Et al: Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant* 2006, 6(Part 2), 1111–1131.
82. Meier-Kriesche HU., Schold JD., Srinivas TR. Et al.: Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005, 5, 2273–2280.
83. Mendez R., Gonwa T., Yang H.C., Weinstein S., Jensik S., Steinberg S.: A prospective, randomized trial of tacrolimus in combination with sirolimus or mycophenolate mofetil in kidney transplantation: Results at 1 year. *Transplantation* 2005, 80, 303–309.
84. Merville P., Berge F., Deminiere C. et al.; Lower incidence of chronic allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2004, 4, 1769.
85. Meur Y.Le, Buchler M., Thierry A. et al: Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007;7:2496–2503.
86. Molina M.G., Seron D., DelMoral R.G. et al.: Mycophenolate mofetil reduces deterioration of renal function in patients with chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2004, 77, 215–220.
87. Montagnino G., Sandrini S., Iorio B., et al: A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and low-dose cyclosporine. *Neph Dial Transplant* 2008, 23, 707–14.
88. Mota A., Arias M., Taskinen E. et al: Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal. *Am J Transplant* 2004, 4, 953–961.
89. Nankivell B.J., Borrows R.J., Fung C.L.S. et al.: The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003, 349, 2326–2333.
90. Nashan B: Maximizing the clinical outcome with mTOR inhibitors. *Transplant International* 2004, 17, 279–285.
91. Nashan B., Curtis J., Ponticelli C.: Everolimus and reduced exposure cyclosporine in de novo transplant recipients: a three year phase II, randomized, multicenter, open label study. *Transplantation* 2004, 78, 1332.
92. Oberbauer R., Segoloni G., Campistol JM. et al.: Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus – based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transplant International*, 2005; 18: 22–28.
93. Offermann G.: Five years results of renal transplantation on immunosuppressive triple therapy with mycophenolate mofetil. *Clin Transplantation* 2003,17, 43–46.
94. Ojo A.O., Meier-Krishe H-U., Hanson J.A. et: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000, 69, 2405–2409.
95. Pascual J., Van Hooff JP., Salmela K. Et al: Three-year observational follow-up of a multicenter, randomized trial on tacrolimus-based therapy with withdrawal of steroids or mycophenolate mofetil after renal transplant. *Transplantation* 2006, 82, 55–61.
96. Pascual J, del Castillo D, Cabello M, Pallardó L, Grinyó JM, Fernández AM, Brunet M. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation*. 2010, 89(8):994-1000.
97. Pawinski T., Hale M., Korecka M. et al: Limited sampling strategy for estimation pf mycophenolic acid area under curve in adult renal transplnt patents treated with concomitant tacrolimus. *Clin Chem* 2002, 48, 1497–1504.
98. Pelletier RP, Akin B., Ferguson BM.: Prospective randomized trial of steroid withdrawal in kidney transplants receiving treatment with mycophenolate mofetil and cyclosporine. *Clin Transplant* 2006, 3, 306–311.
99. Peter J.H., Gregoor S, Teun van Gelder et al: Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 706–708.
100. Ponticelli C.: Steroid-Sparing Strategies. *Transplantation Proceedings* 2005,37, 3597–3599.
101. Racusen LC., Haas M.: Antibody-mediated rejection in renal allografts: Lessons from pathology. *Clinical JASN* 2006,1, 415–420.
102. Rajab A., Pelletier RP, Henry ML. Et al: Excellent clinical outcomes in primary kidney transplant recipients treated with steroid free maintenance immunosuppression. *Clin Transplant* 2006, 20, 537–546.
103. Raport grupy ekspertów powołanej przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne w celu określenia stanowiska dotyczącego stosowania generycznych preparatów cyklosporyny. *Nephrol Dial Polska* 2004, 8, 39–40.
104. Rapamune (sirolimus), Charakterystyka produktu leczniczego. 2006.
105. Rostaing L., Cantarovich D., Mourad G. et al: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005,79, 807–814.
106. Ruiz JC., Sanchez A., Rengel M.: Use of new proliferative signal inhibitor everolimus in renal transplant recipients in Spain: preliminary results of the EVERODATA registry. *Transplant proc* 2007, 39, 2157–9.
107. Salvadori M., Bertoni E.: Enteric-coated mycophenolate sodium: role in transplantation. *Therapy* 2006, 3(2), 201–214.
108. Salvadori M., Holzer H., de Mattos A. et al: Enteric coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004, 2, 231–236.
109. Salvadori M, Scolari MP, Bertoni E, Citterio F, Rigotti P, Cossu M, Dal Canton A, Tisone G, Albertazzi A, Pisani F, Gubbiotti G, Piredda G, Busnach G, Sparacino V, Goepel V, Messa P, Berloco P, Montanaro D, Veroux P, Federico S, Bartzaghi M, Corbetta G, Ponticelli C. Everolimus with very low-exposure cyclosporine a in de novo kidney transplantation: a multicenter, randomized, controlled trial. *Transplantation*. 2009, 88(10):1194-202.
110. Sayegh MH., Remuzzi G.: Clinical update: immunosuppression minimisation. *Lancet* 2007, 369, 1676–1678.
111. Schnitzler M.A., Craig E., Hardinger K.E. et al.: Mycophenolate mofetil is associated with less death with function than azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Nephrol Dial. Transplant* 2003, 18, 1197–1200.
112. Shaw L., Korecka M., Venkateraman R. et al: Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2003, 3, 534–542.

113. Silva HT, Yang HC., Abouljoud M. et al.: One-year results with extended-release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and Cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007, 7, 595–608.
114. Srinivas TR., Kaplan B., Schold J.D. et al: The impact of mycophenolate mofetil on long- term outcomes in kidney transplantation. *Transplantation* 2006, 80, S211–220.
115. Srinivas TR., Schold JD., Guerra g. et al: Mycophenolate mofetil/sirolimus compared to other common immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007, 7, 586–594.
116. Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U.: Minimizing immunosuppression, an alternative approach to reducing side effects: objectives and interim result. *Clin JASN* 2008,3, 101–116.
117. Solez K., Colvin RB., Racusen LC. et al: Banff'05 Meeting Report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant* 2007, 7, 518–526.
118. Suwelak B., Gerhardt U., Hohage H.: Withdrawal of cyclosporin or tacrolimus after addition of mycophenolate mofetil in patients with chronic allograft nephropathy. *Am J Transplant* 2004, 4, 655.
119. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R, Wang Z, Zibari G, Kim YS. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010, 10(6):1401-13.
120. Teshima D., Maiguma T., Kaji H. et al: Estimation of the area under the curve for mycophenolic acid in adult renal transplant patients with concomitant tacrolimus using a limited sampling strategy. *J Clin Pharm Therap* 2008, 33, 159–163.
121. Thymoglobuline. Charakterystyka produktu leczniczego. 7.12.2009
122. Vincenti F, De Andres A., Becker T. et al: Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transplant International* 2006,19, 446–457.
123. Vincenti F., Schena FP, Walker R. et al: Preliminary 3-month results comparing immunosuppressive regimens of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS) without steroids vs short-term use of steroids vs standard steroid treatment including basiliximab and C2 in de novo kidney recipients. *Am J Transplant* 2008, 8, 307.
124. Vincenti F., Monaco A., Grinyo J. et al: Multicenter, randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003, 3, 306–311.
125. Vincenti F., Kirkman R., Light S. et al: Interleukin-2 receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998, 338, 161–165.
126. Vincenti F, Schena FP, Paraskevas S., Hauser I.A., Walker R.G., Grinyo J., on behalf of the FREEDOM Study group.: A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008, 8,307–316.
127. Vitko S., Klinger M., Salmela K. et al.: Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/mycophenolate mofetil – in comparison with standard triple regimen in renal transplantation: results of Atlas Study. *Transplantation* 2005, 80, 1734–1741.
128. Vitko S., Tedesco H., Eris J. et al: Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004, 4, 626-635.
129. Woodle E.S.: A randomized double blind, placebo-controlled trial of early corticosteroid cessation versus chronic corticosteroids: Four year results [Abstract]. *Am J Transplant* 2007, 7S(2), A1704.
130. Woodle ES.: A prospective, randomized, multicenter, double-blind study of early corticosteroid cessation versus long-term maintenance of corticosteroid therapy with tacrolimus and mycophenolate mofetil in primary renal transplant recipients-one year follow-up. *Transplant Proc* 2005, 37, 804-808.
131. Woodle ES., Vincenti F., Lorber MI. et al: A multicenter pilot study of early (4day) steroid cessation in renal transplant recipients under Simulect, tacrolimus and sirolimus. *Am J Transplant* 2005, 5, 157-166.
132. Wong W., Ventez JP, Tolkoff-Rubin N., Pascual M.: 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation* 2005, 80, 289-296.
133. Zeier M, van der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? *Transpl Int*. 2010 Jul 19.
134. Pascual J, Zamora J, Galeano C. Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009, (1):CD005632.
135. Kamar N, Jaafar A, Esposito L, Ribes D, Durand D, Di-Giambattista F, Tack I, Rostaing L. Conversion from sirolimus to everolimus in maintenance renal transplant recipients within a calcineurin inhibitor-free regimen: results of a 6-month pilot study. *Clin Nephrol*. 2008, (2):118-25.
136. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, Shaw LM, Munir L, Ulbricht B, Cooper M; CRADUS09 Study Group. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation*. 2008, 85(6):821-6.
137. Montagnino G, Sandrini S, Iorio B, Schena FP, Carmellini M, Rigotti P, Cossu M, Altieri P, Salvadori M, Stefoni S, Corbetta G, Ponticelli C. A randomized exploratory trial of steroid avoidance in renal transplant patients treated with everolimus and low-dose cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant*. 2008, (2):707-14.
138. Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, Silva Jr HT, Mondragon-Ramirez G, Cassuto-Viguiet E, Mourad G, Sola R, Rigotti P, Mirete JO; for the Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus Once Daily (ADVAGRAF) Versus Twice Daily (PROGRAF) in De Novo Renal Transplantation: A Randomized Phase III Study. *Am J Transplant*. 2010 Sep 14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03256.x.
139. De Jonge H, Kuypers DR, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Reduced C0 concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation*. 2010, 90(5):523-9.
140. Włodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, Rigotti P, Stefoni S, Citterio F, Vanrenterghem Y, Krämer BK, Abramowicz D, Oppenheimer F, Pietruck F, Russ G, Karpf C, Undre N. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant*. 2009, (11):2505-13.
141. Press RR, Ploeger BA, den Hartigh J, van der Straaten T, van Pelt J, Danhof M, de Fijter JW, Guchelaar HJ. Explaining variability in tacrolimus pharmacokinetics to optimize early exposure in adult kidney transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2009, (2):187-97.
142. Van den Hoogen MW, Hilbrands LB. Single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2010, 27;89(10):1295.
143. Rousseau A, Laroche ML, Venisse N, Loichot-Roselmac C, Turcant A, Hoizey G, Compagnon P, Hary L, Debruyne D, Saivin S, Jacqz-Aigrain E, Buchler M, Villeneuve C, Vergnenègre A, Le Meur Y, Marquet P. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation*. 2010, 89(10):1255-62.
144. Vitko S, Ferkl M. Interchangeability of ciclosporin formulations in stable adult renal transplant recipients: comparison of Equoral and Neoral capsules in an international, multicenter, randomized, open-label trial. *Kidney Int Suppl*. 2010, 115:S12-6.
145. Weir MR, Diekmann F, Flechner SM, Lebranchu Y, Mandelbrot DA, Oberbauer R, Kahan BD. mTOR inhibition: the learning curve in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2010 May 1;23(5):447-60.
146. Kandus A, Arnol M, Omahen K, Oblak M, Vidan-Jeras B, Kmetec A, Bren AF. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation: a prospective, randomized study. *Transplantation*. 2010 Apr 27;89(8):1022-7.
147. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Dec;14(8):758-63.
148. Andrés A, Budde K, Clavien PA, Becker T, Kessler M, Pisarski P, Fornara P, Burmeister D, Hené RJ, Cassuto-Viguiet E; SENIOR Study Team. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation*. 2009 Nov 15;88(9):1101-8.
149. Pescovitz MD, Nezakatgoo N, Lorber MI, Nashan B, Tedesco-Silva H Jr, Kasiske BL, de la Cruz FJ, Russ G, Campistol J, Keown PA; International Sirolimus Study Group. Prospective observational study of sirolimus as primary immunosuppression after renal transplantation. *Transplantation*. 2009 Oct 27;88(8):1010-8.
150. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy? *Kidney Int*. 2009 Oct;76(8):825-30.
151. Tydén G, Genberg H, Tollemar J, Ekberg H, Persson NH, Tufveson G, Wadström J, Gäbel M, Mjörstedt L. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, study of single-dose rituximab as induction in renal transplantation. *Transplantation*. 2009 May 15;87(9):1325-9.
152. Moore J, Middleton L, Cockwell P, Adu D, Ball S, Little MA, Ready A, Wheatley K, Borrows R. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*. 2009 Feb 27;87(4):591-605.
153. Groetzner J, Kaczmarek I, Schulz U, Stegemann E, Kaiser K, Wittwer T, Schirmer J, Voss M, Strauch J, Wahlers T, Sohn HY, Wagner F, Tenderich G, Stempfle HU, Mueller-Ehmsen J, Schmid C, Vogeser M, Koch KC, Reichenspurner H, Daebritz S, Meiser B, Reichart B; VENINAHTx-Investigators. Mycophenolate and sirolimus as calcineurin inhi-

3. Immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci

Ryszard Grenda

bitor-free immunosuppression improves renal function better than calcineurin inhibitor-reduction in late cardiac transplant recipients with chronic renal failure. *Transplantation*. 2009 Mar 15;87(5):726-33.

154. Taber DJ, Weimert NA, Henderson F, Lin A, Bratton CF, Chavin KD, Baliga PK. Long-term efficacy of induction therapy with anti-interleukin-2 receptor antibodies or thymoglobulin compared with no induction therapy in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2008 Dec;40(10):3401-7.

155. Salgo R, Gossman J, Schöfer H, Kachel HG, Kuck J, Geiger H, Kaufmann R, Scheuermann EH. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant*. 2010 Jun;10(6):1385-93.

156. Kee T Y, Chapman JR, O'Connell PJ i wsp., Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants, *Transplantation*, 2006, 82, 36-42

157. Scholten EM, Rowshani AT, Cremers S i wsp., Untreated rejection in 6-month protocol biopsies is not associated with fibrosis in serial biopsies or with loss of graft function, *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17, 2622-32

158. Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K i wsp, The utility of 1- and 3 –month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study, *Am J Transplant*, 2008, 8, 317-23

159. Nemeth D, Ovens J, Oplez G i wsp., Does borderline kidney allograft rejection always require treatment, *Transplantation*, 2010, 90, 427-432

160. Taffin C, Nochy D, Hill G i wsp, Regulatory T cells in kidney allograft infiltrates correlate with initial inflammation and graft function, *Transplantation*, 2010, 89, 194-9

161. Heilman RL, Devarapalli Y, Chakkerla HA i wsp, Impact of subclinical inflammation on the development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney transplant recipients, *Am J transplant*, 2010, 10, 563-70

162. Cantarovich D, Rostaining L, Kamar N i wsp, Corticosteroid avoidance in adult kidney transplant recipients under rabbit anti-T-lymphocyte globulin, mycophenolate mofetil and delayed cyclosporine microemulsion introduction (The FRANCIA Study), *Transplant Int*, 2010, 23, 313-324

163. Pascual J, Galeano C, Royuela A i wsp, A systemic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation, *Transplantation*, 2010, 90, 343-349

164. Knight SR, Morris PJ, Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis, *Transplantation*, 89, 1-14

165. Grenda R, Watyson A, Trompeter R i wsp, A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: The TWIST Study, *Am J Transplant*, 2010, 10, 828-836

166. Chudziński RE, Khwaja K, Teune P i wsp, Successful DCD kidney transplantation using early corticosteroid withdrawal, *Am J Transplant*, 2010, 10, 115-123

167. Schold JD, Santos A, Rehman S i wsp, The success of continued steroid avoidance after kidney transplantation in the US, *Am J Transplant*, 2009, 9, 2768-2776

168. Kuypers D., Meur Y., Cantarovich M. i wsp.: Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin j Am Soc Nephrol* 2010, 5, 341.

169. Mulay A., van Walraven C. and Knoll G.: Impact of immunosuppressive medication on the risk of renal allograft failure due to recurrent glomerulonephritis. *Am J Transplant* 2009; 9; 804-811.

170. CellCept, mykofenolan mofetylu. Charakterystyka produktu leczniczego. 13.10.2009.

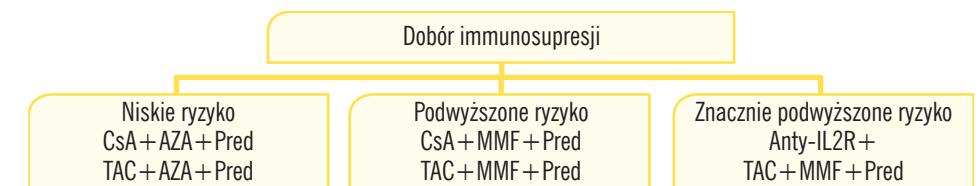
Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można stosować „tradycyjną” immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+Pred), niemniej wiele danych wskazuje na fakt, iż zamiana AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) zmniejsza ryzyko ostrego odrzucania i poprawia odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu. Z tego powodu m.in. w Stanach Zjednoczonych, MMF niemal całkowicie zastąpił azatioprynę w pediatrycznej populacji biorców przeszczepu nerki. Podobna tendencja ma także miejsce w Polsce. Inną możliwością terapeutyczną w takiej grupie chorych (niskiego ryzyka) jest kojarzenie takrolimusu z azatiopryną i steroidami.

U chorych podwyższonego ryzyka powikłań immunologicznych stosuje się skojarzenie takrolimusu oraz MMF i steroidów. W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (retransplantacja, wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych, dodatni wynik próby krzyżowej z „historyczną” surowicą) łączy się takrolimus z mykofenolanem mofetylu i steroidami, dodatkowo podając anty-IL2R α .

Stosunkowo najmniej doświadczeń o charakterze *evidence-based medicine* zebrano na temat stosowania sirolimusu (jako podstawowej immunosupresji) u dzieci. Lek jest na ogół wybierany „wtórnie”, celem uniknięcia lub zmniejszenia ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny u dzieci wykazujących nietolerancję lub zagrożonych swoistymi powikłaniami tych leków.

Ogólne zasady doboru immunosupresji u dzieci przedstawia rycina 1.

Ryc. 1.



W tabeli 1 zestawiono czynniki ryzyka, wpływające na indywidualizację immunosupresji u dzieci, a w tabeli 2 – dawkowanie leków.

Tabela 1.

Czynniki zmniejszające ryzyko	Czynniki podwyższonego ryzyka	Czynniki najwyższego ryzyka	Dodatkowe czynniki
- dobry dobór tkankowy - dobra jakość narządu - krótki czas niedokrwienia - dobry stan ogólny biorcy, brak uszkodzeń innych narządów (poza przeszczepianym)	- słaby dobór tkankowy - ostra martwica cewek - nieregularne przyjmowanie leków - nietypowy metabolizm leków - zła tolerancja leków	- „historyczny” dodatni <i>cross-match</i> - PRA > 50% - utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania	Choroba podstawowa: - zespół nerczycowy - atypowy zespół hemolityczno-mocznicy

Tabela 2. Zalecane rutynowe dawki leków immunosupresyjnych oraz ich stężenie terapeutyczne u dzieci po transplantacji nerki

Lek	Dawkowanie	Stężenie we krwi (C ₀)
Cyklosporyna (Neoral®)	Doustnie: początkowo 300 mg/m ² w dwóch-trzech dawkach/dobę; następne dawki pod kontrolą poziomu; średnio 4-5 mg/kg/dobę	Poziom przed kolejną dawką: • w pierwszym miesiącu po Tx: 200-250 ng/ml • 2-6 miesiąc po Tx: 175-250 ng/ml • 6-12 miesiąc po Tx: 175-200 ng/ml • > 1 roku po Tx: 150-175 ng/ml*
Takrolimus (Prograf®)	Doustnie: początkowo 0,3 mg/kg w dwóch dawkach/dobę, następne dawki pod kontrolą poziomu	Stężenie przed kolejną dawką: • w pierwszym miesiącu po Tx: 10-15 ng/ml • 1-6 miesiąc po Tx: 5-10-12 ng/ml ** • > 6 mies. po Tx: 5-10 ng/ml *
Azatiopryna (Imuran®)	Doustnie: 2 mg/kg/dobę	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia metabolitów leku
Mykofenolan mofetylu (CellCept®)	Doustnie: 1,2 g/m ² w dwóch dawkach, w podstawowej immunosupresji ***	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia kwasu mykofenolowego przed kolejną dawką. W wybranych przypadkach oznaczenia zakres: 1-3 µg/ml
Sól sodowa mykofenolanu (myfortic®)	****	****
Prednizon (Enkorton®)	Doustnie: początkowo 60 mg/m ² w czterech dawkach; potem co tydzień : 30-15-9-6 mg/m ² w dwóch, potem jednej dawce; docelowo dawka < 0,1 mg/kg *****	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia leku

Basiliximab (Simulect®)	Dożylnie w dobie 0 i dobie 4: 10 mg/dawkę < 40 kg masy ciała 20 mg/dawkę > 40 kg masy ciała łącznie 2 dawki	Nie ocenia się rutynowo stężenia leku ani wysycenia receptorów
Sirolimus (Rapamune®)	Doustnie: dawka nasycająca 6 mg/m ² /dobę (≤ 6 mg/dawkę), podtrzymująca 2 mg/m ² /dobę; następnie dobierana pod kontrolą stężenia leku we krwi	Zakres: 4-12 ng/ml

- * przy przewlekłej nefrotoksyczności inhibitora kalcyneuryny docelowe stężenie leku może być niższe (w skojarzeniu z innymi lekami)
- ** wysokość pożądanego poziomu zależy m.in. od indywidualnej tolerancji leku
- *** przy kojarzeniu MMF i TAC, dawka MMF powinna być obniżona; wielkość dawki powinna być ustalona na podstawie oznaczenia stężenia kwasu mykofenolowego we krwi.
- **** myfortic® nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci (stan na rok 2008)
- ***** nie dotyczy schematu eliminującego sterydy
- ***** opisano skuteczność protokołów podawania mniejszej liczby dawek (ponadto: lek ma być wycofany z rynku w 2009 r.)

W tabeli nie umieszczono leków generycznych ze względu na brak danych na temat doświadczeń z nimi u dzieci, spełniających kryteria *evidence-based medicine*.

Ograniczenie wskazań do indukcji przeciwciałami monoklonalnymi

Dane z dwóch odrębnych wieloośrodkowych badań klinicznych (z ostatnich lat) prowadzonych u dzieci wskazują na możliwość ograniczenia stosowania indukcji przeciwciałami anty-IL2Rα u chorych średniego ryzyka immunologicznego. Zarówno skojarzenie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i steroidów, jak takrolimusu, azatiopryny i steroidów okazało się równie skuteczne, kiedy każdy z tych schematów porównano z ramieniem badania, w którym do tych leków (podawanych w takich samych dawkach) dodano anty-IL2Rα.

Wniosek: u dzieci otrzymujących trójlekową immunosupresję w schemacie CsA + MMF + Pred lub TAC + AZA + Pred wskazania do stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-IL2Rα powinny być ograniczone do grupy bardzo wysokiego ryzyka immunologicznego.

Należy podkreślić, że obecnie dostępny do stosowania w klinice jest jedynie basiliximab. Nie ma jednoznacznych danych klinicznych, wskazujących na równoważność tego preparatu z dostępnymi do niedawna daclizumabem, stąd doświadczenia z badań opartych na stosowaniu daclizumabu nie mogą być automatycznie ekstrapolowane.

Stosowanie indukcji monoklonalnej, w tym zwłaszcza przy schemacie podtrzymującym zawierającym sirolimus, mykofenolan mofetylu i prednizon musi obowiązkowo zawierać strategię monitorowania wirerii EBV. W jednym z dużych randomizowanych badań amerykańskich opisano nieakceptowalną (kilkunasto-

procentową) częstość występowania PTLD u najmłodszych dzieci, nie stykających się dotąd z wirusem (*EBV-naive*) przy tym protokole immunosupresji.

Schematy z wycofaniem/unikaniem steroidów (*steroid withdrawal/avoidance*)

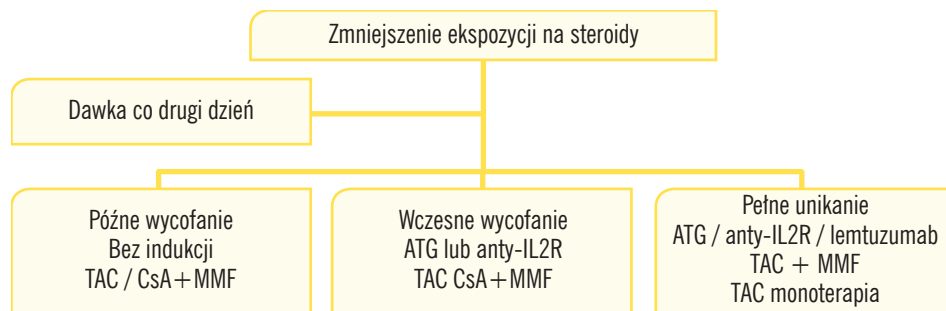
Jednym z podstawowych powikłań steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki jest zahamowanie tempa wzrostu i niskorostłość. Dotyczy to zwłaszcza dzieci dłużej dializowanych przed transplantacją oraz chorych leczonych w przeszłości (w czasie terapii choroby podstawowej) kortykoidami.

Celem zmniejszenia ekspozycji na steroidy stosowane są cztery sposoby postępowania:

- podawanie steroidów co drugi dzień (*alternate-day steroid regimen*)
- późne odstawienie steroidów (> 7 dnia po transplantacji) (*late withdrawal*)
- wczesne odstawienie steroidów (< 7 dnia po transplantacji) (*early withdrawal*)
- całkowite unikanie podawania steroidów (*complete avoidance*)

Schemat postępowania przedstawiono na rycinie 2.

Ryc. 2.



Z badań poświęconych temu zagadnieniu wynika, że u dzieci niskiego i średniego ryzyka immunologicznego można skutecznie i bezpiecznie odstawiać steroidy albo późno, np. po upływie roku po transplantacji, po wykazaniu stabilnego przebiegu klinicznego w tym okresie (co nie wymaga indukcji), albo wcześniej – pod osłoną indukcji przeciwciałami mono- lub poliklonalnymi. W tym celu w badaniach klinicznych stosowano daclizumab, basiliximab lub tymoglobulinę, terapii podtrzymującej kojarzono inhibitor kalcyneuryny z mykofenolanem mofetylu.

Innym wariantem postępowania może być zastosowanie schematu opartego na podaniu 2 dawek alemtuzumabu i podtrzymującej monoterapii takrolimusem. Dwa badania u dzieci pochodzące z ośrodka w Pittsburghu potwierdzają zarówno skuteczność, jak bezpieczeństwo tego postępowania. Protokół ten pozwala nie tylko na niepodawanie steroidów (*steroid avoidance*), ale także zmniejszenie ekspozycji na inhibitor kalcyneuryny, bowiem u większości

chorych udało się z powodzeniem zastosować immunosupresję oszczędzającą z podawaniem niskich dawek takrolimusu co drugi dzień (*weaning*).

Odrębności immunosupresji u dzieci

Istnieją pewne odrębności w zakresie metabolizmu, tolerancji i występowania objawów niepożądanych immunosupresji u dzieci, zwłaszcza poniżej 5 roku życia. W odniesieniu do inhibitorów kalcyneuryny dotyczy to:

- Szybszego niż u osób dorosłych metabolizowania leków przez układ enzymatyczny cytochromu P4503P co powoduje, że przy podawaniu leków (zwłaszcza cyklosporyny) dwa razy na dobę, poziom leku przed kolejną dawką jest zbyt niski, co z kolei skłania do nadmiernego podwyższania dawek. Utrzymanie optymalnego pola pod krzywą wymaga u części pacjentów stosowania trzech dawek cyklosporyny na dobę, co z kolei pogarsza jakość przestrzegania zaleceń (ang. *compliance*), przede wszystkim dlatego, że podanie trzeciej dawki wypada nocą (o godzinie 24.00–1.00). U dzieci tych często obserwuje się znaczne odchylenia między wysokością stężenia leku we krwi w kolejnych oznaczeniach, co utrudnia dobór właściwej dawki i powoduje, że oznaczenia te muszą być częściej powtarzane.
- Większej podatności na neurotoksyczne działania niepożądane tych leków, zwłaszcza u dzieci z wywiadem padaczkowym. Wymaga to stosowania profilaktycznie leków przeciwdrgawkowych i kontrolowania ich stężenia we krwi. Jeżeli zachodzi potrzeba stosowania określonych leków przeciwpadaczkowych, wówczas wobec tego, iż wpływają one na aktywność enzymów cytochromu P450 3P, należy ściśle kontrolować stężenie inhibitorów kalcyneuryny i mTOR.
- Nastolatki po transplantacji (w tym zwłaszcza płci żeńskiej) stanowią grupę najwyższego ryzyka nieprzestrzegania zaleceń (*non-compliance*). Ma to miejsce zwłaszcza w sytuacji, kiedy stosowane leki powodują tzw. powikłania kosmetyczne (zmieniające niekorzystnie wygląd). Dotyczy to głównie kortykoidów oraz cyklosporyny. W takich sytuacjach należy wyjątkowo starannie monitorować immunosupresję oraz rozważyć możliwość zmiany leczenia.

Monitorowanie C_2 dla dobierania dawki Neoralu

Wykazano, że wykorzystanie parametru C_2 (stężenia w drugiej godzinie po podaniu leku), zwłaszcza w pierwszych dniach po transplantacji, powoduje obniżenie częstości ostrego odrzucenia przeszczepu i koreluje z ogólną ekspozycją na działania CsA wyrażoną wielkością pola pod krzywą (ang. *area under curve; AUC*).

Wykazano m.in., że krytyczną wartością jest $C_2 > 1500$ ng/ml w 5 dniu po transplantacji. U dzieci z taką wartością tego parametru, w okresie 6

miesiący po transplantacji ostre odrzucanie nie występowało w ogóle, podczas gdy przy $C_2 < 1500$ ng/ml występowało ono u 50% chorych.

Należy podkreślić, że dane te wykazują zmienność w zależności od tego, z jakimi innymi lekami immunosupresyjnymi kojarzy się cyklosporynę. Efekt kliniczny może być wypadkową obecności lub nieobecności „synergistycznego” współdziałania skojarzonego schematu immunosupresji.

Wybór inhibitora kalcyneuryny

Nie ma jednoznacznego poglądu co do uniwersalności wyboru konkretnego inhibitora kalcyneuryny u dzieci po transplantacji nerki. Wyniki publikowanych raportów porównujących oba leki, wskazują na brak różnicy co do odsetka 1-letniego przeżycia czynności przeszczepu, inne (głównie wieloletnie) obserwacje wykazują taką różnicę na korzyść takrolimusu.

W randomizowanych badaniach wielośrodkowych (i przy skojarzeniu obu inhibitorów kalcyneuryny z azatiopryną i steroidami) wykazano wyższą skuteczność TAC, zarówno w zakresie zmniejszenia odsetka ostrego odrzucania w okresie pierwszych 6 miesięcy po transplantacji, jak również w zakresie utrzymania lepszej czynności nerki po 4 latach leczenia. W przedłużonej (do 4 lat) obserwacji odsetek przeżycia przeszczepu był wyższy u dzieci leczonych TAC.

Cyklosporyna pozostaje lekiem niezastąpionym w przypadkach nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji (patrz niżej).

Dodatkowe swoiste czynniki występujące w populacji dziecięcych biorców przeszczepu, wpływające na dobór immunosupresji

1. Choroba podstawowa

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy o ciężkim przebiegu nawraca po przeszczepieniu nerki w 40–50% przypadków. Krążąca limfokina, wydzielana przez limfocyty T (ang. *protein permeability factor*) uszkodzająca błonę podstawną kłębuszka tak szybko może ujawnić swe działanie, że białkomocz może występować nawet w pierwszej dobie po transplantacji. Postępowanie obejmuje stosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu (10 mg/kg), utrzymywanie stężenia cyklosporyny we krwi (C_0) na poziomie ok. 300 ng/ml i wykonywanie powtarzanych zabiegów plazmaferezy: 6–12 lub więcej wymian osocza rzędu ok. 40–80 ml/kg masy ciała. Suplementem może być 4% roztwór albumin w glukozie lub świeżo mrożone osocze). Tak wysokie stężenie CsA powoduje obkurczenie tętniczki doprowadzającej kłębuszków nerkowych i obniżenie nasilenia białkomoczu. Innym mechanizmem działania leku jest zapobiega-

nie defosforylacji synaptopodiny, co sprzyja czynnościowej poprawie funkcjonowania aktyny (i całej błony szczelinowatej).

Drugi inhibitor kalcyneuryny (takrolimus) nie posiada w tym zakresie tak wysokiej skuteczności, stąd u dzieci zagrożonych nawrotem zespołu nerczycowego z założenia stosuje się cyklosporynę. Rokowanie jest niepewne. U części chorych można uzyskać częściową remisję, u innych działanie to jest nieskuteczne i chory traci przeszczep. U niektórych dzieci obserwuje się „zależność od plazmaferezy”. Białkomocz jest niewielki dopóki zabieg jest powtarzany, a zaprzestanie wymian osocza powoduje narastanie strat białka, obrzęków i skąpomoczu. Opisano skuteczność rituximabu w takich przypadkach, podawanego w tradycyjnej dawce 375 mg/m² czterokrotnie.

Zespół hemolityczno-mocznicowy

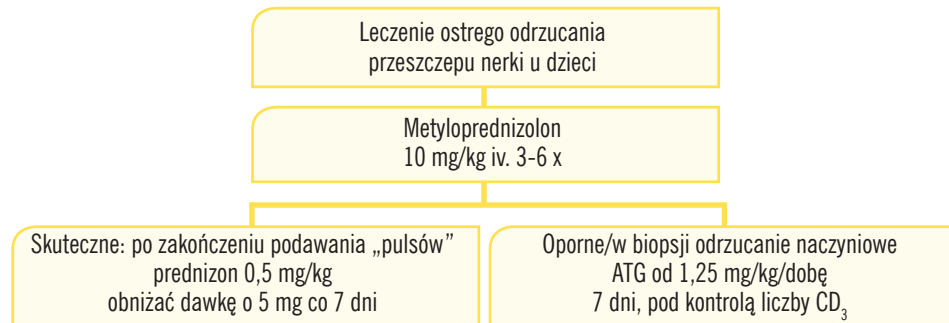
U dzieci po transplantacji nerki nawraca również mikroangiopatia – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy. W przypadkach nawrotu wykonuje się powtarzane zabiegi plazmaferezy, stosując 6–12 wymian osocza rzędu ok. 40–80 ml/kg masy ciała (zawsze ze świeżo mrożonym osoczem jako substytutem). Problemem staje się możliwość stosowania skutecznej podstawowej immunosupresji. Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) mogą uszkadzać śródbłonek naczyń i stymulować nawrót choroby lub wręcz ją wywoływać *de novo*. Stąd racjonalne wydaje się nie używanie tych leków w immunosupresji stosowanej u pacjentów z takim wywiadem. Nawroty zespołu występowały również u chorych, u których stosowano sirolimus. W ostatnich latach wykazano znaczenie czynników genetycznych (związanych z czynnikiem H, układem komplementu, ADAMTS13 i in.) dla patomechanizmu atypowego, nawrotowego zespołu hemolityczno-mocznicowego. W tych przypadkach choroba może nawrócić po transplantacji niezależnie od stosowanej immunosupresji. Obecnie nie można jednoznacznie wskazać, który z możliwych schematów immunosupresji jest optymalny u dzieci z tym schorzeniem pierwotnym. Przypadki najcięższe wymagają specyficznego postępowania, zawierającego m.in. cykl zabiegów plazmaferezy lub nawet skojarzonego przeszczepienia nerki i wątroby.

Immunosupresja w ostrym odrzucaniu przeszczepu nerki u dzieci

Zależnie od obecności czynników ryzyka i skuteczności podstawowej immunosupresji, ostre odrzucanie występuje z częstością od 10 do 50%. Standardem postępowania jest podanie 3–6 uderzeniowych dawek 10 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie. W przypadkach kortykooporności, co na ogół łączy się z obecnością odrzucania typu naczyniowego (lub śródmiąższowo-naczyniowego stosuje się surowicę antylimfocytarną ATG przez 7 dni.

Dawkowanie ATG (preparat Thymoglobine®) rozpoczyna się od 1,25 mg/kg, a następnie dawkę dobiera się pod kontrolą liczby komórek T-CD₃ we krwi obwodowej, ocenianej w cytometrze przepływowym. Ich liczba przed kolejną dawką leku powinna pozostawać w zakresie 25–50/mm³. Schemat postępowania przedstawia rycina 3.

Ryc.3. Leczenie ostrego odrzucania



W przypadkach odrzucania o patomechanizmie zawierającym elementy humoralne (anty-HLA; C_{4d}+) protokół postępowania może być poszerzony o wykonywanie plazmaferezy oraz podawanie rituximabu, niemniej nie ma jednoznacznych (*evidence-based medicine*) danych co do szczegółowego działania.

Wielu danych na temat immunosupresji u dzieci po transplantacji dostarczają raporty NAPRTCS (*North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study*). W tabeli 3 przedstawiono zestawienie co do procentowego udziału poszczególnych leków immunosupresyjnych w leczeniu dzieci w USA na przestrzeni ostatniej dekady. Dane potwierdzają dominację takrolimusu i mykofenolanu mofetylu oraz niewielki udział cyklosporyny, azatiopryny i sirolimusu w podstawowej immunosupresji.

Tabela 3. Immunosupresja w USA u dzieci po transplantacji nerki (udział procentowy poszczególnych leków)

Lek	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
CsA	77,7	71,2	66,9	56,3	46,8	27	15,3	8,7	11,5
TAC	14,5	22	23,3	33,5	40,9	57,3	59,8	71	63,2
MMF	44	65,7	66	63	53,2	57,3	55,8	64,1	64,9
AZA	33,9	19,7	15,2	13,3	12,8	1,8	4,2	3,5	1,7
SIR	0	0,2	0,4	5,8	15,5	20,5	18,5	11	7,5
Basiliximab	0,7	4,8	15,6	23	31,4	33,4	28,3	27,4	32,6
Daclizumab	4,9	18,5	25,5	21,3	15,8	15,7	13,9	13,7	22,7

Piśmiennictwo:

Kategorie doniesień:

- A wyniki wielośrodkowych randomizowanych badań klinicznych
 - B wyniki nierandomizowanych badań klinicznych
 - C doświadczenie własne lub opinia autora
 - D opis przypadku
- (B) Benz K, Plank C, Griebel M et al: Mycophenolate mofetil induction stabilizes and subsequent cyclosporine A reduction slightly improves kidney function in pediatric renal transplant patients: a retrospective analysis. *Pediatr Transplant* 2006,10, 331–336
 - (B) Belson A, Yorgin PD, Amira Y et al: Long-term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS. *Pediatr. Nephrol*, 2001, 16, 985–989
 - (B) Butler JA, Roderick P, Mullee M et al: Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004,77,769–789
 - (B) Cochat P, Kassir A, Colon S et al: Recurrent nephrotic syndrome after transplantation-early treatment with plasmapheresis and cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 1993, 7, 50–54
 - (B) Dall’Amico R, Ghiggeri G, Carraro M et al: Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children *Am J Kidney Dis.* 1999, 34, 1048–1055
 - (B) David-Neto E, Lemos F, Furosawa E et al: Impact of cyclosporine pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000, 11,343–346
 - (B) Dello Strologo L, Pontesilli C, Rizzoni G et al: C2 monitoring: a reliable tool in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003, 76, 444–445
 - (B) El-Sabrou R, Weiss R, Butt F et al: Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002, 34, 1942–1943
 - (B) Ettenger RB, Grimm EM: Safety and efficacy of TOR inhibitors in pediatric renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2001, 38, S22–28
 - (B) Falger JC, Mueller T, Arbiter K et al.: Conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in pediatric chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 2006, 10, 565–569
 - (A) Filler G, Webb JN, Milord D et al.: Four -year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs ciclosporin microemulsion. *Pediatr Transplant* 2005, 9, 498–505
 - (C) Florman S, Benchimol C, Lieberman K et al: Fulminant recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome during calcineurin inhibitor-free immunosuppression regimen. *Pediatr Transplant* 2002, 6, 352–355
 - (B) Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE et al.: Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am J Transpl* 2005,5,2907–2912
 - (A) Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J and Pediatric Tacrolimus Study Group: Tacrolimus triple therapy with and without monoclonal antibody administration: a multicenter, randomised study in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant*, 2006,6,1666–1672
 - (A) Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJ. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010, 10(4):828-836.
 - (C) Grenda R. Effects of steroid avoidance and novel protocols on growth in paediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol.* 2010, 25(4):747-752
 - (D) Grenda R, Jarmuzek W, Piątoś B, Rubik R. Long-term effect of rituximab in maintaining remission of recurrent and plasmapheresis-dependent nephrotic syndrome post-renal transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010 [Epub ahead of print]
 - (A) Grosman A on behalf of Simulect Study Group: Basiliximab as induction after pediatric renal transplantation with triple immunosuppression of MMF, CsA and prednisone; 2-year-posttransplantation results. *Pediatr Nephrol* 2008, 23 (9), 1594
 - (A) Höcker B, Weber LT, Bunchman T et al: Mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal transplantation: three-year data from the tricontinental trial. *Pediatr Transplant* 2005,9,504–511

- (D) Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A et al: Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H. *Am J Transplant*. 2008, 8(1):216-221
- (B) Jungraithmayr T, Bulla M, Dippel J et al: Primary focal segmental glomerulosclerosis – long-term outcome after pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2005,9, 226–231
- (A) Jungraithmayr T, Staskevitz A, Kirste G et al for the German Pediatric Transplantation Study Group: Pediatric transplantation with mycophenolate mofetil immunosuppression without induction; results after three years. *Transplantation* 2003, 75, 454–461
- (A) Kandus A, Arnol M, Omahen K, Oblak M, Vidan-Jeras B et al. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation: a prospective, randomized study. *Transplantation*. 2010, 89(8):1022-1027
- (C) Lin M, Ming A, Zhao M. Two-dose basiliximab compared with two-dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study. *Clin Transplant*. 2006, 20(3):325-329
- (A) McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D et al for CCTPT Group: Incidence of PTLN in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurine inhibitor, sirolimus and steroids. *Am J Transplant* 2008, 8:984-989
- (B). Li L, Chang A, Naesens M, Kambham N, Waskerwitz J et al.: Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am J Transplant* 2009, 9:1362–1372
- (B) Neu AM, Ho OL, Fine RN et al: Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr Transplant* 2003, 7, 217–222
- (B) North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study – report 2006 (internet database)
- (B) Offner G, Broeyer M, Niaudet P et al: A multicenter, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic safety and tolerability study of basiliximab (Simulect) in pediatric de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2002, 74, 961–966
- (C) Ponticelli C, Banfi G: Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006, 19, 789–794
- (B) Sarwal M, Vidhun JR, Alexander S et al: Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2003,76, 1331–1339
- (B) Shapiro E, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A et al: Antilymphoid antibody preconditioning and tacrolimus monotherapy for pediatric kidney transplantation. *J Pediatr* 2006, 148 (6):813-818
- (B) Tan HP, Donaldson J, Ellis D, Moritz ML, Basu A, et al: Pediatric living donor kidney transplantation under alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy: 4-year experience. *Transplantation* 2008,86 (12): 1725-1731
- (A) Trompeter R, Filler G, Webb NJA et al: Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2002, 17,141–149
- (B) Trompeter R, Fitzpatrick M, Hutchinson C et al: Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C2 level as a marker for absorption. *Pediatr Transplantation* 2003,7,282–288
- (B) Quan A, Sullivan EK, Alexander SR.: Recurrence of hemolytic- uremic syndrome after renal transplantation in children: a report of the North American Pediatric renal Transplant Cooperative Study. *Transplantation* 2001 Aug 27;72(4): 742-5.
- (A) Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K et al: Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol*. 2008, 24 (1): 177-182

4. Leczenie immunosupresyjne po transplantacji wątroby

Urszula Ołdakowska-Jedynak, Leszek Pączek, Joanna Sańko- Resmer

Zalecenia w oparciu o kategorie doniesień oznaczone są odpowiednio literą: A oparte są na prospektywnych, wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych; B – badaniach prospektywnych, C-badaniach retrospektywnych, D – na doświadczeniu własnym.

W ostatnim trzydziestoleciu transplantacja wątroby (Ltx) stała się w pełni akceptowaną metodą leczenia zarówno ostrej jak i przewlekłej niewydolności wątroby. Znacząca poprawa wyników przeszczepiania wątroby wynika przede wszystkim z lepszej techniki chirurgicznej oraz istotnego postępu w zakresie leczenia immunosupresyjnego.

Leczenie immunosupresyjne stosuje się po transplantacji wątroby w celu profilaktyki procesu odrzucania przeszczepionego narządu i utrzymania jego prawidłowej funkcji przez jak najdłuższy czas.

Z klinicznego punktu widzenia wyróżnić należy leczenie indukcyjne, czyli poprzedzające moment reperfuzji przeszczepionej wątroby, podtrzymujące czyli stosowane przez okres funkcjonowania przeszczepu oraz intensywne leczenie immunosupresyjne podawane jako terapia epizodów ostrego odrzucania.

Ustalając optymalny protokół leczenia immunosupresyjnego biorcy przeszczepu wątroby należy uwzględnić poza odrębnością rodzaju przeszczepianego narządu następujące elementy:

1. chorobę podstawową wątroby własnej
2. współistniejące schorzenia np. niewydolność nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość, cukrzyca, osteoporoza.

W opracowaniu pominięto omawianie potencjalnych czynników wpływających na wyniki leczenia tą metodą. Zostały one przedstawione szczegółowo w drugim rozdziale opracowania i w znacznym stopniu odnoszą się również do biorców przeszczepu wątroby.

1. Ogólne zasady immunosupresji

1. Skojarzone leczenie kilkoma lekami o różnych mechanizmach działania pozwalające na zmniejszenie dawek i minimalizację działań ubocznych

2. Rozpoczynanie od wyższych dawek w bezpośrednim okresie po transplantacyjnym a następnie redukcja dawek i niekiedy liczby stosowanych leków w odległym czasie obserwacji

3. Glikokortykosteroidy są lekiem z wyboru w leczeniu ostrych epizodów odrzucania przeszczepu

4. Przeciwciała poli-, monoklonalne stosuje w leczeniu opornych na glikokortykosteroidy procesów odrzucania, w indukcji leczenia immunosupresyjnego.

2. Leki immunosupresyjne dostępne w Polsce z zaznaczeniem wskazań rejestracyjnych

1. Leki hamujące produkcję cytokin biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej proliferacji.
 - inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna (CsA) – **Neoral, Equoral**
 - tacrolimus (TAC) – **Prograf**, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu – **Advagraf**
 - inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (RAPA), **Rapamune**, everolimus (EVERL) – **Certican** w obu przypadkach brak rejestracji po przeszczepieniu wątroby
 - glikokortykosteroidy (GS): prednizon – **Encorton**, prednizolon – **Fenicort**, **Solupred**, metylprednizolon (MP) – **Solumedrol, Medrol, Metypred**
2. Leki hamujące podziały komórkowe.
 - nieselektywne – azatiopryna (AZA) – **Imuran**
 - selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF) – **CellCept**, mykofenolan sodu (MPS) – **Myfortic** brak rejestracji po przeszczepieniu wątroby
3. Preparaty biologiczne – blokujące receptory komórkowe.
 - Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne **ATG Fresenius, Thymoglobuline (Genzyme)**
 - Przeciwciała monoklonalne – antyCD3 – OKT3 (mysie) /tylko w imporcie docelowym/
antyCD25 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora chimeryczne – basiliximab – **Simulect**
antyCD20 – rituximab: **Rituxan, MabThera** – nie zarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii
anty CD52 – alemtuzumab: **Campath** – nie zarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii
4. Leki i procedury ponadstandardowe.
 - ludzkie globuliny poliwalentne
 - plazmafereza, immunoabsorpcja

3. Schematy immunosupresji farmakologicznej

Inhibitory kalcyneuryny są nadal podstawowymi lekami, na których opiera się większość schematów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby.

Schemat I – Prograf (tacrolimus), Encorton (Prednison)

- schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany
- także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B

Pacjenci zakwalifikowani do zabiegu przeszczepienia wątroby z powodu jej pozapalnej marskości (HBV, HCV) powinni otrzymać leczenie o mniejszym potencjale immunosupresyjnym.

Proponuje się zwykle dwulekowy schemat leczenia immunosupresyjnego. Ponadto, choć nie we wszystkich ośrodkach, stosowane są modyfikacje schematu z udziałem leków z grupy hamujących podziały komórkowe: azatiopryna lub mykofenolanu mofetylu z uwagi na potencjalny wpływ antywirusowy wobec HCV (badania *in vitro* i jedno *in vivo* dotyczące Aza). Dane w piśmiennictwie nie są jednoznaczne. Dostępne wyniki badań pochodzące z metaanalizy obserwacji z wielu ośrodków wskazują, że częstość nawrotu HCV i/lub jego kliniczne nasilenie były mniejsze w 5 na 9 analizowanych badań w grupie chorych leczonych Aza. Podczas gdy w podobnej analizie dotyczącej MMF: wyniki były odpowiednio w 2 na 17 badań. Porównanie wpływu MMF i Aza na funkcję przeszczepu wątroby, wiramię HCV oraz przebieg i nasilenie zmian zapalnych i włóknienia w przebiegu reinfekcji HCV nadal jest przedmiotem badań a dostępne wyniki dopuszczają rozważenie leczenia azatiopryną w tej grupie biorców.

Na podstawie doniesień, iż cyklosporyna wywiera hamujący wpływ na replikację wirusa HCV i syntezę białek niestrukturalnych wirusa HCV, uwzględnia się stosowanie tego leku w schematach leczenia immunosupresyjnego w tej grupie biorców. W innych pracach wykazano, iż poziom wirēmii HCV był niższy u pacjentów leczonych takrolimusem w 6. miesiącu obserwacji. W piśmiennictwie opublikowano wyniki badań wskazujących też na podobny wpływ obu inhibitorów kalcyneuryny bez istotnej różnicy na przebieg reinfekcji HCV po OLT. W niektórych pracach stwierdzono mniejszy odsetek ostrego odrzucania u chorych leczonych takrolimusem i podobny wskaźnik przeżycia przeszczepów w obu grupach leczonych CsA i takrolimusem. Inni badacze wykazali podobną częstość ostrego odrzucania u obu grupach biorców ale mniej epizodów steroidoopornego odrzucania w grupie chorych leczonych takrolimusem.

Na podstawie danych z piśmiennictwa i własnych obserwacji wydaje się, że wzrastający ogólny potencjał leczenia immunosupresyjnego zawarty w obecnie stosowanych protokołach w pierwszych latach po OLT, przyczynia się do wczesnego rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby po transplantacji w grupie biorców z pozapalną marskością wątroby. Mała liczebność badanych grup chorych nie pozwala na pełną analizę zagadnienia. Tym bardziej publikowane wyniki nie upoważniają do wyciągnięcia jednoznacznych wniosków.

Biorcy z ostrą niewydolnością wątroby w przebiegu nadostrego zapalenia wątroby (hepatitis fulminans) powinni otrzymać schemat zawierający tacrolimus.

Prednizon, Takrolimus

Glikokortykosteroidy (GS) to pierwsze leki immunosupresyjne zastosowane w transplantologii klinicznej już w latach sześćdziesiątych. Stosowane wspólnie pre-paraty glikokortykosteroidów są syntetycznymi pochodnymi hormonów kory nadnerczy. Spośród wielu syntetycznych preparatów tylko nieliczne prednizon, prednizolon i metyloprednizolon znalazły zastosowanie jako leki immunosupresyjne, stanowiąc składnik aktualnie stosowanych schematów leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby (Ltx) zarówno w profilaktyce jak też leczeniu procesu ostrego odrzucania. Dawki GS podawane doustnie i parenteralnie są ekwiwalentne. Nie jest jednak ostatecznie ustalona ani wysokość dawki ani też droga podania, stąd też różnice w sposobie ich stosowania w różnych ośrodkach transplantacyjnych. Ważne natomiast jest, by były podane nim dojdzie do uruchomienia reakcji immunologicznej ustroju na alloantigen.

Większość ośrodków podaje je w okresie okołoperacyjnym w sumarycznej dawce ok. 1000 mg i.v., następnie kontynuując leczenie doustnie w dawkach 20–30 mg/dobę, które są sukcesywnie zmniejszane, tak by po 3 miesiącach podawać 5–10 mg/dobę. Na przestrzeni ostatnich lat występuje wyraźna tendencja w wielu ośrodkach do minimalizowania, odstawiania lub wczesnego zaniechania ich stosowania.

Z uwagi na farmakokinetykę prednizonu i prednizolonu (wprawdzie $T_{1/2}$ wynosi 4 h, jednak okres blokady produkcji i uwalniania limfokin utrzymuje się 24 h) GS podaje się raz dziennie rano po śniadaniu.

Dzien. „0” 250 mg i.v. lub 500mg i.v.

Dzien. 1 250mg i.v.

Dzień 2 125mg i.v.

Od dnia 3 stopniowa redukcja dawki metyloprednizolonu i prednizonu: w pierwszym miesiącu 15mg/d

Miesiąc 2: 12,5 mg/d

Miesiąc 3: 5 – 10 mg/d

Następnie redukcja dawki, o ile funkcja przeszczepu na to pozwoli. Do rozważenia ewentualnie odstawienie glikokortykosteroidów po 3 – 6 miesiącach.

W niektórych ośrodkach przyjętym i akceptowanym postępowaniem jest redukcja, odstawienie lub unikanie GS we wczesnym okresie po transplantacji w grupie biorców HCV i HBV dodatnich.

Takrolimus

FK-506 wywiera silniejszy wpływ na limfocyty B. Porównawcze badania wykazały co najmniej porównywalne przeżycie pacjentów i przeszczepów leczonych CsA i FK-506. Zanotowano jednak znacznie mniejszą liczbę epizodów

ostrego, zwłaszcza sterydoopornego odrzucania przeszczepu w grupie chorych leczonych FK-506 w porównaniu do grupy chorych leczonych cyklosporyną.

Prograf zatem znalazł stałą pozycję w leczeniu immunosupresyjnym po Ltx. Jest skuteczny zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu ostrego odrzucania (zwiększenie dawki podstawowej). Stosowany jest w skojarzeniu z glikokortykoidami, które często udaje się odstawić.

Pierwsza dawka podawana jest w okresie 12 godzin od zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Przeciętna dawka 0,05 -0,1- 0,15 mg/kg/d p.o., z zastrzeżeniem konieczności modyfikowania dawki i schematu podawania zależnie od funkcji wątroby i nerek.

Leczenie wymaga stałego, częstego na początku monitorowania stężenia leku we krwi. Zalecany zakres terapeutyczny stężenia leku we krwi jest szeroki od 5–15 ng/ml i ustalony jest indywidualnie zależnie od sytuacji klinicznej chorego, rodzaju preparatów immunosupresyjnych jednocześnie stosowanych oraz czasu jaki upłynął od przeszczepienia. Najczęściej jednak jest to poziom 10 -15 ng/ml, a w późniejszym okresie 6 -10ng/ml .

Zalecane poziomy w zależności od stosowanego protokołu leczenia:

miesiąc pierwszy 10–15 ng/ml

2., 3. miesiąc 8–10–15 ng/ml

następnie 5–10 ng/ml

W przypadku wystąpienia objawów nefrotoksyczności redukcja dawki takrolimusu i zwiększenie dawki prednizonu lub konwersja leczenia immunosupresyjnego – dołączenie lub zastąpienie inhibitora kalcyneuryny lekiem pozbawionym działania nefrotoksycznego. Zmiany schematu leczenia należy również rozważyć w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych np. cukrzycy, neurotoksyczności, nadciśnienia tętniczego.

Preparaty handlowe: **Prograf**, firmy Astellas Pharma, kapsułki twarde 0,5mg, 1 mg, 5 mg

Advagraf (takrolimus w kapsułkach o przedłużonym uwalnianiu), firmy Astellas Pharma, – kapsułki 0,5mg, 1 mg, 5 mg. Lek zaleca się stosować jeden raz na dobę rano. Stosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu również wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi jak w terapii klasyczną postacią leku. W przypadku advagrafu obserwowane są niższe stężenia maksymalne po podaniu leku. Stąd zakłada się poprawę profilu bezpieczeństwa leczenia w zakresie zmniejszenia nefrotoksyczności i neurotoksyczności.

Zalecane dawki początkowe są wyższe niż w przypadku Prografu, tj. 0,2 mg/kg/masy ciała/dobę szczególnie w czasie pierwszego tygodnia leczenia. W przypadku zmiany leczenia prograf na advagraf w odległym okresie stabilnej funkcji przeszczepu konwersję leczenia przeprowadza się w proporcji 1:1, pamiętając jednak o skrupulatnym monitorowaniu funkcji przeszczepu i stężenia leku we krwi we wczesnym okresie konwersji. Kolejne dawki ustalane są na podsta-

wie stężenia leku we krwi. Zalecane stężenia leku jak w przypadku Prografu. Stosowanie advagrafu w bezpośrednim okresie po transplantacji wątroby wymaga również zastosowania wyższej dawki początkowej. Dotychczasowe doświadczenia w Polsce z lekiem stosowanym w bezpośrednim okresie po transplantacji wątroby są niewielkie. Toczące się badania kliniczne wieloośrodkowe przyniosą nowe dane na ten temat.

Schemat II – Prednizon, Azatiopryna/CellCept, Cyklosporyna/Takrolimus

- Wskazania: – pierwotna marskość żółciowa (PBC)
– pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)
– autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

Cyklosporyna

Dawka początkowa dzień „0” lub pierwszy dawka doustna 2 x 5mg/kg/d.

Preferowane podawanie leku drogą doustną. W przypadku konieczności podania dożylnie 2x1,5mg/kg/d w wolnym wlewie kroplowym, płyn infuzyjny powinien znajdować się w szklanej butelce.

Ponieważ farmakokinetyka i farmakodynamika cyklosporyny są zmienne i podlegają wpływom szeregu czynników poziom leku we krwi powinien być starannie monitorowany, a dawki CsA odpowiednio modyfikowane nie tylko ze względu na utrzymanie terapeutycznego poziomu leku we krwi, ale też na eliminowanie istotnych działań niepożądanych leczenia CsA. Preparaty generyczne mogą mieć inną biodostępność niż Neoral. Monitorowanie poziomu leku we krwi polega na oznaczaniu C_0 (poziomu po 12 h od przyjęcia wieczornej dawki leku) lub C_2 (poziomu po 2 h od przyjęcia dawki leku). Uważa się poziom C_2 za najbardziej zbliżony do maksymalnego stężenia leku osiąganego po doustnym podaniu Neoralu.

Zalecane poziomy terapeutyczne C_0 leku od drugiej doby:

Miesiąc pierwszy 150–250 ng/ml

Od drugiego miesiąca 100–150 ng/ml

Poziomy C_2 zaleca się następujące:

Ok. 1000ng/ml – 0–6 miesięcy po transplantacji

800ng/ml – 7–12 miesięcy po transplantacji

600 ng/ml powyżej 12 miesięcy po transplantacji lub inne zależnie od indywidualnych wskazań i stosowanych innych leków immunosupresyjnych.

Możliwa modyfikacja zalecanych poziomów cyklosporyny odpowiednio do obserwowanych powikłań i stosowanych pozostałych leków immunosupresyjnych.

Dostępne Preparaty handlowe: **Sandimmun Neoral**, firmy Novartis kapsułki 10mg, 25mg, 50 mg, 100mg, płyn 0,1g/ml. **Sandimmun** firmy Novartis koncentrat do sporządzania roztworu do wlewu i.v. 0,05g/ml.

Equoral firmy Teva kapsułki elastyczne 25mg, 50 mg, 100mg, roztwór doustny 0,1g/ml.

Zamiana jednego preparatu handlowego na drugi możliwa zgodnie z zaleceniami Konsultanta Krajowego ds. Transplantologii Klinicznej (Nefrologia i Dializoterapia Polska 2004,8,39–40).

Azatiopryna (AZA) to jeden z pierwszych leków immunosupresyjnych stosowany już od wczesnych lat 60-tych w transplantologii klinicznej. Jest nitroimidazolową pochodną 6-merkaptopuryny metabolizowaną po podaniu do aktywnego immunosupresyjnie metabolitu kwasu 6-tioinozynowego, który zastępuje cząsteczki zasad purynowych podczas syntezy kwasów nukleinowych DNA i RNA.

Preparaty handlowe: **Azathioprine** firmy Vis tabletki 0,05g,

Imuran firmy Glaxo Smith Kline tabletki 0,05g i tabletki 0,025g

Dawka początkowa dzień „0” 125mg/d i.v. lub po. 1–2 mg/kg

Następnie monitorowanie składu morfologicznego krwi obwodowej (kontrola liczby krwinek białych i płytek) oraz ewentualna modyfikacja dawki.

W leczeniu podtrzymującym podawana jest w jednorazowej dawce dobowej 1 mg/kg m.c. Dawkę można zwiększyć do 1,5–2 mg/kg m.c. w uzasadnionych przypadkach (np. nietolerancja cyklosporyny). Kolejne dawki są uzależnione od składu morfologicznego krwi obwodowej.

Wprowadzenie nowych leków immunosupresyjnych w szczególności mykofenolanu mofetilu nie wyeliminowało azatiopryny ze stosowanych obecnie schematów leczenia immunosupresyjnego po Ltx. Nadal powinna być brana pod uwagę w terapii podstawowej po transplantacji wątroby a jej miejsce w terapii biorców przeszczepu wątroby ponownie ocenione. Może być stosowana w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny i glikokortykosteroidami. W świetle dotychczas opublikowanych danych takie stwierdzenie jest uprawnione szczególnie w przypadku leczenia nawrotu AIH w wątrobie przeszczepionej i w grupie biorców z pozapalną marskością wątroby typu C.

Jej zaletą jest łatwa dostępność i niskie koszty leczenia. Naturalnie należy brać pod uwagę potencjalne działania niepożądane leku w planowaniu schematu optymalnego leczenia immunosupresyjnego. Hepatotoksyczność i mielotoksyczność jest większym problemem w przypadku Aza niż CellCeptu. Jeśli wystąpi ma biochemiczny obraz uszkodzenia cholestatycznego, ustępującego po odstawieniu leku. Opisano także pojedyncze przypadki zapalenia trzustki.

CellCept zaś może odpowiadać za wystąpienie biegunki u ok. 30% biorców przeszczepu wątroby i postaci narządowej infekcji CMV zwłaszcza w przypadku wyższych – 3 g/d dawek leku. Zmniejszenie dawki do 2g/d ogranicza częstość występowania wymienionych działań niepożądanych.

Wzmianki wymaga, iż allopurinol w istotny sposób hamuje szlak metaboliczny degradacji AZA (oksydację merkaptopuryny przez oksydazę ksantynową do kwasu tiomoczowego). Równoczesne stosowanie AZA i allopurinolu nie jest zalecane, a jeżeli już zastosowane to wymaga zmniejszenia dawki AZA.

Randomizowane badania wykazały iż schematy leczenia z MMF zapobiegają procesom ostrego odrzucania oraz zmniejszają częstość występowania ostrego serydoopornego odrzucania w porównaniu z azatiopryną . Terapia z użyciem CellCeptu ogranicza częstość ostrego odrzucania o 19%. Ponadto lek ten zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów u biorców przeszczepów w porównaniu z innymi schematami immunosupresyjnymi.

W doniesieniach wskazania na korzystny wpływ leczenia preparatami mykofenolanu mofetylu jako terapii drugiego rzutu u chorych z AIH przed transplantacją wątroby. AIH de novo lub nawrót AIH w wątrobie przeszczepionej nie odpowiadający na zwiększenie dawki GS i dołączenie Aza lub CellCeptu do inhibitora kalcyneuryny może być skutecznie leczony w niektórych przypadkach rapamycyną . Należy zwracać uwagę na pozarejestrowany charakter terapii.

CellCept – mykofenolan mofetylu (MMF) firmy Roche

Kapsułki po 250 mg, tabletki po 500mg i proszek do sporządzenia roztworu do wlewu dożylnego. Lek posiada rejestrację także do leczenia po przeszczepieniu wątroby.

Stosowanie CellCeptu pozwala w wybranych przypadkach na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów, ich odstawienie lub wczesne zaniechanie ich stosowania. Leczenie MMF umożliwia także zmniejszenie dawek inhibitora kalcyneuryny. Najczęstsze działania niepożądane to mielotoksyczność leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość ustępujące po zmniejszeniu dawki oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha).

W przypadku ich wystąpienia należy rozważyć redukcję dawki i zmianę sposobu podawania lub jeśli to uzasadnione zmianę preparatu na Myfortic, lek poza zarejestrowanymi wskazaniami.

Myfortic (mykofenolan sodu) firmy Novartis: tabletki powlekane dojelitowe 360 mg i tabletki powlekane dojelitowe 180mg. Lek posiada rejestrację wyłącznie do leczenia po przeszczepieniu nerki. Dawka Myforticu 360 mg odpowiada dawce 0,5g CellCeptu. Myfortic jest formułą o opóźnionym uwalnianiu substancji czynnej (w jelicie), dlatego T_{max} jest nieco opóźniony w stosunku do T_{max} CellCeptu natomiast ekspozycja jest podobna

Myfortic ma ten sam mechanizm działania i podobną skuteczność terapeutyczną jak CellCept a czynną cząsteczką podobnie jak w przypadku MMF jest kwas mykofenolowy. Równoważność i bezpieczeństwo terapeutyczne obu leków oceniono w badaniach rejestracyjnych w grupie biorców przeszczepu nerki. Oba leki różnią się jednak strukturą chemiczną (myfortic jest solą sodową kwasu mykofenolowego) oraz sposobem konfekcjonowania. (powlekana tabletki dojelitowa). Myfortic wchłaniany jest w jelitach CellCept zaś w żołądku.

Leczenie immunosupresyjne w grupie biorców z ostrą niewydolnością wątroby

Dobór zastosowanego leczenia immunosupresyjnego wymaga uwzględnienia swoistych czynników i odrębności klinicznej tej grupy biorców (młodsza grupa chorych, większa częstość obserwowanych epizodów ostrego odrzucania w tym serydoopornego a jednocześnie częstsze występowanie infekcji, encefalopatii. Częściej również występuje niewydolność nerek).

Leczenie immunosupresyjne po transplantacji wątroby ze wskazań onkologicznych

- rak wątrobowokomórkowy (HCC)
- rak dróg żółciowych (cholangiocarcinoma)
- hepatoblastoma
- hemangiotelioma
- przerzuty guzów endokrynych przewodu pokarmowego

Schemat podstawowej immunosupresji powinien uwzględniać leki immunosupresyjne o potencjale antyproliferacyjnym jak np. CellCept lub onkostatycznym jak rapamycyna lub everolimus. Sirolimus jest antybiotykiem z rodziny makrolidów, strukturalnie zbliżonym do FK-506. Został wyizolowany w połowie lat 70-tych z hodowli promieniowca *Streptomyces hygroscopicus*.

Preparat jest znany także od kilkunastu lat jako lek hamujący wzrost niektórych nowotworów. Ten aspekt może mieć istotne znaczenie w transplantologii klinicznej.

Działania uboczne rapamycyny zostały dość dobrze poznane. W czasie okresu jej stosowania obserwowano: zaburzenia lipidowe, trombocytopenię, niedokrwistość, wzrost aktywności transaminaz, upośledzenie gojenia ran.

Nefrotoksyczność, choć mniejsza niż inhibitorów kalcyneuryny ma charakter tubulotoksyczności. Dotychczasowe wyniki dowodzą braku neurotoksyczności. Nie ma też działania diabetogennego. Opublikowane, interesujące pierwsze doniesienie z pilotażowego badania nad zastosowaniem RAPA po przeszczepieniu wątroby. Pojawiły się jednak doniesienia potencjalnego związku rapamycyny z epizodami zakrzepowymi w tętnicy wątrobowej nakazujące rozważne ustalanie wskazań do stosowania RAPA w bezpośrednim okresie po OLT. Dalsze randomizowane badania z pewnością potwierdzą miejsce rapamycyny w leczeniu immunosupresyjnym po Ltx szczególnie w aspekcie wpływu na proces przewlekłego odrzucania oraz nowotworzenia.

Unikać należy stosowania preparatów propagujących rozwój choroby metastatycznej po transplantacji. W świetle przeprowadzonych badań cyklosporyna wpływa na ten proces negatywnie.

Dużej ostrożności we wczesnym okresie potransplantacyjnym wymaga stosowanie rapamycyny. Możliwość wystąpienia powikłań naczyniowych: zakrzep tętnicy wątrobowej, ogranicza jej zastosowanie w bezpośrednim okresie potransplantacyjnym. Zalecamy podawanie rapamycyny w schematach leczenia immunosupresyjnego nie wcześniej niż po 1 miesiącu od przeszczepienia (D).

Do rozważenia uzupełniająca chemioterapia w każdym przypadku indywidualnie.

Preparat zarejestrowany został tylko do leczenia po przeszczepieniu nerki.

Preparat handlowy – **Rapamune** firmy Wyeth tabletki 1 mg i roztwór doustny 0,001 g/ml. Należy brać pod uwagę wskazania rejestracyjne tej grupy leków. Preparat jest zarejestrowany tylko do leczenia po przeszczepieniu nerki.

Ewerolimus – pochodna rapamycyny, charakteryzuje się większą biodostępnością krótszym okresem półtrwania i nie wymaga stosowania odstępu czasowego podczas stosowania z inhibitorami kalcyneuryny. Cyklosporyna zwiększa istotnie dostępność biologiczną ewerolimusu, w związku z czym w trakcie zmiany dawkowania cyklosporyny konieczna może być modyfikacja dawkowania ewerolimusu. Profil działań niepożądanych podobny jak w przypadku rapamycyny. Monitorowanie poziomu leku po 12 godzinach po przyjęciu poprzedniej dawki. Zalecane poziomy ewerolimusu 3–12 ng/ml w zależności od czasu po przeszczepieniu i stosowanego schematu immunosupresji.

Preparat handlowy: **Certican** firmy Novartis tabletki 0,25 mg i tabletki 0,75 mg. Preparat posiada rejestrację tylko do leczenia po przeszczepieniu nerki i serca.

ZASADY KOJARZENIA LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH W SZCZEGÓLNYCH PRZYPADKACH KLINICZNYCH

Indywidualizacja immunosupresji

Konieczność modyfikacji stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego wynika z nieskuteczności terapeutycznej dotychczasowego leczenia lub wystąpienia działań niepożądanych.

1. Niewydolność nerek

Bacznej uwagi klinicysty i modyfikacji leczenia immunosupresyjnego wymagają chorzy z upośledzoną funkcją nerek zarówno przed jak i po transplantacji wątroby.

U biorców z niewydolnością nerek zalecane są schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem przeciwciał antytymocytarnych i antylimfocytarnych podawanych w okresie indukcji immunosupresji, umożliwiające odroczenie rozpoczęcia leczenia inhibitorami kalcyneuryny lub odroczenie i redukcje dawki inhibitora kalcyneuryny.

W praktyce klinicznej znajdują zastosowanie głównie przeciwciała przeciwko limfocytom.

Przeciwciała poliklonalne są stosowane w indukcji leczenia immunosupresyjnego oraz w leczeniu procesu ostrego sterydoopornego odrzucania przeszczepu.

Przeciwciała monoklonalne OKT3 (wysoko oczyszczone monoklonalne mysie IgG 2a) zostały wprowadzone do leczenia w latach osiemdziesiątych.

Standardowo stosuje się je jako lek drugiego rzutu w leczeniu ostrego sterydoopornego odrzucania. W praktyce klinicznej stosowane są nowoczesne, humanizowane surowice monoklonalne, cechujące się wysoką specyficznością działania. Skierowane są przeciwko receptorom subpopulacji komórek immunologicznie kompetentnych (anty CD-25), kluczowych w inicjacji procesu ostrego odrzucania. Do nich należy simulekt (basiliximab).

Simulect (Basiliximab) to preparat monoklonalnych chimericznych (człowiek/mysz) przeciwciał przeciwko łańcuchowi alfa receptora dla IL-2. Preparat charakteryzuje się długim okresem półtrwania 1–2 tygodnie. Obecnie znajduje się w III fazie badań klinicznych. Pierwsza dawka jest podawana bezpośrednio po transplantacji. Kolejną zazwyczaj podaje się pomiędzy 1 a 5 dniem po transplantacji. Dawka całkowita wynosi 40 mg leku. W naszym ośrodku stosujemy simulekt w dwóch dawkach po 20 mg, podawanych w dniu 0 i 4 po przeszczepieniu wątroby. Simulekt podaje łącznie z glikokortykoidami, cyklosporyną i azatiopryną lub CellCeptem (MMF).

Schemat indukcji immunosupresji może składać się z jednego z następujących preparatów:

Simulect 20 mg i.v. w dobie 0 w fazie anhepatycznej oraz w dobie 4 po transplantacji lub przeciwciała poliklonalne drugi wybór **ATG (Fresenius)** 9 mg/kg 1 dawka przed reperfuzją.

Przeciwciało anty CD 52 (alemtuzumab) jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko cząsteczce CD 52 obecnej na limfocytach T i B. Po podaniu leku obserwuje się deplecję limfocytów T i B która utrzymuje się tygodniami do miesięcy. Lek ten najprawdopodobniej odgrywa rolę nie tylko w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej, ale także bierze udział w indukcji tolerancji immunologicznej.

Preparat handlowy: **MabCampath** firmy Genzyme Europe/Bayer Schering – koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 0,03 g/ml. Nie zarejestrowany jako lek do leczenia po przeszczepieniu narządów.

W przypadku nefrotoksyczności związanej ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny po transplantacji stosowana jest konwersja leczenia z zastosowaniem mykofenolanu mofetylu lub inhibitorów sygnału proliferacji (inhibitorów mTOR) w uzasadnionych przypadkach i jednocześnie odstawienie lub zmniejszenie dawki CNI.

MMF w porównaniu do azatiopryny wykazuje bardziej selektywne działanie cytostatyczne wobec limfocytów niż w stosunku do innych komórek.

Wykazuje w porównaniu do Aza mniejsze działanie mielotoksyczne. W dawkach terapeutycznych stosowanych u ludzi preparat nie upośledza funkcji neutrofilów: chemotaksji i fagocytozy bakterii.

Jest prolekiem, metabolizowanym w wątrobie do czynnej postaci kwasu mykofenolowego.

MMF znajduje zastosowanie w podstawowych schematach leczenia immunosupresyjnego w profilaktyce odrzucania. Posiada też własności, uzasadniające stosowanie w toczącym się procesie ostrego odrzucania. MMF wydaje się być również skuteczny w leczeniu opornego na leczenie ostrego odrzucania (tzw. „rescue therapy”). Ze względu na hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich stosowany jest w leczeniu przewlekłego procesu odrzucania (potencjalny wpływ na komponentę naczyniową tego procesu). Niezbędne są jednak dalsze badania dokumentujące skuteczność leku i ustalające rolę MMF w prewencji przewlekłego odrzucania.

Jest stosowany w kombinacji z cyklosporyną lub FK-506. Monitorować można również poziom leku we krwi. Zalecana dawka to 2g/dobę, zależnie od stosowanego schematu immunosupresji. W dalszej obserwacji może być zredukowana do dawki optymalnej dla każdego chorego indywidualnie. Działania uboczne MMF zależne są od stosowanej dawki.

W przypadku nietolerancji podawanej dawki mykofenolanu mofetilu należy zmniejszyć i/lub zmienić sposób dawkowania.

2. Choroby układu krążenia: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa

Wskazana modyfikacja leczenia immunosupresyjnego i stosowanie protokółów leczenia o najmniejszym potencjale działań niepożądanych w zakresie układu krążenia, najlepiej w każdym przypadku indywidualnie. Ogólne wytyczne to: wybór schematu leczenia w oparciu o prograf (A, B), stosowanie schematów opartych na mykofenolanie mofetilu lub azatioprynie oraz możliwie niskich dawkach lub szybko odstawianych glikokorykosteroidach.

3. Zaburzenia metaboliczne:

1. zaburzenia lipidowe – zalecane są leki o obojętnym profilu metabolicznym np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, redukcja dawki lub odstawienie stosowanych inhibitorów kalcyneuryny oraz glikokortykoidów, o ile to możliwe

2. zaburzenia węglowodanowe – zalecany schematy leczenia o najmniejszym wpływie diabetogennym np. z ograniczeniem lub unikaniem skojarzenia glikokorykosteroidów i takrolimusu. Do rozważenia też skojarzenie leków cyklosporyna i mykofenolan mofetilu lub takrolimus i mykofenolan mofetilu

3. osteoporoza – redukcja lub odstawienie glikokortykosteroidów, modyfikacja dawki inhibitorów kalcyneuryny. Doniesienia w literaturze wskazują

na możliwy negatywny wpływ na przemianę tkanki kostnej. Dane pochodzą z badań na zwierzętach. Trudno jest ocenić bezpośredni wpływ u ludzi, gdyż leki te są rzadko podawane w monoterapii. Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują na podobny negatywny wpływ na kostną tkankę ludzką. Generalnie w przypadkach nasilonej osteoporozy należy rozważyć modyfikacje ich dawki. Preferowane powinny być leki pozbawione negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej: azatiopryna, mykofenolan mofetilu, rapamycyna. Nie udowodniono dotychczas ich negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej.

OSTRE ODRZUCANIE

I. Proces ostrego odrzucania we wczesnym okresie po transplantacji

Rozpoznany proces ostrego odrzucania we wczesnym okresie po transplantacji (pierwszy tydzień) należy leczyć pulsami metylprednisolonu 500–1000mg i.v. przez trzy kolejne dni. Ustalenie rozpoznania w oparciu o wynik badania histologicznego bioptatu wątroby. Ocena morfologiczna poszerzona o dodatkowe barwienie w kierunku C4d pozwala na rozpoznanie rodzaju odrzucania: ostre odrzucanie komórkowe (zależne od limfocytów T) lub ostre odrzucanie zależne od przeciwciał (humoralne). Odrzucanie ocenione w skali na 1 stopień wg. klasyfikacji RAI przebiegające z umiarkowanym pogorszeniem parametrów biochemicznych można leczyć poprzez ustalenie adekwatnego poziomu leczenia podstawowego.

Wymagane jest dalsze staranne monitorowanie funkcji przeszczepu i w przypadku pogarszania się parametrów biochemicznych wskazujących na toczący się proces odrzucania wskazana ponowna biopsja wątroby i dalsze odpowiednio intensywne leczenie immunosupresyjne z uwzględnieniem pulsów metylprednisolonu. W przypadkach gwałtownego pogarszania funkcji wątroby po wykluczeniu innych zwłaszcza naczyniowych przyczyn pogorszenia funkcji wątroby, do rozważenia leczenia ATG.

W przypadku objawów klinicznych retencji sodu i wody w okresie sterydoterapii wskazane leczenie moczopędne. W przypadku wzrostu wartości ciśnienia tętniczego włączyć należy leki hypotensyjne.

W przypadku wystąpienia objawów neurologicznych rozważyć podanie w trakcie leczenia 1 ampułki siarczanu magnezu i.v. przed podaniem metylprednisolonu.

II. Sterydooporne odrzucanie przeszczepu

Sterydoterapia jest skuteczna w ponad 90% przypadków. Brak skuteczności leczenia metylprednisolonem upoważnia do rozpoznania sterydoopornego odrzucania.

Rozpoznanie należy potwierdzić badaniem histopatologicznym bioptatu wątroby. Sterydooporne odrzucanie jest wskazaniem do leczenia przeciw-

ciałami poliklonalnymi ATG lub monoklonalnymi OKT3 (lek drugiego rzutu, na import docelowy).

Leczenie ATG

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązuje próba śródskórna w rozcieńczeniu 1:1000. Zalecana jest premedykacja z użyciem glikokortkosteroidów i leków przeciwhistaminowych. Pierwsza dawka wynosi 2,5 mg/kg m.c. Thymoglobuliny lub 5,0 mg/kg m.c.- ATG we wlewie dożylnym trwającym 6 godzin. Terapia wymaga monitorowania: codzienne oznaczanie leukocytozy oraz liczby płytek. Leczenie trwa do 10 dni lub krócej zależnie od odpowiedzi terapeutycznej.

Wskazane odstawienie bądź znaczna redukcja dawki cyklosporyny i Azatiopryny.

Obowiązuje profilaktyka anty-CMV. Gancyklowir dożylnie przez okres stosowania przeciwciał minimum 10 dni a następnie doustnie przez kolejne 14 dni lub dłużej zależnie od indywidualnych wskazań. Dalsza profilaktyka przeciwwirusowa – do rozważenia Acyklowir doustnie.

W przypadku leukopenii $< 1500/\text{mm}^3$ do rozważenia zastosowanie preparatu immunoglobulin.

W dalszym postępowaniu do rozważenia modyfikacja leczenia podstawowego schematu leczenia: podwyższenie zalecanych poziomów terapeutycznych stosowanych leków immunosupresyjnych bądź konwersja leczenia immunosupresyjnego. Pacjenci leczeni cyklosporyna otrzymają leczenie prografem.

Pacjenci leczeni prografem do rozważenia dołączenie mykofenolanu mofetilu.

III. Proces ostrego odrzucania w późnym okresie po transplantacji

Ostre odrzucanie przeszczepu, które wystąpiło w późnym okresie po transplantacji (powyżej 6 miesięcy) intensywne leczenie pulsami metylprednisolonu 500–1000mg przez trzy kolejne dni. Do rozważenia ponadto modyfikacja podstawowego leczenia immunosupresyjnego np. konwersja Cyklosporyny na prograf, dołączenia mykofenolanu mofetilu lub zamiana azatiopryny na mykofenolan mofetilu.

PRZEWLEKŁE ODRZUCANIE

Wprowadzenie do leczenia takrolimusu i mykofenolanu mofetylu tworzyło nowe możliwości leczenia przewlekłego procesu odrzucania. Szereg opublikowanych obiektywnych rezultatów tzw. „leczenia ratunkowego” zwłaszcza takrolimusem może stać się podstawą do szerszego ich stosowania. Rapamycyna z uwagi na mechanizm działania antyproliferacyjnego postrzegana jest jako

potencjalny lek modulujący proces przewlekłego odrzucania. Dostępne obecnie dane kliniczne są nadal niewystarczające i wymagają dalszej obserwacji.

Wobec braku udowodnionej skuteczności glikokortkosteroidów w zwiększonych dawkach, rozważyć należy w pierwszej kolejności konwersję leczenia immunosupresyjnego na takrolimus oraz podwyższenie poziomu terapeutycznego leku. Następnie rozważyć należy dołączenie mykofenolanu mofetylu w dawce 2g/dobę lub rapamycyny.

RETRANSPLANTACJA

W przypadku retransplantacji schemat leczenia immunosupresyjnego należy konstruować indywidualnie zależnie od przyczyny niewydolności pierwszego przeszczepu.

Bardziej intensywne leczenie immunosupresyjne należy zaproponować biorcy poddanemu retransplantacji z powodu przewlekłego odrzucania.

W przypadku nawrotu choroby podstawowej i pozapalnego uszkodzenia wątroby (HBV, HCV) schemat pierwszy z zastosowaniem glikokortkosteroidów i takrolimusu.

W przypadku powikłań naczyniowych zakrzep tętnicy wątrobowej lub żyły wrotnej nie jest niezbędne intensywne leczenie immunosupresyjne. Również schemat pierwszy może być zastosowany. Należy zawsze indywidualnie, w każdym przypadku uwzględnić przyczynę wystąpienia tych powikłań oraz współistniejące obciążenia kliniczne.

Lekarz klinicysta prowadząc leczenie chorego po przeszczepieniu powinien pamiętać o ważnych interakcjach pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a szeregiem preparatów, które potencjalnie mogą być podane biorcy przeszczepu. Najważniejsze z nich zestawiono w tabelach 1 i 2 na końcu opracowania.

Trwają nadal badania kliniczne i eksperymentalne w poszukiwaniu nowych rozwiązań w zakresie leczenia immunosupresyjnego po Ltx. Wszelkie starania zmierzają ku temu, by zaproponować optymalne leczenie, zapewniające nie tylko adekwatną immunosupresję układu immunologicznego biorcy ale jednocześnie po to by zredukować niepożądane działania uboczne oraz wczesne i późne powikłania leczenia immunosupresyjnego.

Wiele uwagi poświęca się indukcji tolerancji po transplantacji wątroby. W kilku ośrodkach podejmuje się próby planowego odstawiania leczenia immunosupresyjnego.

Przedstawione powyżej propozycje leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby to zalecenia ogólne. W codziennej praktyce klinicznej należy brać pod uwagę indywidualne wskazania kliniczne do wyboru optymalnego schematu leczenia uwzględniającego chorobę podstawową, współistniejące schorzenia, ogólny stan zdrowia pacjenta oraz obserwowane działania niepożądane dotychczas stosowanych leków. Dopuszczalne są modyfikacje podanych standardów leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby uwzględniające wymienione czynniki.

Tabela 1. Interakcje cyklosporyny i takrolimusu

Leki zwiększające stężenie CsA	Leki zmniejszające stężenie CsA
Ketokonazol, Amiodaron, Glikokortykosteroidy, Erytromycyna, Dosycyklina, Josamycyna, Imipenem, Ranitydyna, Isoptin, Diitiazem, Nikardypina, Kumaryna, Metoklopramid, Cymetydyna, furosemid w dużych dawkach, leki antykoncepcyjne, ibuprofen	Rifampicyna, Karbamazepina, Isoniazyd, Fenytoina, Barbiturany, Kotrimoksazol i.v., Alkohol, Fenylbutazon

Piśmiennictwo:

- Klintmalm GB: Induction and maintenance of immunosuppression. WB Saunders Company, Philadelphia, Transplantation of the Liver, pod ed. RW Busutil i GB Klintmalma, 1996; 741-753
- Neuhaus P Langrehr JM, Williams R et al: Tacrolimus-based immuno-suppression after liver transplantation: a randomised study comparing dual versus triple low - dose oral regimens. Transpl Int, 1997; 10: 253-261
- Williams R, Neuhaus P Bismuyh H et al: Two-year data from the European multicenter tacrolimus liver study. Transpl Int, 1996; Suppl 1: 144-150
- Bismuth H: comparison of FK-506- and cyclosporine based immuno-suppression: FK 506 therapy significantly reduces the incidence of acute, steroid resistant, refractory, and chronic rejection whilst possessing a comparable safety profile. Transpl Proc, 1995; 27: 45-49
- Watson CJE, Friend PJ, Calne R: Sirolimus: potent new immunosuppressant for liver transplantation. Transplant, 1999; 67: 505-509
- Millis JM, Woodle ES, Piper JB et al: Tacrolimus for primary treatment of steroid-resistant hepatic allograft rejection. Transplant, 1996; 61:1365-1369
- Vincenti F: Potential of Daclizumab in solid organ transplantation. Bio Drugs, 1999; 11(5): 334-341
- Diarmid SV: Mycophenolate mofetil in liver transplantation. Clin Transpl, 1996; 10: 140-145
- Kato T, Ruiz P, De Faria W et al: Mycophenolate mofetil rescue therapy in patients with chronic hepatic allograft rejection. Transpl Proc, 1999; 31:396
- Fisher RA, Ham JM, Marcos A et al: A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with neoral or tacrolimus after orthotopic liver transplantation. Transplant, 1998; 66:1616-1621
- Klupp J, Bechstein WO, P Neuhaus et al: Mycophenolate mofetil added to immunosuppression after liver transplantation-first results. Transpl Int, 1997; 10: 223-228
- Moxey-Mims MM, Kay C et al: Increased incidence of insulin-dependent diabetes melitus in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus. Transplant, 1998; 65(5): 617-619
- Langrehr JM, Nussier NC, P Neuhaus et al: A prospective randomized trial comparing interleukin-2 receptor antibody versus antithymocyte globulin as part of a quadruple immunosuppressive induction therapy following orthotopic liver transplantation. Transplant, 1997; 63(12):1772-1781
- Cvetkovic M, Mann GN, Romer DF i wsp. the deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G and tacrolimus on bone mineral metabolism in vivo. Transplantation 1994;57:1231-37)
- Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B et al. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? J Bone Miner Res 1995;15:760-7680
- Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G et al. A randomized double-blind comparative study of MMF and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. Liver transplantation 2001;7:442-50
- The US multicenter FK506 study group. A comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. N Engl J Med 1994;331:1110-5
- European FK506 study multicenter study group. Randomized trial comparing tacrolimus and cyclosporine in prevention of liver graft rejection. 1994;344:423-28
- Glaanemann M, Klupp J, Langrehr JM et al. Higher immunosuppressive efficacy of mycophenolate mofetil in combination with FK506 than in combination with cyclosporine. Transpl Proc 2000;32:522-23
- Millis JM, McDiarmid SV, Hiatt JR. Et adomized prospective trial of OKT3 for early prophylaxis of rejection after transplantation. Transplantation 1989;47:82-88

- Eckhoff DE, McGiure BM, Frenette LR et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. Transplantation 1998;65:180-87
- Eckhoff DE, McGiure BM, Sellers M et al. The safety and efficacy of two -dose daclizumab induction therapy in liver transplant recipients. Transplantation 2000;69:1867-72
- Heffron TG, Smallwood GA, de Vra ME et al. Daclizumab induction in liver transplant recipients. Transplantation 2001;83:1527
- Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D et al. International Liver Study Group. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from double-blind randomized placebo controlled study. Liver Transpl 2002;8:132-42
- Swinnen LJ, Costanzo MR, Fischer SG et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac transplant patients. N Engl J Med. 1990;323:1723-28
- Vincenti F, Griyo J, Ramos E. Can antibody prophylaxis allow sparing of other immunosuppression? Transplant Proc 1999;31:1246-48
- McAlister VC, Gao Z, Peletkin K et al. Sirolimus-tacrolimus combination immunosuppression Lancet 2000;355:376-77
- Rosen HR, Shackleton CR, Higa L et al. Use OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. Am J Gastro 1997;92:1416-17
- Tisone G, Angelico M, Palmieri G, et al. A pilot study on the safety and effectiveness of immunosuppression without prednisone after liver transplantation. Transplantation 1999;67:1308-13
- Devlin J, Williams R. Transplantation for fulminant hepatic failure : comparing tacrolimus vs cyclosporine for immunosuppression and outcome in elective transplants. European FK506 liver study group. Transplantation 1996;62:1251-55
- McAlister V, Peltekian K, Gao Z et al. Conversion to sirolimus for liver recipients with calcineurin inhibitor toxicity. Transplantation 2000;69:S315
- McAlister V, Peltekian K, Gao Z et al. Orthotopic liver transplantation using low dose tacrolimus and sirolimus. Liver Transplantation 2001;7:701-8
- Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant patients presenting gastrointestinal disorders: a pilot study. Liver Transplant 2006;13(5):1342-46
- M. Lao, T. Bączkowska Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W : Transplantologia Kliniczna pod redakcją W. Rowińskiego, J. Wąsaszewskiego, L. Pączka
- M. Lao, L. Pączek, W. Rowiński. Protokoły immunosupresji w przeszczepianiu narządów unaczynionych. W : Transplantologia Kliniczna pod redakcją W. Rowińskiego, J. Wąsaszewskiego, L. Pączka
- Florman S, Alloway R., Klayoglu M. I wsp. Once-daily tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years postconversion from a prograf based regimen in stable liver transplant recipients. Transplantation 2007, 83:1639-42
- Heffron TG. I wsp. Once daily tacrolimus extended-release formulation: 1-year post conversion in stable pediatric liver transplant recipients. Am J Transplant 2007;7:1609-15
- Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright T. Hepatitis C and liver transplantation. J Hepatol 2001;35:666
- Berenguer M., Aguilera V, Prieto M. I wsp. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. Liver Transplant 2006; 12:762-74
- Martin P. Recurrent Hepatitis C post-liver transplant : the lesson learned. Liver Transplant 2006; 12:710-12
- Belli L. S., De Carlis L., Rondinara G. i wsp.: Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5 year follow-up of prospective, randomized trial. Hepatology 1998, 27, 1524.
- Berenguer M., Aguilera V., Prieto M. i wsp.: Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? Liver Transpl. 2003, 9, 1152.
- Beukers R., Schalm S. W.: Immunosuppressive therapy for primary biliary cirrhosis. J. Hepatol. 1992, 14, 1.
- Brillanti S., Vivarelli M., De Ruvo N. i wsp.: Slowly tapering off steroids protects the graft from against hepatitis C recurrence after liver transplantation. Liver Transpl. 2002, 8, 884.
- Calmus Y., Scheele J. R., Gonzalez-Pinto I. i wsp.: Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2002, 8, 123.
- Charlton M.: Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. Liver Transpl. 2003, 9 (suppl.), S58.
- Davis G. L.: New approaches and therapeutic modalities for the prevention and treatment of recurrent HCV after liver transplantation. Liver Transpl. 2003, 9, S114.
- Eason J. D., Loss G. E., Blazek J. i wsp.: Steroid-free transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: results of a prospective randomized trial. Liver Transpl. 2001, 7, 693.

49. Fasola C. G., Netto G. L., Klintmalm G. B. i wsp.: Recurrence of hepatitis C in liver transplant recipients treated with mycophenolate mofetil. *Transpl. Proc.* 2002, 34, 1563.
50. Faust T. W.: Recurrent primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis after transplantation. *Liver Transpl.* 2001, 7, S99.
51. Gane E.: The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl.* 2003, 9, S28.
52. Ghobrial R. M., Farmer D. G., Baquerizo A. i wsp.: Orthotopic liver transplantation for hepatitis C: Outcome, effect of immunosuppression, and causes of retransplantation during an 8-year single-center experience. *Ann. Surg.* 1999, 229, 824.
53. Graziadei I. W.: Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002, 8, 575.
54. Haagsma E. B., Van der Berg A. P., Kleibeuker J. H. i wsp.: Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003, 18, 33.
55. Heffron T. G., Smallwood G. A., Oakley B. i wsp.: Autoimmune hepatitis following liver transplantation: relationship to recurrent disease and steroid weaning. *Transplant. Proc.* 2002, 34, 3311.
56. Hurtowa M., Duclos-Vallée J.-Ch., Johanet C. i wsp.: Successful tacrolimus therapy for a severe recurrence of type 1 autoimmune hepatitis in a liver graft recipient. *Liver Transpl.* 2001, 7, 556.
57. Jain A., Kashyap R., Demetris A. J. i wsp.: A prospective randomized trial of mycophenolate mofetil in liver transplant recipients with hepatitis C. *Liver Transpl.* 2002, 8, 40.
58. Jain A., Kashyap R., Marsh W., i wsp.: Reasons for long-term use of steroid in primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 2001, 71, 1102.
59. Khettry U., Anand N., Faul P. N. i wsp.: Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A long-term Pathologic Study. *Liver Transplant.* 2003, 9, 87.
60. Kugelmas M., Spiegelman P., Osgood M. J. i wsp.: Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003, 9, 727.
61. Martin P., Busutil R.W., Goldstein R. i wsp. Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus- infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transpl.* 2004,10,1258.
62. Milkiewicz P., Gunson B., Saksena S. i wsp.: Increased incidence of chronic rejection in adult patients transplanted for autoimmune hepatitis: assessment of risk factors. *Transplantation* 2000, 70, 477.
63. Nowaczyk M.: Leki immunosupresyjne.Podstawy Immunologii klinicznej (red. Nowaczyk M. i Gorski A), t. II, Warszawa 1998.
64. Shiffman M. L., Vargas H. E., Everson G. T.: Controversies in the management of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003, 9, 1129.
65. Sylvestre P. B., Batts K. P., Burgart L. J. i wsp.: Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl.* 2003, 9, 1086.
66. U.Ódakovska-Jedynak Nawrót choroby podstawowej po transplantacji wątroby, jego wpływ na losy biorców i czynność przeszczepu . Rola stosowanego leczenia immunosupresyjnego. Rozprawa habilitacyjna 2005
67. Llado L.,Fabregat J I wsp. Impact of immunosuppression without steroids on rejection and hepatitis C virus evolution after liver transplantation:results of a randomized study. *Liver transplantation* 2008;14:1752-60
68. Schumacher G I wsp. Sirolimus growth of human hepatoma cells alone or combined with tacrolimus, while tacrolimus promotes cell growth.*World J Gastroenterol* 2005;14:1420-5
69. Meier-Kriesche HU I wsp. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006;6: 1111-31
70. First M.R. first clinical experience with new once-daily formulation of tacrolimus. *The Drug Monit* 2008;30:159-66
71. furukawa H, Todo S. Evolution of immunosuppression in liver transplantation: contribution of cyclosporine. *Transplant proc* 2004;36:S274-84
72. Kornberg A I wsp. Conversion to mycophenolate mofetil for modulating recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9(4): 295-301
73. Yang YJ. I wsp. Sirolimus-based immunosuppressive therapy in liver transplant recipient with tacrolimus-related chronic renal insufficiency. *Transplant Proc* 2008;40: 1541-44
74. Zerk A,Gleeson M,Guney S I wsp. A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver Transpl* 2004;10:52-57.
75. Kerkar N.,Dugan C.,Rumbo C. i wsp. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085-89.

5. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby u dzieci

Piotr Kaliciński

Leczenie przeszczepieniem wątroby jest współcześnie standardem postępowania w przypadku niewydolności tego narządu. Dotyczy to także dzieci, które jednak oprócz odmiennych przyczyn schyłkowej niewydolności wątroby, wymagają również uwzględnienia ich indywidualnych potrzeb w przewlekłym leczeniu po przeszczepie. Ponieważ leczenie immunosupresyjne jest niezbędne dla utrzymania przeszczepu, a jednocześnie nie jest pozbawione wielu niepożądanych działań, należy je stosować ze szczególną rozwagą biorąc pod uwagę perspektywny, kilkudziesięcioletni czas jego kontynuacji. W artykule omówione zostały podstawowe schematy immunosupresji po przeszczepieniu wątroby u dzieci wraz z niezbędną indywidualizacją tego leczenia zależną od szeregu czynników obecnych przed lub pojawiających się już po transplantacji.

Wprowadzenie

Celem leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby u dzieci jest oczywiście zapobieganie wystąpienia procesu ostrego oraz przewlekłego odrzucania. Optymalne leczenie immunosupresyjne u dzieci powinno być w 100% skuteczne w zapobieganiu odrzucania, jednocześnie posiadać jak najmniej działań uszkadzających inne narządy i układy, w jak najmniejszym stopniu zaburzać rozwój fizyczny oraz intelektualny dziecka, oraz nie zaburzać odporności dziecka na różnorodne zakażenia. Niestety takiego uniwersalnego leku, czy zestawu leków, który spełniał by wszystkie ww wymagania nie ma i raczej nie będzie w dającej się przewidzieć przyszłości. Z drugiej jednak strony w dyspozycji lekarza prowadzącego leczenie immunosupresyjne jest coraz więcej preparatów posiadających różną siłę działania immunosupresyjnego, posiadających różne mechanizmy działania, a także różne działania niepożądane. Ta rosnąca liczba leków możliwych do zastosowania indywidualnie oraz w zestawieniach, pozwala na dobranie schematu leczniczego w sposób jak najbardziej celowany oraz uwzględniający ewentualne zagrożenia powikłaniami.

Dzieci poddawane transplantacji wątroby to w ok. 50% niemowlęta i dzieci poniżej 5 roku życia. Perspektywa leczenia immunosupresyjnego dla tych biorców obejmuje kilkadziesiąt lat ekspozycji na leki posiadające różno-

rodne działania niepożądane. Dlatego też schematy leczenia immunosupresyjnego u dzieci powinny brać pod uwagę nie tylko odpowiednią skuteczność w zapobieganiu ostremu i przewlekłemu odrzucaniu przeszczepu, ale także wczesne i odległe ryzyko związane z wieloletnią immunosupresją.

Cechą typową dla populacji dziecięcej jest brak styczności większości biorców pediatrycznych z wieloma drobnoustrojami przed transplantacją, co powoduje ich zdecydowanie większe narażenie na pierwotne zakażenia, przede wszystkim wirusowe, a w tym zakresie głównie wirusami z grupy Herpes (wirus cytomegalii, wirus Epstein-Barr, wirus opryszczki). U dzieci stwierdza się również większą skłonność do występowania potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych niż w populacji dorosłych biorców przeszczepów.

Szybszy metabolizm leków u dzieci powoduje konieczność stosowania często nieco wyższych dawek lub ich częstszego podawania niż u dorosłych, aby zapewnić optymalne stężenie we krwi i tzw. pole pod krzywą będące wykładnikiem ekspozycji pacjenta na lek. Z drugiej strony dzieci wykazują często większą wrażliwość na niektóre działania niepożądane leków immunosupresyjnych, np. neurotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny.

W ostatnich latach w dyskusji i zaleceniach dotyczących immunosupresji po przeszczepieniu wątroby u dzieci dominują następujące kierunki:

1. Tendencja do stosowania immunosupresji z ograniczeniem lub bez kortykosteroidów. Ograniczanie kortykosteroidów u dzieci ma olbrzymie znaczenie z punktu widzenia zapewnienia im właściwego rozwoju fizycznego oraz uniknięcia innych powikłań związanych z długotrwałym podawaniem kortykosteroidów m.in. osteoporozy, cukrzycy, i in.^(1, 2, 3)

2. Tendencja do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego w zależności od takich czynników jak: choroba podstawowa i choroby współistniejące u biorcy, powikłania transplantacji, powikłania immunosupresji, indywidualna tolerancja poszczególnych leków immunosupresyjnych, itp.

3. Dążenie do redukcji przewlekłego leczenia immunosupresyjnego do monoterapii z zastosowaniem jednego leku, a nawet próby stopniowego całkowitego odstawiania immunosupresji⁽⁴⁾.

Najczęściej stosowane leki i schematy immunosupresji po transplantacji wątroby u dzieci

Podstawą immunosupresji po transplantacji wątroby u dzieci są inhibitory kalcyneuryny: takrolimus lub cyklosporyna. W ostatnich latach 80% biorców dziecięcych wg analiz z ośrodków amerykańskich i europejskich otrzymuje takrolimus jako podstawowy lek immunosupresyjny. Tylko ok. 20% otrzymuje cyklosporynę, a jednocześnie obserwuje się stopniową konwersję z cyklosporyny na takrolimus u wielu dzieci, u których przeszczepienie wykonano przed kilku- kilkunastu latami.

Wyższość takrolimusu nad cyklosporyną u dzieci po przeszczepieniu wątroby związana jest z następującymi obserwacjami^(1, 2, 3, 5, 6):

- mniejsza liczba epizodów ostrego odrzucania
- mniejszy odsetek dzieci demonstruje ostre sterydooporne odrzucanie
- mniejsza liczba dzieci pozostaje na trójlekowej immunosupresji
- mniej dzieci rozwija przewlekłe odrzucanie
- obserwuje się wyższe odległe przeżycia dzieci
- mniej dzieci wymaga leczenia nadciśnienia tętniczego
- więcej dzieci pozostaje na terapii wolnej od kortykosteroidów po 1 roku od transplantacji
- nie występuje hirsutyzm, bardzo źle tolerowany u nastoletnich dzieci, co jest często przyczyną samowolnego odstawienia leków.

Stosowanie cyklosporyny wiąże się z nieco niższą częstością występowania choroby limfoproliferacyjnej (PTLD) u dzieci, co dzisiaj, gdy istnieje możliwość ciągłego monitorowania zagrożenia rozwojem PTLD (oznaczanie liczby kopii wirusa Epstein – Barr we krwi), nie ma już tak wielkiego znaczenia. Wprowadzenie monitorowania stężenia cyklosporyny po 2 godzinach od podanej dawki (C_2) u dorosłych miało poprawić skuteczność i profil bezpieczeństwa cyklosporyny, ale u dzieci zbyt trudne okazało się uzyskanie zalecanych stężeń C_2 już w 3 dobie po transplantacji i utrzymanie ich w dalszym leczeniu, natomiast obserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych we wczesnym okresie po przeszczepie (drgawki, nefrotoksyczność, cholestaza), co związane było m.in. z bardzo wysokimi stężeniami metabolitów cyklosporyny (badania własne). Z drugiej strony część dzieci, u których w przeszłości włączono leczenie cyklosporyną funkcjonuje bardzo dobrze i nie ma powodu zmieniać u nich immunosupresji.

Tym niemniej można uznać, że takrolimus jest dziś tzw. złotym standardem w leczeniu immunosupresyjnym dzieci po transplantacji wątroby^(1, 2, 3, 4, 5, 6), docelowo większość dzieci w przewlekłym leczeniu powinna pozostać na monoterapii tym jednym lekiem

Tradycyjnie wraz z takrolimusem stosuje się kortykosteroidy, jakkolwiek coraz więcej ośrodków zaleca obecnie ich bardzo wczesną redukcję i przejście na dawkowanie co drugi dzień, odstawienie po okresie 3–6 miesięcy od transplantacji, albo wręcz rezygnację z podawania kortykosteroidów w ogóle, przy czym w tych sytuacjach zwykle zaleca się indukcję immunosupresji przeciwciałami anti-IL2 lub podawanie takrolimusu w zestawieniu z mykofenolanem mofetylu przez okres kilku miesięcy. Obecnie praktycznie nie ma wskazań do stosowania azatiopryny u dzieci.

Przykładowe schematy najczęściej stosowanego leczenia immunosupresyjnego w pierwszym okresie po przeszczepie wątroby u dzieci podane są w tabeli 1 wg kolejności wynikających z aktualnych tendencji w piśmiennictwie oraz doświadczenia ośrodka autora.

W zależności od schematu leczenia immunosupresyjnego stosuje się następujące zasady podawania poszczególnych leków w okresie okołoperacyjnym przeszczepu wątroby:

Tabela 1. Zestawienie stosowanych schematów leczenia immunosupresyjnego w pierwszym okresie po przeszczepie wątroby u dzieci (wytfuszone schematy preferowane przez autora).

Lek	Schemat I	Schemat II	Schemat III	Schemat IV	Schemat V	Schemat VI	Schemat VII
Takrolimus	x	x	x			x	
Cyklosporyna				x	x		x
MMF	x		x	x			
Prednison		x	x	x	x		x
Anty-IL2						x	x

Takrolimus (Prograf, Astellas)

- rozpoczyna się od dawki 0,2 mg/kg m.c./d w dwóch podzielonych dawkach,
- podaż doustna lub do sondy żołądkowej, pierwsza dawka w okresie początkowych 2–3 godzin po transplantacji,
- stężenie oznacza się codziennie przez okres 10–14 dni po Tx dopasowując dawkę do zalecanego stężenia leku we krwi na czczo aż do uzyskania stabilizacji stężenia, wówczas badania można wykonywać w większych odstępach czasu.

Cyklosporyna (Neoral, Novartis)

- rozpoczyna się od dawki 5–6 mg/kg m.c./d w dwóch dawkach,
- podaż doustna lub przez sondę żołądkową w okresie pierwszych 2–3 godzin po transplantacji,
- stężenie (C₂), oznacza się codziennie przez okres 10–14 dni po Tx dopasowując dawkę do zalecanego stężenia leku we krwi na czczo aż do uzyskania stabilizacji stężenia, wówczas badania można wykonywać w większych odstępach czasu.

Mykofenolan mofetylu (CellCept, Roche)

- rozpoczyna się od dawki 20 mg/kg m.c./d w dwóch dawkach podzielonych,
- podaż doustna lub przez sondę żołądkową w okresie pierwszych 12 godzin po transplantacji,
- monitorowanie leczenia poprzez parametry morfologii krwi lub oznaczanie stężenia kwasu mykofenolowego na czczo (1–5 mcg/ml)

Prednison

- pierwszą dawkę kortykosteroidów (10 mg/kg m.c. metylprednisolonu) podaje się dożylnie bezpośrednio przed reperfuzją przeszczepu,

- w kolejnych 7–10 dniach dawkę redukuje się do ok. 0,5 mg/kg m.c./d (w 4, następnie 3 i 2 dawkach) i przechodzi się na doustne podawanie prednisonu w dawce 0,5–0,3 mg/kg m.c./d.

Zalecane stężenia takrolimusu w pierwszym miesiącu po transplantacji wątroby wynoszą 10–15 ng/ml; cyklosporyny (C₂) ok. 1000–1500 ng/ml.

Coraz więcej ośrodków, zwłaszcza w USA, stosuje rutynowo indukcję immunosupresji przy pomocy przeciwciał skierowanych przeciw receptorom dla interleukiny 2. Bardzo dobre wyniki pod względem wczesnego zapobiegania odrzucaniu stwierdzono przy połączeniu basiliximabu (0 i 4 doba po Tx w dawce 10–20 mg) z cyklosporyną i prednizonem oraz przy zastosowaniu daclizumabu (już nie obecny na rynku), (3–5 dawek 1–2 mg/kg m.c., w dniach 0 – 4 – 14 – 28 – 42) z takrolimusem^(7, 8). W chwili obecnej trudno uznać te schematy za standardowe, jakkolwiek w pewnych sytuacjach powinny one być stosowane (indywidualizacja immunosupresji).

Warto pamiętać jednak, że podanie ww przeciwciał u dzieci po przeszczepieniu wątroby, u których regułą jest obniżenie liczby krwinek białych i płytek krwi w okresie pooperacyjnym, może spowodować dalsze ich głębokie obniżenie.

Przewlekła immunosupresja

Zalecane stężenia leków immunosupresyjnych w różnym czasie po przeszczepie zależą od wielu czynników, w tym zwyczaju danego ośrodka i schematu w jakim poszczególne leki są podawane. W tabeli 2 przedstawiono pożądane stężenia inhibitorów kalcyneuryny oraz dawkowanie innych leków immunosupresyjnych w zależności od czasu jaki upłynął od transplantacji.

Tabela 2. Zalecane stężenia inhibitorów kalcyneuryny we krwi i dawki pozostałych leków w zależności od czasu po przeszczepie.

Czas po Tx	Takrolimus (T ₀), (ng/ml)	Cyklosporyna (C ₂), (ng/ml)	MMF (mg/kg m.c./d)	Prednison (mg/kg m.c./d)
1 miesiąc	10–15	1000–1500	15–30	0,3–0,5
1–3 miesiące	10–12	1000–1200	15–30	0,2–0,3
3–6 miesięcy	8–12	800–1200	0 lub 15–30	0,1–0,2
6–12 miesięcy	6–8	600–1000	0 lub 15–20	0–0,1
> 12 miesięcy	4–6	600±100	0 lub 15–20	0–0,1

Zgodnie z tendencją do redukcji immunosupresji, w tym podawania kortykosteroidów u dzieci, w większości współczesnych schematów leczenia immunosupresyjnego kortykosteroidy odstawia się w okresie między 3–6 lub 6–12 miesiącem po transplantacji, najpierw redukując dawkę do 0,1 mg/kg m.c./d, następnie przechodząc na podaż co drugi dzień i wreszcie całkowicie odstawiając prednison⁽⁹⁾.

W ośrodku autora od 4 lat stosowany jest schemat oparty na takrolimusicie oraz mykofenolanie mofetylu, w którym podaje się tylko jedną dawkę metylprednizolonu w czasie transplantacji (po reperfuzji przeszczepu), a dawki mykofenolanu mofetylu redukuje się po 3 miesiącach od przeszczepienia, aż do jego całkowitego odstawienia w okresie następnego miesiąca. Od tej chwili dziecko pozostaje na monoterapii takrolimusem. Częstość odrzucania w tym schemacie nie przekracza 20–25% w czasie 1 roku od transplantacji.

Leczenie epizodu ostrego odrzucania

W leczeniu epizodu ostrego odrzucania u dziecka po przeszczepieniu wątroby w pierwszej kolejności stosowane są uderzeniowe (pulsy) dawki metylprednizolonu (5–10 mg/kg m.c./d w jednej dawce dobowej) powtarzane w zależności od reakcji przez 3–6 dni. Leczenie powinno być poprzedzone potwierdzeniem rozpoznania przez pobranie biopsji igłowej wątroby. Po zakończeniu leczenia pulsami kortykosteroidów u części pacjentów z ciężkim odrzucaniem można kortykoidy odstawić stopniowo w czasie kilku dni podając codziennie połowę dawki z poprzedniego dnia. Oporne na sterydy ostre odrzucanie występuje u ok. 10% dzieci leczonych cyklosporyną i tylko 2–3% dzieci leczonych takrolimusem. W tych przypadkach w zależności od dotychczasowej immunosupresji podjąć należy następujące postępowanie: u pacjenta leczonego cyklosporyną należy przeprowadzić konwersję na takrolimus, natomiast u chorego leczonego dotychczas takrolimusem należy podnieść jego stężenie do ok. 12–15 ng/ml niezależnie od czasu od transplantacji i dopiero po opanowaniu odrzucania stopniowo zredukować dawkę i stężenie takrolimusu. W razie braku efektu takiego postępowania włączyć można mykofenolan mofetylu, a w ostateczności podać poliklonalną globulinę antytymocytarną. W doświadczeniu autora leczenie globulinami antylimfocytarnymi nie było konieczne u żadnego dziecka po przeszczepieniu wątroby w okresie ostatnich 10 lat (ponad 300 transplantacji u dzieci w tym czasie).

Indywidualizacja immunosupresji i terapia ratunkowa

Powiększająca się stale grupa leków immunosupresyjnych o różnych mechanizmach działania oraz różnych działaniach niepożądanych stwarza możliwość dobrania leczenia immunosupresyjnego do indywidualnych cech i potrzeb biorcy. Może to mieć miejsce już na etapie bezpośrednio po przeszczepie, jak również w każdym czasie po transplantacji. W niektórych przypadkach indywidualizacja może mieć charakter terapii ratunkowej, wówczas, gdy trzeba zastosować niestandardowe leczenie dla ratowania przeszczepu i życia pacjenta. W terapii ratunkowej zastosowanie mogą mieć również leki, które nie są oficjalnie zarejestrowane do określonych wskazań, lub np. dla grupy wiekowej dzieci, ale których działanie w tych przypadkach zostało udokumentowane i opubli-

kowane przez poszczególne ośrodki transplantacyjne, które zdecydowały się na nietypowe leczenie po wyczerpaniu innych możliwości.

Do takich sytuacji zagrożenia życia dziecka po transplantacji wątroby należą m.in.:

- oporne na standardowe leczenie ostre odrzucanie
- przewlekłe odrzucanie
- istotne upośledzenia czynności nerek
- dziecko z PTLD, chorobą nowotworową
- powtarzające się często epizody ostrego odrzucania

Bezpośrednio po przeszczepieniu wątroby indywidualizacja immunosupresji może być wskazana z powodu:

- choroby podstawowej prowadzącej do niewydolności wątroby:
 - choroby o podłożu autoimmunologicznym
 - zakażenie wzw C przed przeszczepem
 - pierwotne nowotwory wątroby
- chorób i zaburzeń współistniejących z chorobą wątroby:
 - znaczny hypersplenizm
 - upośledzenie (niewydolność) czynności nerek
 - nasilona osteoporoza
- rodzaju przeszczepu:
 - przeszczep niezgodny w grupach głównych krwi
 - przeszczep jednoczasowy wątroby i nerki
 - przeszczep jednoczasowy wątroby i jelita

Immunosupresja po przeszczepieniu wątroby u biorcy z niewydolnością na tle chorób autoimmunologicznych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, pierwotna marskość żółciowa), powinna zawierać kortykosteroidy oraz leki antyproliferacyjne (MMF). Z upływem czasu (6–12 miesięcy) można zrezygnować z jednego z tych leków, jednak drugi powinien pozostać na stałe w schemacie leczenia, bowiem zmniejszy to istotnie ryzyko nawrotu procesu autoimmunologicznego po transplantacji⁽¹⁰⁾.

Nasilony hypersplenizm spowodowany przewlekłą chorobą wątroby nie zawsze ustępuje po transplantacji. Utrzymująca się trombocytopenia i leukopenia stanowią ewentualne ograniczenie stosowania leków o silnym działaniu hamującym na szpik (mykofenolan mofetylu, sirolimus), pozostaje wówczas skojarzenie inhibitora kalcyneuryny z kortykosteroidami i ewentualnie monoterapia po kilku miesiącach od przeszczepu.

Wczesne ograniczanie immunosupresji, docelowo monoterapia, wskazane są u biorców zakażonych wirusem C, u których zawsze dochodzi do nawrotu choroby. Choć istnieją doniesienia o działaniu hamującym replikację wirusa wzw C przez cyklosporynę oraz MMF, to jednak nie stwierdza się różnic w odle-

głych wynikach transplantacji zależnych od zastosowanego schematu immunosupresji. O nasileniu nawrotu choroby w tej grupie biorców wydaje się decydować skumulowana siła immunosupresji oraz łączna dawka kortykosteroidów⁽¹¹⁾.

Przeszczepy wielonarządowe oraz w sytuacji niezgodności grup krwi dawcy i biorcy (przeszczep w trybie nagłym np. w ostrej niewydolności wątroby), są wskazaniami do terapii indukcyjnej przeciwciałami anti-IL2 wraz z podstawowym schematem immunosupresji opartym na takrolimusic w zestawieniu z MMF. W przypadku przeszczepienia narządu niezgodnego w grupach głównych krwi z powodzeniem stosuje się coraz częściej selektywną eliminację przeciwciał p-w grupowych (immunoabsorpcja metodą aferezy za pomocą specjalnych kolumn wiążących przeciwciała). Metoda ta była zastosowana z powodzeniem również u 2 biorców przeszczepu wątroby w ośrodku autora. W przypadku przeszczepów wątroby i jelita zalecane jest połączenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu lub sirolimusem i prednizonem w pierwszym okresie po transplantacji, a zamiast przeciwciał anti-IL2 stosuje się coraz częściej alemtuzumab długotrwale blokujący reakcję odrzucania.

W leczeniu ostrego odrzucania, opornego na sterydy, podwyższenie dawki takrolimusu i włączenie mykofenolanu mofetylu stosowano z powodzeniem połączenie takrolimusu z sirolimusem, a także przeciwciała anti-IL2, oraz anti-CD20 (rituximab).

W leczeniu przewlekłego odrzucania pierwszą reakcją powinno być podwyższenie dawek takrolimusu do uzyskania jego stężenia we krwi na czczo ok. 12–15 ng/ml. W doświadczeniu autora skuteczność mykofenolanu mofetylu w tych przypadkach jest niewielka. Wyższe dawki takrolimusu zwykle są skuteczne, ale nie zawsze tolerowane przez pacjenta ze względu na zwiększone ryzyko istotnych działań niepożądanych, takich jak neurotoksyczność, nietolerancja glukozy, nefrotoksyczność. W takich przypadkach bardzo skuteczny okazał się sirolimus w połączeniu z niższymi dawkami takrolimusu^(13, 14, 15).

Powtarzające się epizody ostrego odrzucania stanowią ryzyko rozwoju przewlekłego odrzucania i wymagają modyfikacji dotychczasowego leczenia immunosupresyjnego. U dzieci leczonych schematem bezsterydowym korzystne jest wprowadzenie lub przywrócenie prednizonu albo dodanie mykofenolanu mofetylu.

W późniejszym czasie po transplantacji indywidualizacja immunosupresji może mieć miejsce z następujących wskazań:

- pogorszenie czynności nerek
- rozwój potransplantacyjnej cukrzycy
- zagrożenie rozwojem potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej

Upośledzenie czynności nerek u dzieci po przeszczepieniu wątroby jest zjawiskiem względnie częstym. W okresie 24 miesięcy po przeszczepie wątroby ok. 10–15% biorców pediatrycznych spełnia kryteria upośledzenia

czynności nerek 3 stopnia wg klasyfikacji National Kidney Foundation, USA (GFR poniżej 60ml/min/1.73m²)⁽⁶⁾. Przyczyną takiego pogorszenia czynności nerek jest przede wszystkim działanie uboczne inhibitorów kalcyneuryny, dlatego pierwszym działaniem powinno być zdecydowane zmniejszenie dawki, ewentualnie przy jednoczesnym dodaniu mykofenolanu mofetylu dla zabezpieczenia przed odrzucaniem. W odległym czasie po transplantacji można spróbować całkowicie odstawić inhibitor kalcyneuryny, pozostawiając pacjenta na leczeniu mykofenolanem mofetylu i prednizonem. U biorcy z istotnym zagrożeniem odrzucaniem to zestawienie może być jednak zbyt słabe, pozostaje wówczas wprowadzenie do schematu sirolimusu w zestawieniu z MMF lub z kortykosteroidami^(6, 14, 16).

Zagrożenie rozwojem choroby nowotworowej układu limfatycznego u dzieci wiąże się w 90% z pierwotną infekcją lub reaktywacją zakażenia wirusem Epstein-Barr (EBV). Monitorowanie liczby kopii wirusa we krwi pozwala na wczesne wykrycie aktywacji replikacji i reakcję w postaci zmniejszenia o ok. 50% nasilenia immunosupresji niezależnie od stosowanego aktualnie schematu leczenia. W większości przypadków wystarczy to aby zapobiec rozwojowi PTLD. Wystąpienie potransplantacyjnego rozrostu limfatycznego jest w zasadzie wskazaniem do całkowitego i bezterminowego odstawienia immunosupresji z pozostawieniem jedynie niewielkiej dawki prednizonu (0,1–0,2 mg/kg m.c./dobę). U części pacjentów stosuje się w leczeniu PTLD rituximab, który działając na limfocyty posiadające receptor CD20 (w przypadku PTLD związanego z zakażeniem EBV) wykazuje też działanie zapobiegające odrzucaniu przeszczepu. Jednak część biorców już w trakcie albo w różnym czasie po zakończeniu leczenia PTLD rozwija proces ostrego odrzucania. W tych przypadkach po leczeniu pulsami kortykosteroidów konieczne jest włączenie niewielkiej dawki podstawowego leku immunosupresyjnego, np. takrolimusu pod stałą kontrolą ewentualnego nawrotu PTLD⁽¹⁷⁾. Coraz więcej jest doniesień o bardzo korzystnym działaniu sirolimusu, który obok silnego działania immunosupresyjnego posiada działanie przeciwnowotworowe⁽¹⁸⁾.

Podobnie sirolimus jest zalecany w pierwotnej immunosupresji u dorosłych, u których przeszczep wykonywano z powodu pierwotnych guzów złośliwych wątroby (rak wątrobowo-komórkowy). Stosowanie z tych samych wskazań u dzieci będzie przedmiotem prospektywnej obserwacji pacjentów objętych rejestrem PLUTO (Pediatric Liver Unresectable Tumors Observatory).

Całkowite odstawienie immunosupresji po przeszczepieniu wątroby u dzieci

W pojedynczych ośrodkach podejmowane są próby planowego całkowitego odstawiania immunosupresji u dzieci po przeszczepieniu wątroby. Najbardziej

zaawansowany program realizowany jest w ośrodku w Pittsburghu, USA, gdzie planowo rozpoczyna się odstawianie immunosupresji po 5 latach od transplantacji. Odstawienie wszystkich leków immunosupresyjnych udaje się u ok. 50% dzieci⁽⁴⁾. W ośrodku o największym na świecie doświadczeniu w przeszczepach rodzinnych u dzieci (Kyoto, Japonia), odstawianie immunosupresji rozpoczyna się u wybranych, stabilnych biorców po 2 latach od przeszczepu wątroby od żywego dawcy. U 38% pacjentów udaje się leczenie odstawić całkowicie⁽¹⁹⁾.

Podsumowanie

Istnieją znaczne odrębności w leczeniu immunosupresyjnym dzieci po przeszczepieniu wątroby w zależności od wielu czynników zależnych od biorcy, samego przeszczepu, powikłań wczesnych i odległych. Leczenie to powinno być indywidualizowane i modyfikowane do aktualnych potrzeb biorcy zależnych od czynników obecnych przed transplantacją lub pojawiających się już po przeszczepie.

Zasadą immunosupresji u dzieci powinno być przewidywanie jej odległych niekorzystnych następstw i wczesne podejmowanie działań ograniczających ryzyko ich wystąpienia. W razie zagrożenia czynności przeszczepu, co jest też bezpośrednim zagrożeniem życia dziecka, a także w przypadku zbyt dużej toksyczności aktualnie stosowanych leków, nie należy się wahać przed zastosowaniem niestandardowego schematu leczenia.

Tabela 3. Aktualnie obowiązujące schematy immunosupresji u dzieci po TxW w ośrodku autora.

Standardowa immunosupresja (bez sterydów)

	LEK	DAWKA (pojedyncza)	UWAGI	DAWKA (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
śródooperacyjnie:	SoluMedrol	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzyją przeszczepu		nie
po operacji:					
bezpośrednio	Prograf (takrolimus)	0,075 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20) w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 10-12 ng/ml	0,15 mg/kg mc	monoterapia od 3-6 mies. po TxW: dostosować dawkę po 3 mies. do stęż na czczo 8-10 ng/ml; po 6 mies stęż na czczo 6-8 ng/ml; po 12 mies. stęż na czczo 4-6 ng/ml
bezpośrednio	CellCept (mykofenolan mofetilu)	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc	odstawić po 3-6 mies od Tx jeśli pacjent nie odrzucał

Immunosupresja u biorcy wysokiego ryzyka immunologicznego (ABO niezgodny przeszczep, reTx itp.)

	LEK	DAWKA (pojedyncza)	UWAGI	DAWKA (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
śródooperacyjnie:	SoluMedrol	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzyją przeszczepu		nie
po operacji:					
bezpośrednio	Simulect (basiliximab)	(5 mg < 15 kg; 10 mg < 35 kg; 20 mg > 35 kg mc)	2 dawki: w dniu Tx i "4" dobie po TxW		nie
bezpośrednio	Prograf (takrolimus)	0,075 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20) w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 10-12 ng/ml	0,15 mg/kg mc	dostosować dawkę po 3 mies. do stęż na czczo 8-10 ng/ml, po 6 mies. do stęż na czczo 6-8 ng/ml a po 12 mies stęż na czczo 4-6 ng/ml
bezpośrednio	CellCept (mykofenolan mofetilu)	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc	20 mg/kg mc
włączyć jeśli pacjent przeżył ostre odrzucanie	Enkorton (prednison)		po odrzucaniu 0,5 mg/kg mc i zmniejszenie dawki do podtrzymującej w czasie 1 mies		dawka podtrzymująca 0,1 mg/kg mc/d (co 2 dni), odstawienie po 3 - 6 miesiącach bez odrzucania

Immunosupresja u biorcy z z. wątrobowo-nerkowym, GFR przed Tx < 60 ml/min/1,73 m²

	LEK	DAWKA (pojedyncza)	UWAGI	DAWKA (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
śródooperacyjnie:	SoluMedrol	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzyją przeszczepu		
po operacji:					
bezpośrednio	Simulect (basiliximab)	(5 mg < 15 kg; 10 mg < 35 kg; 20 mg > 35 kg mc)	2 dawki: w dniu Tx i "4" dobie po TxW		nie
bezpośrednio	CellCept (mykofenolan mofetilu)	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc	20 mg/kg mc do 12 mies. po Tx lub dłużej jeśli pacjent odrzucał lub ma GFR < 60 ml/min/1,73m ²
od 4 d po Tx	Prograf (takrolimus)	0,05 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20) w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 6-8 ng/ml	0,1 mg/kg mc	utrzymać do 6 mies. dawkę dostosowaną do stęż na czczo 6-8 ng/ml a po 6 mies stęż na czczo 3-6 ng/ml

Immunosupresja u dziecka leczonego sterydami przed Tx i/lub z chorobą autoimmunologiczną (AIH, PSC i in.)

	LEK	DAWKĄ (pojedyncza)	UWAGI	DAWKĄ (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
śródooperacyjnie:	SoluMedrol	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfużą przeszczepu		
po operacji:					
bepośrednio	Simulect (basiliximab)	(5 mg < 15 kg; 10 mg < 35 kg; 20 mg > 35 kg mc)	2 dawki: w dniu Tx i "4" dobie po TxW		nie
bepośrednio	Prograf (takrolimus)	0,075 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,15 mg/kg mc	dostosować dawkę po 3 mies. do stęż na czczo 8-10 ng/ml, po 6 mies. do stęż na czczo 6-8 ng/ml a po 12 mies stęż na czczo 4-6 ng/ml)
bepośrednio	CellCept (mykofenolan mofetilu)	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc	20 mg/kg mc
bepośrednio	SoluMedrol	> 30 kg mc: < 30 kg mc	1d: 4 x 50 mg; 2d: 4x30 mg; 3d: 4x10 mg; 4d: 2x10 mg 5d: 1x10 mg; 6d: 1x7,5 mg 7d: 1x5mg 1d: 4 x 25 mg; 2d: 4x15 mg; 3d: 4x5 mg; 4d: 2x5 mg 5d: 1x5 mg; 6d: 1x3 mg 7d: 1x2mg	od 8 d Encorton (prednison) 0,1-0,2 mg/kg mc; ewentualnie odstawić sterydy po 1-3 miesiącach	po 3 mies. dawka podtrzymująca prednisonu 0,1-0,2 mg/kg mc/d lub co 2 dni wg indywidualnych wskazań

Immunosupresja po TxW + TxN

	LEK	DAWKĄ (pojedyncza)	UWAGI	DAWKĄ (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
śródooperacyjnie:	SoluMedrol	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfużą przeszczepu		nie
po operacji:					
bepośrednio	Simulect (basiliximab)	(5 mg < 15 kg; 10 mg < 35 kg; 20 mg > 35 kg mc)	2 dawki: w dniu Tx i "4" dobie po TxW		
bepośrednio	Prograf (takrolimus)	0,075 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,15 mg/kg mc	dostosować dawkę po 3 mies. od TxW do stęż na czczo 8-10 ng/ml; po 6 mies stęż na czczo 6-8 ng/ml; po 12 mies. stęż na czczo 4-6 ng/ml)
bepośrednio	CellCept (mykofenolan mofetilu)	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc	20 mg/kg/mc

Leczenie epizodu ostrego odrzucania po TxW

		zakończyć po 3 dniach jeśli pełna poprawa biochemiczna	
SoluMedrol	10 mg/kg mc	kontynuować prze kolejne 3 dni jeśli cechy kliniczne ustępującego AR ale niepełna normalizacja biochemiczna	
		recycling po zakończeniu leczenia pulsami jeśli w kontrolnej biopsji śladowe odrzucanie lub minimalnie podwyższone transpaminazy)	
Prograf (takrolimus)	zwiększyć dawkę o 25%	podwyższyć dotychczasowe stężenie takrolimusu na czczo o 25%	redukować stężenie do podtrzymującego po 2-3 mies. od epizodu odrzucania
Rituximab, ATG lub dodać sirolimus	w przypadku sterydoopornego odrzucania	indywidualnie	redukować stężenie takrolimusu do podtrzymującego po 4-6 mies. od epizodu odrzucania sterydoopornego

Immunosupresja po TxW + TxJ lub TxJ

	LEK	DAWKĄ (pojedyncza)	UWAGI	DAWKĄ (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
zaraz po rozpoczęciu operacji, przed reperfużą)	Thymoglobulina (Fresenius) u dzieci < 10 rż	5mg/kg mc iv	wlew przez 6 godzin; u dzieci < 20 kg podać połowę dawki przed reperfużą i drugą połowę po zakończeniu operacji	przed podaniem premedykacja: pyralgin iv, zantac iv	nie
	Campath (alemtuzumab) u dzieci > 10 rż	0,4-0,5 mg/kg mc (max 30 mg)	wlew iv przez 2-3 godziny;	jednorazowo przed reperfużą	nie
śródooperacyjnie:	SoluMedrol	20 mg/kg mc	10 minut przed reperfużą przeszczepu		
po operacji:					
bepośrednio	Prograf (takrolimus)	0,1 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,2 mg/kg mc	monoterapia: po 3 mies. po Tx dostosować dawkę do stęż na czczo 6-10 ng/ml;
			w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 10-15 ng/ml		
bepośrednio	plazmafereza	powtórzyć 4-6 razy	jako leczenie wspomagające		w przypadku stwierdzenia DSA (donor specific antibodies) lub (+)X-M
	immunoglobuliny iv	5 dawek 0,4-0,5 g/kg mc co 2 dni	jako leczenie wspomagające		w przypadku stwierdzenia DSA (donor specific antibodies) lub (+)X-M
po epizodzie odrzucania	CellCept (mykofenolan mofetilu)	10 mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20 mg/kg/mc	odstawić jeśli nie będzie odrzucenia przez 6 miesięcy
	SoluMedrol/Encorton	recycling po zakończeniu leczenia pulsami	po recyclingu: 0,5 mg/kg mc		redukować w czasie następnych 3 miesięcy do odstawienia

Leczenie epizodu ostrego odrzucania po TxJ

SoluMedrol	20 mg/kg mc	zakończyć po 3 dniach jeśli w biopsji bez AR	
		kontynuować przez kolejne 3 dni jeśli cechy ustępującego AR w biopsji	
Thymoglobulina	1-1,5 mg/kg mc przez 7 dni	w przypadku braku reakcji na 3 dniowe leczenie SM (w biopsji nadal ciężkie AR)	
plazmafereza	powtórzyć 4-6 razy	jako leczenie wspomagające	zawsze w przypadku stwierdzenia DSA (donor specific antibodies)
immunoglobuliny iv	5 dawek 0,4-0,5 g/kg mc co 2 dni	jako leczenie wspomagające	zawsze w przypadku stwierdzenia DSA (donor specific antibodies)
usunięcie przeszczepu	brak odpowiedzi na leczenie AR, zakażenie zagrażające życiu biorcy, rozwój CHR		

16. Casas-Melley A.T., Falkenstein K.P., Flynn L.M., Ziegler V.L., Dunn S.P.: Improvement in renal function and rejection control in pediatric liver transplant recipients with the introduction of sirolimus. *Pediatr Transplant.* 2004, Aug., 8(4), 362–366.
17. Ganschow R., Schulz T., Meyer T., Broering D.C., Burdelski M.: Low-dose immunosuppression reduces the incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in Pediatric liver graft recipients. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004, Feb., 38(2), 198–203.
18. Jimenez-Rivera C., Avitzur Y., Fecteau A.H., Jones N., Grant D., Ng V.L.: Sirolimus for pediatric liver transplant recipients with post-transplant lymphoproliferative disease and hepatoblastoma. *Pediatr Transpl.* 2004, Jun., 8(3), 243–248.
19. Takatsuki M., Uemoto S., Inomata Y., Egawa H., Kiuchi T., Fujita S., Hayashi M., Kanematsu T., Tanaka K.: Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001, Aug. 15, 72(3), 449–454.
20. Tyden G et al: Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation.* 76(4): 730–731, August 27, 2003.

Piśmiennictwo

1. Zajicek A., Esquivel C., Millan M., Cox K., Berquist R., Berquist W.: Thirteen years. experience in pediatric liver transplantation: differences between tacrolimus and cyclosporine. *Transplant Proc.* 2002 Aug., 34(5), 1976–1978.
2. McDiarmid S.V.: Management of the pediatric liver transplant patient. *Liver Transpl.* 2001, Nov., 7 (11 Suppl. 1), S77–86.
3. Jain A., Mazariegos G., Kashyap R., Green M., Gronsky C., Starzl T.E., Fung L., Reyes J.: Comparative long-term evaluation of tacrolimus and cyclosporine in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2000, Aug., 27, 70(4), 617–625.
4. Mazariegos G.V.: Withdrawal of immunosuppression in liver transplantation: lessons learned from PTLD. *Pediatr Transplant.* 2004 Jun., 8(3), 210–213.
5. Jain A., Mazariegos G., Pokharna R., Parizshkaya M., Kashyap R., Kosmach-Park B., Smith A., Fung J.J., Reyes J.: The absence of chronic rejection in pediatric primary liver transplant patients who are maintained on tacrolimus-based immunosuppression: a long-term analysis. *Transplantation* 2003, Apr. 15, 75(7), 1020–1025.
6. Kalicinski P., Szymczak M., Smirska E., Pawlowska J., Teisseyre M., Kaminski A., Broniszczak D., Lembas A., Klimaszewski J.: Longitudinal study of renal function in pediatric liver transplant recipients. *Ann Transplant.* 2005, 10(2), 53–58.
7. Ganschow R., Grabhorn E., Schulz A., Von Hugo A., Rogiers X., Burdelski M.: Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005, Dec., 9(6), 741–745.
8. Heffron T.G., Pillen T., Smallwood G.A., Welch D., Pakley B., Romero R.: Pediatric liver transplantation with daclizumab induction. *Transplantation* 2003, Jun. 27, 75(12), 2040–2043.
9. Reding R., Gras J., Sokal E., Otte J.B., Davies H.F.: Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet* 2003, Dec. 20, 362(9401), 2068–2070.
10. Autoimmune hepatitis in transplanted liver. 2004 Dec; 36(10): 3077–3082.
11. Margarit C., Bilbao I., Castells L., Lopez I., Pou L., Allende E., Escartin A.: A prospective randomized trial comparing tacrolimus and steroids with tacrolimus monotherapy in liver transplantation: the impact on recurrence of hepatitis C. *Transplant. Int.* 2005, Dec., 18(12), 1336–1345.
12. Mazariegos G.V., Salzedas A.A., Jain A., Reyes J.: Conversion from cyclosporin to tacrolimus in paediatric liver transplant recipients. *Pediatr Drugs.* 2001, 3(9), 661–672.
13. Sindhi R., Webber S., Venkataramanan R., McGhee W., Phillips S., Smoth A., Baird C., Iurlano K., Mazariegos G., Cooperstone B., Holt D.W., Zeevi A., Fung J.J., Reyes J.: Sirolimus for rescue and primary immunosuppression in transplanted children receiving tacrolimus. *Transplantation* 2001, Sep. 15, 72(5), 851–855.
14. Markiewicz M., Kalicinski P., Teisseyre J., Ismail H., Kaminski A., Teisseyre M.: Rapamycin in children after liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2003, Sep., 35(6), 2284–2286.
15. Iglesias J., Ortega J., Lopez J.A., Sanchez L., Allende E., Asensio M., Margarit C.: Rapamycin-based rescue therapy after chronic rejection in a pediatric liver transplant patient. *Transpl. Int.* 2003, Oct., 16(10), 765–767.

6. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepianiu nerki i trzustki

Tadeusz Grochowicki, Jacek Szmidt

W Polsce wykonuje się głównie jednoczesne przeszczepienie trzustki i nerki. Istnieją jedynie kazuistyczne przypadki przeszczepienia trzustki po transplantacji nerki i samej trzustki. Z tego powodu skoncentrowano się głównie na leczeniu immunosupresyjnym po jednoczesnym przeszczepieniu trzustki i nerki.

Leczenie indukcyjne przeciwciałami

Wykazano, że czynność przeszczepu trzustki jest lepsza w przypadku leczenia indukcyjnego z użyciem przeciwciał niż bez zastosowania tego rodzaju postępowania, dlatego też 88% biorców trzustki otrzymywało leczenie indukcyjne, co stanowi bardzo wysoki odsetek w porównaniu z biorcami innych narządów unaczynionych^(1, 2).

W leczeniu indukcyjnym po przeszczepieniu trzustki najczęściej stosowane są przeciwciała poliklonalne – głównie królicza globulina antytymocytarna (rATG)⁽³⁾.

Od 2003 roku uznanie zyskuje niezwykle silnie działające przeciwciało monoklonalne – alemtuzumab (Campath). W 2004 roku w USA u biorców po jednoczesnym przeszczepieniu trzustki i nerki alemtuzumab był stosowany częściej niż inne przeciwciała monoklonalne⁽⁴⁾.

Randomizowane jednośrodkowe badanie porównujące Campath z rATG wykazało, że czynność odległa przeszczepów jak i powikłania infekcyjne były porównywalne w obu grupach, natomiast obserwowano mniejszą, ale nie znamienne, częstość ostrego odrzucania u biorców otrzymujących alemtuzumab (13,6% vs 27,7%)⁽⁵⁾. Kaufman w retrospektywnym badaniu porównującym te dwa rodzaje indukcji zauważył mniejszą częstość występowania infekcji cytomegalowirusem u biorców leczonych alemtuzumabem w porównaniu z biorcami otrzymującymi rATG⁽⁶⁾. Inni autorzy potwierdzają, że leczenie indukcyjne zarówno rATG jak i alemtuzumabem daje doskonałe wyniki przeżycia biorców jak i czynności przeszczepów. Podkreśla się, że alemtuzumab jest tańszy i łatwiejszy w użyciu klinicznym niż rATG⁽⁷⁾.

Od czasu wprowadzenia humanizowanych przeciwciał mysich skierowanych przeciw receptorowi IL-2, basiliximabu (Simulect) oraz daclizumabu (Zenapax), rozpoczęto ich wykorzystywanie w leczeniu indukcyjnym po transplantacji trzustki. Basiliximab jest częściej wykorzystywany po jednoczesnym przeszczepieniu

pieniu trzustki i nerki, natomiast daclizumab po transplantacji samej trzustki⁽⁴⁾. Becker porównał wyniki jednoczesnej transplantacji trzustki i nerki biorców otrzymujących leczenie indukcyjne przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi IL-2 (daclizumab lub basiliximab) z biorcami, którzy nie otrzymali leczenia indukcyjnego. Immunosupresja w obu grupach oparta była na takrolimusie, MMF i sterydach. Nie wykazano znamiennej różnicy w przeżyciu pacjentów, czynności przeszczepów oraz częstości występowania ostrego odrzucania. Zaobserwowano, że względne ryzyko zgonu z powodu zakażenia było dwukrotnie wyższe u biorców otrzymujących leczenie indukcyjne⁽⁸⁾. Stratta w wielośrodkowym, randomizowanym, prospektywnym badaniu porównał wyniki transplantacji w trzech grupach biorców trzustki i nerki: nie otrzymujących leczenia indukcyjnego, otrzymujących daclizumab w dawce 2 mg/kg w dobie 0 i 14 oraz otrzymujących 1 mg/kg w dobie 0, 14, 28, 42. Stwierdził, że dawka daclizumabu 2 mg/kg nie tylko zmniejsza częstość występowania ostrego odrzucania, ale także opóźnia czas wystąpienia pierwszego epizodu ostrego odrzucania. Jednakże autor nie stwierdził znamiennej różnicy w przeżyciu biorców i czynności przeszczepów pomiędzy badanymi grupami po trzech latach obserwacji⁽⁹⁾. Sollinger i wsp. przedstawili retrospektywną analizę wyników przeszczepienia nerki i trzustki u 331 pacjentów. 226 z nich otrzymało dwie dawki basiliximabu, a pozostałych 105 dwie dawki alemtuzumabu. Wszyscy chorzy mieli trójlejkową immunosupresję: takrolimus (stężenie 6–10 ng/dL), MMF (2 g/dobę) i sterydy (których dawkę szybko zmniejszano). Dwuletnie przeżycie chorych i obu narządów było nieco lepsze (ale nie znamienne) u pacjentów, którzy otrzymali alemtuzumab, częstość odrzucania była również niższa w tej pierwszej grupie, natomiast ryzyko choroby CMV było mniejsze po leczeniu basiliximabem⁽¹⁰⁾. Pascual zaobserwował, że leczenie indukcyjne alemtuzumabem skuteczniej zapobiegało ostremu odrzucaniu komórkowemu nerki u biorców przeszczepu nerki i trzustki niż stosowanie basiliximabu, jednakże nie stwierdził różnicy w zapobieganiu ostremu odrzucaniu związanemu z przeciwciałami⁽¹¹⁾. Ostatnie doniesienia wskazują, że indukcja basiliximabem w porównaniu z ATG znamienne rzadziej zapobiega wystąpieniu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji⁽¹²⁾. Monoklonalne przeciwciało OKT3 nie jest już wykorzystywane do indukcji ze względu na szereg działań niepożądanych.

Immunosupresyjne leczenie podtrzymujące po transplantacji trzustki i nerki

Inhibitory kalcyneuryny

Podstawowym lekiem immunosupresyjnym po przeszczepieniu trzustki z grupy inhibitorów kalcyneuryny pozostaje takrolimus^(3, 4). Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) (2 x 1 g/dobę) u 65% biorców⁽²⁾. Rzadziej takrolimus łączony jest z rapamycyną.

Podjęto próby stosowania takrolimusu w monoterapii po leczeniu indukcyjnym rATG lub alemtuzumabem^(13, 14, 15). Po leczeniu indukcyjnym alemtuzumabem Thai uzyskał podobne wyniki w grupie biorców otrzymujących tylko takrolimus w porównaniu z grupą leczoną małymi dawkami takrolimusu (stężenie 6–8 ng/ml) i MMF⁽¹⁶⁾. Podjęte są badania co do skuteczności preparatów takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu podawanym w dawce raz na dobę (preparaty: Advagraf, Graceptor). W badaniu Schenkera podano Advagraf od pierwszej doby po transplantacji trzustki w początkowej dawce 0,15 mg/kg m.c. Między 7 a 21 dobą aby utrzymać odpowiedni poziom leku we krwi konieczne było zwiększenie dawki tego preparatu nawet do 0,2 – 0,25 mg/kg m.c. W tym okresie oprócz trudności w utrzymaniu odpowiedniego stężenia leku we krwi zaobserwowano zwiększoną częstość odrzucania trzustki. Trudności w utrzymaniu odpowiedniego poziomu takrolimusu we krwi autorzy tłumaczyli gastroplegią spowodowaną neuropatią cukrzycową⁽¹⁷⁾. Autorzy z Uniwersytetu w Osace leczyli biorców trzustki Prografem dwa razy dziennie przez 14 dni po transplantacji, a następnie w 15 dobie podawali preparat przedłużonym uwalnianiu (Graceptor). Badane dwie postacie takrolimusu nie różniły się parametrami farmakokinetycznymi, co więcej gastroplegia u biorców nie wpływała na badane parametry farmakokinetyczne⁽¹⁸⁾.

Należy wspomnieć o próbach ustalenia protokołów immunosupresji po transplantacji trzustki bez inhibitorów kalcyneuryny. Knight i wsp. stosował rATG, rapamycynę (przez 3 miesiące poziom 10–15 ng/ml, a potem 8–10 ng/ml), steroidy oraz cyklosporynę. W wyselekcjonowanej grupie biorców (niskie PRA < 30%) steroidy zaprzestawano stosować w 5. dobie, a w 6. miesiącu po transplantacji zamieniano cyklosporynę na MMF. Autorzy uważają, że leczenie indukcyjne rATG z rapamycyną i MMF jako leczeniem podtrzymującym pozwala nie tylko na eliminację steroidów, ale także zmniejszenie dawki lub całkowitą eliminację cyklosporyny⁽¹⁹⁾. Kauffman stosując indukcję alemtuzumabem (dwie dawki po 30 mg iv) porównał dwa protokoły leczenia podtrzymującego: trzy dawki steroidów/sirolimus (8–10 ng/ml)/MMF (2 g/dobę) oraz brak steroidów/takrolimus/sirolimus. Autorzy sformułowali wnioski, że jest możliwa rezygnacja z inhibitorów kalcyneuryny oraz eliminacja lub brak podawania steroidów u większości biorców trzustki i nerki, jednakże jest to związane ze znamienym zwiększeniem częstości ostrego odrzucania, a co za tym idzie koniecznością wprowadzenia u 30% chorych inhibitorów kalcyneuryny. W grupie bez inhibitorów kalcyneuryny widoczna była lepsza czynność nerki przeszczepionej, natomiast sirolimus zwiększał częstość występowania przepuklin pooperacyjnych^(20, 21).

Leki antyproliferacyjne

Podstawowym lekiem antyproliferacyjnym w przeszczepieniu trzustki jest mykofenolan mofetylu (MMF)⁽³⁾. Badania kontrolowane porównujące stosowanie azatiopryny i MMF wykazały statystycznie znamiennej różnicę przeżycia przeszczepionym na korzyść tego drugiego leku. Po roku 2001 azatioprynę stosowano u mniej niż 3% biorców trzustki⁽⁴⁾.

W niektórych protokołach immunosupresyjnych MMF próbuje się zastąpić rapamycyną. Porównanie skuteczności rapamycyny z mykofenolanem mofetylu w immunosupresji opartej na takrolimusie było celem badania Euro SPK 002. Wykazano, że roczne przeżycie chorych oraz roczna czynność przeszczepu nerki i trzustki były odpowiednio: 97%, 95% i 86% u biorców otrzymujących MMF i takrolimus oraz: 96%, 94% i 76% u pacjentów otrzymujących rapamycynę i takrolimus. Autorzy zaobserwowali w grupie przyjmującej takrolimus i MMF lepszą czynność przeszczepionej nerki, rzadsze występowanie hiperlipidemii oraz mniej powikłań związanych z gojeniem się rany pooperacyjnej w porównaniu z grupą leczonych rapamycyną. Pomimo że częstość ostrego odrzucania była podobna w obu grupach (37% vs 40%), to odrzucanie przeszczepu miało cięższy przebieg w grupie leczonej MMF i takrolimusem^(22, 23). W retrospektywnym badaniu porównującym leczenie podtrzymujące takrolimus/MMF i takrolimus/rapamycyna po leczeniu indukcyjnym rATG nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ostrego odrzucania, zakażeń, nowotworów i chorób sercowo-naczyniowych⁽²⁴⁾.

Steroidy

Z powodu działania diabetogennego steroidów stały się one jednym z głównych celów modyfikacji protokołów immunosupresji po transplantacji trzustki. Stosuje się dwa podejścia do tego problemu. Pierwsze polega na stopniowym zmniejszaniu dawek, aż do całkowitego zaniechania ich podawania (*withdrawal*). Jest to możliwe u 66% biorców trzustki leczonych takrolimusem i 73% leczonych cyklosporyną⁽²⁵⁾. W naszym własnym doświadczeniu całkowite zaprzestanie podawania steroidów u biorców po jednoczesnym przeszczepieniu trzustki i nerki było możliwe średnio po 6 miesiącach od transplantacji⁽²⁶⁾. Drugie podejście polega na całkowitej rezygnacji z podawania steroidów lub szybkiej ich eliminacji, niezależnie od czynności przeszczepu (*avoidance*). Brak stosowania steroidów jest częstszy u biorców leczonych globuliną antytymocytarną lub alemtuzumabem niż u tych, którzy otrzymywali przeciwciała anti-CD-25 lub w ogóle nie mieli indukcji^(27, 28, 29).

W pracy Aouna pomimo wczesnej, bo w 4. dobie po transplantacji, rezygnacji z podawania steroidów, 33% biorców powróciło do leczenia steroidami w ciągu 6 miesięcy⁽³⁰⁾.

Leczenie w przypadku odrzucania przeszczepionej trzustki

Na leczenie odrzucania miało wpływ opracowanie w 2008 roku jednolitej klasyfikacji zmian histologicznych przeszczepionej trzustki^(31, 32). Wprowadzenie do podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego takrolimusu z mykofenolanem mofetylu zaowocowało spadkiem częstości ostrego

odrzucania trzustki. Gdy dochodziło jednak do ostrego odrzucania, u 70% biorców trzustki i nerki stosowano steroidy. Jednakże u biorców trzustki częściej niż u biorców innych narządów stosowano w ostrym odrzucaniu przeciwciała. Głównie była to królicza globulina antytymocytarna lub rzadziej OKT3 (przed rokiem 2000). Dziesięć procent biorców z ostrym odrzucaniem trzustki leczono monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi IL-2. Lekiem stosowanym w terapii odrzucania trzustki jest alemtuzumab, szczególnie skuteczny w przypadku przeszczepienia samej trzustki.

Odrzucanie przeszczepu zależne od przeciwciał (obecność przeciwciał przeciwko dawcy oraz istnienie złożeń C4d w przeszczepionej trzustce) znamienne zwiększa prawdopodobieństwo utraty przeszczepu⁽³³⁾. Postępowanie w tym rodzaju odrzucania, podobnie jak przy transplantacji nerek, polegało na plazmaferezie lub/i podaniu rituximabu, rATG, steroidów, immunoglobulin IgG. Są wstępne doniesienia o zastosowaniu inhibitora proteasomów – Bortezomibu⁽³⁴⁾.

Podjęmowane są pierwsze próby optymalizacji leczenia immunosupresyjnego po transplantacji trzustki za pomocą określenia stężenia ATP w pobudzonych limfocytach biorcy (Cylex ImmunoKnow assay). Przy stabilnej czynności przeszczepu trzustki poziomy ATP wahały się od 100 do 350 ng/ml⁽³⁵⁾.

Piśmiennictwo

1. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for US and non-US cases as reported to the United network for Organ Sharing(UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry. *Clin Transplant* 2005, 19 (4), 433–55.
2. Andreoni KA, Brayman KL, Giuidinger MK i wsp. Kidney and pancreas transplantation in US 1996–2006. *Am J Transplant* 2007, 7, 1359 – 1375
3. Gruessner A C, Sutherland D E R. and. Gruessner RWG: Pancreas transplantation in the United States: a review. *Current Opinion in Organ Transplantation* 2010, 15, 93–101).
4. OPTN/SRTR 2009 Annual Report (<http://www.ustransplant.org>)
5. Farney A, Rogers J, Ashcraft E i wsp. Alemtuzumab versus rabbit antithymocyte globulin induction in kidney and pancreas transplantation: a prospective randomized study. *Am J Transplant* 2007, 7 (suppl 2), 233.
6. Kauffman DK, Leventhal JR, Gallon LG i wsp. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation comparison with rabbit antithymocyte globulin induction: long term results. *Am J Transplant* 2006, 6, 331 – 339.
7. Reddy KS, Moss A, Heilman R, Mazur M Simultaneous kidney pancreas transplantation Rusing rapie steroid taper with protocol biopsies: comparison of rATG versus alemtuzumab. *Am J Transplant* 2008, 8 (suppl 2) 553.
8. Becker LE, Nogueira VA, Abensur MP i wsp. No induction versus anti-IL-2 induction therapy In simultaneous kidney pancreas transplantation: A comparative analysis. *Transplant Proc* 2006, 38, 1933–1936
9. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A i wsp. A prospective, randomized, multicenter trial of daclizumab induction In simultaneous kidney-pancreas transplantation: risk factors for rejection and adverse long-term outcomes at 3 years. *Am J Transplant* 2006, 6(WCT Suppl), 105).
10. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, I wsp. Campath vs basiliximab after simultaneous pancreas-kidney transplantation in 331 patients. Program and abstracts of the World Transplant Congress 2006; July 22–27, 2006; Boston, Massachusetts. Abstract 110.
11. Pascual J, Pirsch JD, Odorico JS, et al. Alemtuzumab induction and antibody-mediated kidney rejection after simultaneous pancreaskidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 125 - 132.

12. Bazerbachi F. Thymoglobulin vs Basiliximab as induction therapy for combined kidney-pancreas transplantation – impact on graft rejection, function and infectious complications. *Streszczenia XXIII International Congress of the Transplantation Society*, 2010, 062.01.
13. Thai NL, Khan A, Tom K i wsp. Alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy in pancreas transplantation: one- and two-year outcomes. *Transplantation* 2006, 82, 1621 – 1624 12.
14. Starzl TE, Murase N, Abu-Almagd K i wsp. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. *Lancet* 2003, 361, 1502
15. Hakim N, McLean A, Palmer A i wsp. Campath induction and tacrolimus monotherapy in simultaneous kidney and pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2008, 8 (suppl. 2) 553
16. Thai NL, Khan A, Basu A i wsp. Campath-1H induction in pancreas transplantation: FK monotherapy and FK/MMF. *Am J Transplant* 2006, 6 (WTC suppl), 103 -104.
17. Schenker P, Klein T, Krüger B i wsp. Modified release tacrolimus in de novo immunosuppression after simultaneous pancreas-kidney transplantation--a first single-center experience. *Transplant Proc* 2009, 41(6), 2573-5.
18. Tanemura M i wsp: Evaluation of clinical safety of conversion of stable pancreas transplant recipients with severe diabetic gastroparesis from a twice-daily prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based Sterszczenie XXIII International Congress of the Transplantation Society, 2010, P45.02.
19. Knight RJ, Kerman RH, Zela S i wsp. Pancreas transplantation utilizing tymoglobulin, sirolimus and cyclosporine. *Transplantation* 2006, 81, 1101 – 1105
20. Kauffman DB, Leventhal JR, Parker MA i wsp. Calcineurin inhibitor-free/rapid steroid elimination immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006, 6 (WTC suppl), 104
21. Kaufman DB, Toledo A, Leventhal JR i wsp. Effect of donor risk index on outcomes of simultaneous pancreas kidney transplantation using calcineurin inhibitor – free/prednisone-free immunosuppression. *Am J Transplant* 2008, 8 (suppl 2), 554
22. Margreiter R, Falaise J, Pratschke J i wsp. Sirolimus versus mycophenolate mofetil in tacrolimus – based primary simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation: 6-month results of a multicenter trial. *Am J Transplant* 2006, 6 (WTC suppl), 105
23. Ziąja J Selected aspects of pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia Praktyczna* 2007, 8, 359
24. Gallon LG, Winowo J, Chabra D i wsp Long term transplant function in recipients of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 2007, 83, 1324–1329
25. Euro SPK Study Group *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20 (suppl 2), ii40 – ii47.
26. Grochowicki T i wsp. A retrospective study of steroid elimination in simultaneous pancreas and preemptive kidney transplant (spre-ktx) recipients. *Ann Transplantation* 2006, 11, 41 – 43.
27. Kaufman DB i wsp. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2002, 7, 169–177.
28. Kaufman DB i wsp. Technical and immunologic progress in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Surgery* 2002, 132, 545–554
29. Muthusamy AS, Vaidya AC, Sinha S, et al. Alemtuzumab induction and steroid-free maintenance immunosuppression in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8:2126–2131.
30. Aoun M, Eschewege P, Hamoudi Y i wsp. Very early steroid withdrawal In simultaneous pancreas-kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 899 – 905
31. Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ i wsp. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: Working proposal by a multidisciplinary international consensus panel. *Am J Transplant* 2008, 8, 1237
32. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A Pancreas Allograft Rejection: Analysis of Concurrent Renal Allograft Biopsies and Posttherapy Follow-Up Biopsies. *Transplantation* 2010, 90, 75–84
33. De Korta H, Munivenkatappa R. B, Bergerb S P i wsp. Pancreas Allograft Biopsies with Positive C4d Staining and Anti-Donor Antibodies Related to Worse Outcome for Patients. *Am J Transplant* 2010, 10, 1669–1676
34. Govil A, Walsh R, Tevar A i wsp. Antibody mediated rejection in pancreas allograft recipients: experience with – Bortezomib based therapy. *Streszczenie XXIII International Congress of the Transplantation Society*, 2010, 062.7.
35. Thai NL, Blisard D, Tom K i wsp. Pancreas transplantation dunder alemtuzumab (Campath-1 H) and tacrolimus: correlation between low T-cell response and infection. *Transplantation* 2006, 82, 1649 – 1652

7. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca

**Michał Zakliczyński, Piotr Przybyłowski,
Małgorzata Sobieszczańska-Matek, Marian Zembala**

1. Leczenia immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W okresie okołoperacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukację przeciwciałami⁽¹⁾, wynika to jednak raczej z doświadczenia poszczególnych ośrodków transplantacyjnych, niż z indywidualnych wskazań do ich podania u wybranych pacjentów. Ponieważ istnieje ograniczona liczba prospektywnych badań randomizowanych, niekiedy trudno jest obiektywnie określić korzyści płynące z zastosowania poszczególnych leków. Za główne przyczyny braku takich badań przyjmuje się ograniczoną liczbę ośrodków prowadzących transplantacje serca oraz małą liczbę przeszczepów wykonywanych rocznie w tych ośrodkach⁽²⁾. Największe rejestry chorych po transplantacji serca nie wykazują by jakiegokolwiek schemat leczenia immunosupresyjnego wydłużał przeżycie, jednak przewaga taka jest ewidentna w przypadku pacjentów u których nie stwierdzono epizodu istotnego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji⁽³⁾.
2. Inhibitory kalcyneuryny, zarówno cyklosporyna jak i takrolimus, mogą być stosowane w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego, natomiast nie należy ich łączyć ze sobą. Nie wykazano przewagi żadnego z tych leków w zakresie poprawy przeżycia pacjentów. Natomiast u pacjentów, którzy otrzymali takrolimus odnotowuje się mniej epizodów ostrego odrzucania.^(4,5) Również porównanie skuteczności dwóch najczęściej stosowanych obecnie schematów immunosupresji po transplantacji serca – cyklosporyny-A z mykofenolanem mofetylu i takrolimusu z mykofenolanem mofetylu – wykazuje przewagę takrolimusu, polegającą na zmniejszeniu częstości występowania ostrego odrzucania, przy porównywalnym profilu działań ubocznych⁽⁶⁾.
3. Zastosowanie cyklosporyny i takrolimusu w pierwotnym schemacie immunosupresji jest związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Po podaniu cyklosporyny może wystąpić upośledzenie funkcji nerek,

nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia. Natomiast podanie takrolimusu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy *de novo*.⁽⁵⁾ Zatem o podaniu cyklosporyny lub takrolimusu w pierwotnym schemacie immunosupresji powinny decydować nie tylko względy ekonomiczne. Decyzja o zastosowaniu jednego z tych leków powinna być podjęta dla każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści zastosowania danego leku wobec ryzyka działań niepożądanych.

4. Podstawowym wskazaniem do zastąpienia cyklosporyny takrolimusem są nawracające epizody ostrej reakcji odrzucania przeszczepu serca. Wykazano, że zamiana cyklosporyny na takrolimus wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem odsetka ostrej reakcji odrzucania, ale również z poprawą parametrów gospodarki lipidowej.⁽⁷⁾ Ponadto wystąpienie nasilonych działań niepożądanych po zastosowaniu cyklosporyny (wysokie nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, hipercholesterolemia, neurotoksyczność, przerost dziąseł, hirsutyzm) może być wskazaniem do zamiany cyklosporyny na takrolimus. Natomiast takrolimus ma silniejsze działanie diabetogenne i może powodować u niektórych chorych łysienie. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych po takrolimuse można go zastąpić cyklosporyną.
5. Postać farmaceutyczna takrolimusu do podawania raz na dobę zgodnie z opisem rejestracyjnym może być stosowana u pacjentów, u których stosowanie dotychczasowej formy takrolimusu podawanego co 12 godzin nie przynosi zadowalającego efektu. Do chwili obecnej brak jest opublikowanych doniesień klinicznych porównujących skuteczność obu postaci takrolimusu, wydaje się jednak że szczególną korzyść z wprowadzenia formuły do stosowania raz na dobę odniosą pacjenci, którym problemy stwarza konieczność wielokrotnego przyjmowania leków w ciągu doby⁽⁸⁾.
6. Inhibitory kalcyneuryny powinny być podawane pod kontrolą ich stężenia minimalnego (przed podaniem kolejnej dawki) w krwi pełnej. Generalną zasadą jest, że utrzymywanie wyższego stężenia inhibitorów kalcyneuryny w pierwszym roku po transplantacji, a niższego w okresie późniejszym oraz w zależności od zastosowanych jednocześnie innych leków immunosupresyjnych. Dawkowanie cyklosporyny-A może być ustalane na podstawie 12-godzinnego profilu farmakokinetycznego (AUC), jednak najczęściej wykorzystuje się do tego celu oznaczenia minimalnych stężeń leku (C_0).⁽⁹⁾ Zakres stężeń terapeutycznych C_0 dla cyklosporyny-A uzyskiwanych we krwi pełnej mieści się w przedziale 100–400 ng/ml. Pomimo stwierdzonej lepszej korelacji AUC ze stężeniem cyklosporyny-A oznaczanym we krwi pełnej 2 godziny po podaniu leku (C_2) niż ze stężeniem minimalnym (C_0), w chwili obecnej rutynowe zastępowanie oznaczeń C_0 oznaczeniami C_2 nie jest zalecane.^(10,11,12) W praktyce klinicznej ozna-

czane w pełnej krwi minimalne poziomy takrolimusu powinny mieścić się w przedziale 10–20 ng/ml bezpośrednio w okresie pooperacyjnym, a następnie można je zmniejszyć do 5–15 ng/ml. Zalecenia dotyczące monitorowania stężeń inhibitorów kalcyneuryny odnoszą się do sytuacji, kiedy nie są one stosowane łącznie z inhibitorami sygnału proliferacji (inaczej inhibitorami białka mTOR) – do chwili obecnej nie ustalono jakie powinny być stężenia docelowe cyklosporyny-A i takrolimusu przy połączeniu z ewerolimusem lub sirolimusem, ale zakłada się że powinny być one niższe od zalecanych w innych przypadkach⁽¹²⁾.

7. Do leków hamujących proliferację limfocytów należy mykofenolan mofetylu i azatiopryna. W porównaniu do azatiopryny, zastosowanie mykofenolanu mofetylu (w kombinacji z cyklosporyną i glikokortykosteroidem) u pacjentów po przeszczepie serca powoduje zwiększenie odsetka chorych żyjących w pierwszym roku po transplantacji serca oraz zmniejszenie liczby epizodów ostrego odrzucania⁽¹³⁾. Podobny efekt (zmniejszenie odsetka epizodów odrzucania) można uzyskać zamieniając azatioprynę na mykofenolan mofetylu.⁽¹⁴⁾ Ponadto, azatiopryna ma działanie mielo- i hepatotoksyczne zwłaszcza w przypadku jednoczesowego zastosowania allopurinolu. W rezultacie, zalecanym lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania powinien być mykofenolan mofetylu.
8. Mykofenolan sodu nie jest w chwili obecnej zarejestrowany do stosowania u pacjentów po transplantacji serca, ale wstępne wyniki badań na tej grupie chorych wskazują, że jego skuteczność jest porównywalna z mykofenolanem mofetylu^(15,16).
9. Zalecane dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po transplantacji serca to 2,0–3,0 gramów na dobę. Rutynowe oznaczanie stężenia w surowicy substancji czynnej – kwasu mykofenolowego – w celu ustalenia dawki mykofenolanu mofetylu nie jest zalecane, ale w sytuacji gdy zastosowanie typowej dawki leku nie przynosi oczekiwanego efektu klinicznego należy przyjąć, że stężenia poniżej 1,5 µg/ml są subterapeutyczne^(12,17). Należy pamiętać, że w przypadku zastosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem uzyskane stężenie kwasu mykofenolowego w surowicy może być wyższe, niż przy podawaniu tej samej dawki mykofenolanu mofetylu z cyklosporyną-A⁽¹⁸⁾.
10. Zamiana azatiopryny na mykofenolan mofetylu połączona ze zmniejszeniem dawkowania cyklosporyny jest zalecana u pacjentów, u których pod wpływem cyklosporyny rozwinęły się objawy niewydolności nerek. Prowadzi to do poprawy funkcji nerek przy zapewnieniu tym chorym optymalnej immunosupresji⁽¹⁹⁾.
11. Działania niepożądane po zastosowaniu mykofenolanu mofetylu to głównie podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, najczę-

ściej objawiające się biegunką oraz pogorszenie parametrów badania krwi, głównie u układzie białokrwinkowym. Należy pamiętać, że objawy toksyczności pojawiają się na ogół przy wartościach stężenia podstawowego zbliżonych do 4 µg/ml (EMIT)⁽²⁰⁾. W przypadku wystąpienia nasilonych działań niepożądanych zalecane jest zmniejszenie dawki leku (ewentualnie pod kontrolą stężenia kwasu mykofenolowego w surowicy). Jeżeli mimo to utrzymują się objawy ze strony przewodu pokarmowego mykofenolan należy odstawić, rozważając jego zastąpienie innym lekiem immunosupresyjnym.

12. Glikokortykosteroidy stosowane są w okresie okołopooperacyjnym – zwykle 1 gram bursztynianu metylprednizolonu w trakcie zabiegu i 3 x 125mg w ciągu pierwszych 24 godzin po zabiegu transplantacji serca – a następnie jako element schematu podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego. Dawki glikokortykosteroidów, w przeliczeniu na prednizon, wahają się od 1mg/kg/dobę do mniej niż 2,5mg/dobę.
13. Korzyści wynikające z wczesnego zmniejszenia dawki a następnie zaprzestania podawania steroidów (normalizacja ciśnienia tętniczego, normalizacja gospodarki lipidowej, utrzymanie masy kostnej, redukcja masy ciała, zmniejszenie odsetka powikłań infekcyjnych), muszą równoważyć ewentualne zwiększone ryzyko odrzucania przeszczepu⁽²¹⁾. U chorych, u których ryzyko wystąpienia reakcji ostrego odrzucania przeszczepionego serca jest niewielkie, można bezpiecznie zmniejszać dawkę glikokortykosteroidów. W większości przypadków glikokortykosteroidy można odstawić około 12-go miesiąca po transplantacji serca, a w przypadku populacji charakteryzującej się niskim ryzykiem odrzucania nawet po 3 miesiącach od zabiegu^(12,22).
14. Indukcja przeciwciałami u chorych po transplantacji serca wynika raczej ze strategii danego ośrodka transplantacyjnego niż z indywidualnych wskazań. Obecnie w indukcji stosuje się przede wszystkim króliczą immunoglobulinę antytymocytarną (RATG). Inhibitory interleukiny-2 (basiliximab, daclizumab – od roku 2009 niedostępny w Polsce i całej Unii Europejskiej), które jak dotąd nie zostały zarejestrowane do transplantacji serca, w praktyce klinicznej są również stosowane. Zastosowanie indukcji wiąże się ze zmniejszeniem odsetka epizodów ostrego odrzucania we wczesnym okresie pooperacyjnym^(23,24) i pozwala na opóźnienie momentu rozpoczęcia terapii inhibitorem kalcyneuryny u chorych z upośledzoną funkcją nerek^(25,26,27,28). Jednak zastosowanie terapii cytolitycznej u pacjentów, u których wcześniej profilaktycznie podano daclizumab wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zagrażającej życiu infekcji⁽²⁵⁾.
15. W przypadku wystąpienia ostrego odrzucania komórkowego przeszczepionego serca postępowaniem pierwszego rzutu jest terapia wysokimi

dawkami glikokortykosteroidów. Na ogół stosowany jest dożylnie bursztynian metylprednizolonu w dawce 1 gram/dobę przez 3 dni. Możliwe jest również zwiększenie dawki doustnego glikokortykosteroidu, np. prednizonu do 1mg/kg masy ciała. W przypadku braku reakcji na zastosowane leczenie pierwszego rzutu należy podać RATG w dawce 2,5 mg/kg.

16. Inhibitory sygnału proliferacji (nazywane również inhibitorami białka mTOR) – ewerolimus i sirolimus – stanowią alternatywę w stosunku do leku hamującego proliferację limfocytów lub inhibitora kalcineuryny. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie do cyklosporyny lub takrolimusu podaje się je w schemacie z mykofenolanem, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Konwersja taka jest dopuszczalna powyżej 6 miesięcy od transplantacji serca⁽¹²⁾. Ewerolimus jest zarejestrowany do stosowania u chorych po transplantacji serca (o ile jest stosowany łącznie z cyklosporyną-A), natomiast sirolimus do chwili obecnej jest stosowany poza opisem rejestracyjnym. Stężenia docelowe ewerolimusu i sirolimusu (C_0) we krwi pełnej to odpowiednio 3–8ng/ml i 4–12ng/ml, przy czym określono je tylko dla sytuacji, gdy podawane są łącznie z cyklosporyną-A.
17. Wystąpienia waskulopatii przeszczepionego serca jest jednym z poważniejszych powikłań potrasplantacyjnych. Pewne nadzieje wiąże się z zastosowaniem ewerolimusu i sirolimusu w zapobieganiu tym powikłaniom. Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że zastosowanie ewerolimusu w porównaniu do azatiopryny przy zachowaniu takiej samej towarzyszącej immunosupresji prowadzi do zmniejszenia odsetka waskulopatii⁽²⁹⁾. Z kolei sirolimus jest jedynym lekiem, który zastosowany u chorych ze stwierdzonymi w badaniu angiograficznym zmianami w tętnicach wieńcowych przeszczepionego serca zmniejsza liczbę epizodów klinicznych wynikających z rozwoju choroby⁽³⁰⁾.
18. Działanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA (zwanymi potocznie statynami) polegające na zwiększeniu szans na przeżycie pierwszego roku po transplantacji serca na skutek zmniejszenia liczby epizodów odrzucania z klinicznymi objawami niewydolności serca zostało udowodnione w prospektywnych badaniach randomizowanych, w związku z czym ich stosowanie u wszystkich pacjentów po transplantacji serca powinno rozpoczynać się już w pierwszym lub drugim tygodniu po zabiegu, niezależnie od stężenia cholesterolu w surowicy^(12,31,32). Przy wyborze preparatu statyny u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne oparte na leku z grupy inhibitorów kalcineuryny należy liczyć się z objawami ubocznymi pod postacią mialgii i rbdomiolizy, co może prowadzić do niewydolności nerek. Wyższe ryzyko objawów ubocznych występuje przy stosowaniu statyn z grupy lipofilnej (simwastatyna, lowa-

statyna, atorwastatyna) niż hydrofilnej (prawastatyna, fluwastatyna) oraz przy terapii skojarzonej (statyna + pochodna kwasu fibrynowego), która z tego względu nie jest zalecana⁽³³⁾.

Piśmiennictwo

Kategorie doniesień

- A. wyniki wielośrodkowych badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą
- B. wyniki dużych zestawień klinicznych
- C. doświadczenia własne autora

1. (B) Meier-Kirsche H.U., Li S., Gruessner R.W.G., Fung J.J., Bustami R.T. Barr M.L., Leichtman A.B.: Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. *Am. J. Transplant.* 2006, 6 (Part 2), 1111–1131.
2. (B) Hosenpud J.D.: Immunosuppression in cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 2749–2750.
3. (B) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report–2008. *J Heart Lung Transplant.* 2008 Sep; 27(9): 943–56.
4. (C) Meiser B.M., Groetzner J., Karczmarek I., Landwehr P., Mueller M., Jung S., Uberfuhr P., Fraunberger P., Stemple H.U., Weis M., Reichart B.: Tacrolimus or Cyclosporine: Which Is Better Partner for Mycophenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients? *Transplant* 2004, 78 (4), 591–598.
5. (A) Grimm M., Rinaldi M., Yonan N.A., Arpesella J.M., Arizon Del Prado J.M., Pulpon L.A., Villemont J.P., Frigerio M., Rodriguez Lambert J.L., Crespo-Leiro M.G., Almenar L., Duveau D., Ordonem-Fernandez A., Gandjbakhch J., Maccherini M., Laufer G.: Superior Prevention of Acute Rejection by Tacrolimus vs. Cyclosporine in Heart Transplant Recipients. *A Lange European Trial. Am. J. Transplant.* 2006.
6. (A) Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, Eisen HJ, Salm K, Tolzman D, Gao J, Fitzsimmons W, First R; Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. *Am J Transplant.* 2006 Jun; 6(6): 1377–86.
7. (C) Cantin B., Kwok B.W., Shiba N., Valentine H.A., Hunt S.A., Chan M.C.: Post-operative conversion from cyclosporine to tacrolimus in heart transplantation: a single-center experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2003, 22 (7), 723–730.
8. (C) Dew MA, Roth LH, Thompson ME, Kormos RL, Griffith BP. Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996 Jun; 15(6): 631–45.
9. (C) Kahan B.D.: The evolution of therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant. Proc.* 2001, 33(7–8), 3086–3088.
10. (B) Cantarovich M., Barkun J., Giannetti N., Cecere R., Besner J.G., Tchervenkov J.: History of C2 Monitoring in Heart and Liver Transplant Patients Treated with Cyclosporine Microemulsion. *Transplant. Proc.* 2004, 36 (Suppl. 2S), 442S–447S.
11. (C) Delgado D.H., Rao V., Hamel J., Miriuka S., Cusimano R.J., Ross H.J.: Monitoring of Cyclosporine 2-Hour Post-Dose Levels in Heart Transplantation: Improvement of Clinical Outcomes. *J. Heart Lung Transplant.* 2005, 24 (9), 1343–1346.
12. (A) Kobashigawa J., Miller L., Renlund D., Mentzer R., Alderman E., Bourge R., Costan zo M., Eisen H., Dureau G., Ratkovec R., Hummel M., Ipe D., Johnson J., Keogh A., Mamelok R., Mancini D., Smart F., Valentine H.: A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Mycophenolate Mofetil Investigators. Transplantation* 1998 Aug. 27, 66(4), 507–15.
13. (B) Hosenpud J.D., Bennett L.E.: Mycophenolate Mofetil versus Azathioprine in Patients Surviving the Initial Cardiac Transplant Hospitalization: an Analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. *Transplantation* 2001, 72 (10), 1662–1665.
14. (B) Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, Lehmkohl HB, Livi U, Ross H, Segovia J, Yonan N; ERL2401 Heart Study Investigators. Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate

8. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu płuc

Jacek Wojarski, Sławomir Żegleń, Marek Ochman, Marian Zembala

- sodium (EC-MPS, myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Aug; 25(8): 935–41.
15. (C) Zakliczynski M, Trybunia D, Nozynski J, Zembala M. Elective conversion from CellCept to Myfortic under control of mycophenolic acid concentration in stable heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Mar; 26(3): 303–4.
 16. (C) DeNofrio D, Loh E, Kao A, Korecka M, Pickering FW, Craig KA, Shaw LM. Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Nov; 19(11): 1071–6.
 17. (C) Baryalei M., Zenker D., Pieske B., Tondo K., Dalichau H., Aleksic I.: Renal Function and Safety of Heart Transplant Recipients Switched to Mycophenolate Mofetil and Low Dose of Cyclosporine. *Transpl. Proc.* 2003, 35, 1539–1542.
 18. (C) Zakliczynski M, Szewczyk M, Zakliczynska H, Zembala M. Clinical application of monitoring mycophenolic acid trough concentration in heart transplant recipients--single center's experience. *Ann Transplant*. 2005;10(2): 38–45.
 19. (C) Taylor D.O., Sharma R.C., Kfoury A.G., Renlud D.G.: Increased Incidence of Allograft Rejection in Stable Heart Transplant Recipients after Late Conversion from Mycophenolate Mofetil to Azathioprine. *Clin. Transpl.* 1999, 13 (4), 296–299.
 20. (C) Olivari M.T., Jessen M.E., Baldwin B.J., Horn V.P., Yancy C.W., Ring W.S., Rosenblatt R.L.: Triple-Drug Immunosuppression with Steroid Discontinuation by Six Months after Heart Transplantation. *J. Heart Lung* 1995, 14 (1 Pt 1), 127:135.
 21. (C) Felkel T.O., Smith A.L., Reinchenspruner H.C., LaFleur B., Lutz J.F., Kanter K.R., Gravanis M.B., Johnston T.S.: Survival and Incidence of Acute Rejection in Heart Transplant Recipients Undergoing Successful Withdrawal from Steroid Therapy. *J. Heart Lung* 2002, 21 (5), 530–539.
 22. (C) Carrier M., White M., Perrault L.P., Pelletier G.B., Pellerin M., Robitaille D., Pelletier L.C.: A 10-year Experience with Intravenous Thymoglobulin in Induction of Immunosuppression Following Heart Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1999, 18 (12), 1218–1223.
 23. (B) Kobashigawa J., David K., Morris J., Chu A.H., Stefen B.J., Gotz V.P., Gordon R.D.: Daclizumab is associated with decreased rejection and no increased mortality in cardiac transplant patients receiving MMF, cyclosporine, and corticosteroids. *Transpl. Proc.* 2005, 37 (2), 1333–1339.
 24. (A) Hershberger R.E., Sterling R.C., Eisen H.J., Bergh C.H., Kormos R.L., Love R.B., Van Bekel A., Gordon R.D., Popat R., Cockey L., Memelok R.D.: Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352 (26), 2749–2750.
 25. (C) Zuckermann A.O., Grimm M., Czerny M., Ofner P., Ullrich R., Ploner M., Wolner E., Laufer G.: Improved Long-Term Results with Thymoglobulin Induction Therapy after Cardiac Transplantation: a Comparison of two Different Rabbit-antithymocyte globulins. *Transplantation* 2000, 69 (9), 1890–1898.
 26. (C) Cantarovich M., Gianetti N., Barkun J., Cecere R.: Antithymocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal dysfunction. *Transplantation* 2004, 78 (5), 779–781.
 27. (C) Rosenberg P.B., Vriesendorp A.E., Deazner M.H., Dries D.L., Kaiser P.A., Hynan L.S., Dimaio J.M., Meyer D., Ring W.S., Yancy C.W.: Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2005, 24 (9), 1327–1331.
 28. (A) Eisen H.J., Tuzku E.M., Dorent R.: Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 847–858.
 29. (B) Mancini D, Pinney S, Burkoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, Edwards N, Oz M, Marks AR. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation*. 2003 Jul 8;108(1):48-53.

Przeszczepianie płuc należy do najtrudniejszych klinicznie działań medycyny. W odróżnieniu od innych narządów uszypułowanych płuco po przeszczepieniu zachowuje wraz z każdym oddechem stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Towarzyszy temu zanik lub różnego stopnia (w zależności od czasu po operacji) upośledzenie bardzo wyspecjalizowanych mechanizmów obronnych, w jaki ten narząd z natury jest wyposażony. Jest to powodem nieporównywalnie większego narażenia na zakażenia. Z drugiej strony jest to narząd o ogromnej immunogenności i potencjale do wywołania reakcji ostrego odrzucania. To wynik obecności w przeszczepionym organie dużej ilości tkanki limfatycznej oraz bardzo dużej powierzchni perfundowanej tkanki, a także dużej objętości przepływu krwi przez ten narząd (w jednostce czasu przez płuca przepływa taka sama objętość krwi jak przez cały pozostały organizm). Duży potencjał do ostrego odrzucania wymaga agresywniejszej niż w przypadku innych narządów immunosupresji, czyli głębszego upośledzenia odporności oraz większego narażenia chorego na działania uboczne leków. Ta kompilacja silnego upośledzenia odporności z dodatkowym aspektem toksycznego działania leków u chorych, u których natura przeszczepionego narządu jest szczególnie podatna na zakażenia, tworzy ową trudność kliniczną w prowadzeniu tych chorych.

Płuca tak, jak serce, są narządem krytycznie ważnym dla życia. Ustanie funkcji tego narządu prowadzi do zgonu w przeciągu minut. U zdecydowanej większości chorych po transplantacji płuc odnotowuje się przynajmniej jeden epizod ostrego odrzucania w okresie do roku po operacji, najczęściej jednak w okresie pomiędzy siódmym a czternastym dniem po przeszczepieniu. Diagnostyka ostrego odrzucania przeszczepionego płuca wymaga różnicowania z innymi stanami klinicznymi mogącymi bardzo podstępnie przypominać odrzucanie, takimi jak: zakażenie (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), pierwotne uszkodzenie przeszczepionego narządu, zmiany związane z przeciekiem wewnątrz-płucnym, dynamicznie rozwijająca się obturacja w obrębie drzewa oskrzelowego będąca wynikiem przerostu ziarniny czy zwykłego zacopowania oskrzela wydzieliną. Bogactwo stanów klinicznych mogących imitować odrzucanie płuc stwarza dużą trudność w rozpozna-

niu i wymaga wielu badań dodatkowych (badania obrazowe, bronchoskopia, badania mikrobiologiczne, laboratoryjne, spirometria i inne...). Reakcja ostrego odrzucania przebiega bardzo szybko i gwałtownie. Nierozpoznana w czasie „okna terapeutycznego” prowadzi w krótkim czasie do nieodwracalnego uszkodzenia narządu. W rozwiniętym odrzucaniu leki cytolityczne zastosowane jako leczenie pierwszego rzutu mogą spowodować nieodwracalne lub ciężkie uszkodzenie narządu.

Wyniki długoterminowe przeżycia po przeszczepie płuc są znacząco gorsze niż po przeszczepach innych narządów. Według danych ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) 10 lat przeżywa tylko 30 do 40% chorych. Wyniki długoterminowe są limitowane głównie przez przewlekły proces nazywany zarastającym zapaleniem oskrzelików (OB, BOS). Wielu autorów uważa że jest to wynik przewlekłego odrzucania przeszczepu.

Przewlekłe odrzucanie przeszczepionego płuca może rozpocząć się już od trzeciego miesiąca po transplantacji i prowadzi do postępującej dysfunkcji przeszczepionego narządu o charakterze zarastającego zapalenia oskrzelików. Proces ten określa się jako BOS (bronchiolitis obliterans syndrome), a zmiany ograniczone są wyłącznie do oskrzelików końcowych i oddechowych, których bliznowacenie i włóknienie prowadzi do zwężenia lub zamknięcia ich światła. W następstwie dochodzi do postępującego zamykania oskrzelików włóknistą tkanką łączną. Procesowi temu towarzyszy również zanik warstwy mięśni gładkich ściany oskrzelika. Rozpoznanie kliniczne BOS można potwierdzić, wykonując biopsję transbronchialną lub otwartą przeszczepionego płuca i przy potwierdzeniu histopatologicznym rozpoznać OB.

Należy podkreślić że nie istnieje żaden uniwersalny schemat immunosupresji u chorych o przeszczepie płuc. Jedyna najczęściej występująca – choć też nie zawsze stosowana – reguła stanowi, że we wczesnym okresie po transplantacji immunosupresja powinna być trój-lekowa z uwzględnieniem inhibitora kalcyneuryny. Poza tym, różnorodność schematów w zależności od poszczególnych ośrodków jest bardzo duża. Dotyczy stosowania lub niestosowania indukcji, stopnia intensywności indukcji. Dotyczy również kombinacji stosowanych leków, czasu ich włączania po przeszczepie, tempa wysycania, poziomów stężeń poszczególnych leków, różnorodności w utrzymywaniu odpowiednich poziomów leków immunosupresyjnych w różnych okresach czasu po przeszczepie.

Opis stosowanej immunosupresji po przeszczepie płuc zaprezentowany poniżej jest kompilacją podejścia do tego problemu prezentowanego w ośrodkach takich jak: Hannover, UPMC Pittsburgh, Columbia PMC NY, Papworth hospital – Cambridge, Toronto oraz własnych autorskich schematów immunosupresji rozwiniętych na bazie doświadczeń Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu

Leki i techniki immunosupresji można podzielić na następujące grupy:

I. Indukcja

II. Leki i techniki zapobiegające wystąpieniu ostrego odrzucania

III. Leki i techniki stosowane w terapii ostrego odrzucania

IV. Leki i techniki stosowane w leczeniu humoralnego odrzucania

V. Leki i techniki stosowane w leczeniu BOS, OB.

I. Indukcja

Specjalne postępowanie farmakologiczne/lecnicze, którego celem jest zapewnienie we wczesnym okresie po przeszczepie czasu wolnego od reakcji ostrego odrzucania komórkowego. Wg danych ISHLT (International Society for Lung and Heart Transplantation, raport 2010) w okresie około-operacyjnym u prawie połowy chorych po przeszczepie płuc stosuje się indukcję immunosupresji w postaci przeciwciał. W zależności od doświadczeń danych ośrodków stosowany jest:

– **basiliximab**, podawany w pierwszej oraz czwartej dobie po zabiegu przeszczepienia po 1 amp. a 40mg.

lub

– **alemtuzumab**, podawany w pierwszej dobie po przeszczepie – 1 amp. a 30mg/ml (w przypadku przeszczepu u dzieci oraz osób starszych lub dorosłych o niskiej masie ciała – poniżej 50kg – należy dawkę zmniejszyć o połowę). Największe doświadczenie w tego typu indukcji po przeszczepie płuc posiada ośrodek UPMC Pittsburgh. Jest to również schemat, który stosowany jest od 2007 roku w wybranych przypadkach w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu.

lub

– **tymoglobulina**, podawana przez pierwsze 10–21 dni po przeszczepieniu w dwojaki sposób: albo w stałych dawkach przeliczanych na masę ciała chorego, albo w zależności od poziomu komórek CD3 (poziom oznaczany jest codziennie w trakcie leczenia; docelowy poziom to mniej niż 100 komórek w mikrolitrze). Dzięki oznaczaniu poziomu komórek CD3 łączna podana dawka tymoglobuliny jest znacznie mniejsza niż w przypadku podawania leku wg masy ciała chorego (Rosengard).

Stosowanie indukcji skutkuje zmniejszonym odsetkiem występowania ostrego odrzucania komórkowego we wczesnym okresie po przeszczepie oraz pozwala na opóźnienie momentu rozpoczęcia terapii inhibitorem kalcyneuryny u chorych z upośledzoną funkcją nerek.

W ośrodku zabrzańskim stosowane są wszystkie wyżej wymienione metody indukcji. Można też kojarzyć wybrane schematy – łączyć podawanie basiliksimabu z podawaniem tymoglobuliny wg poziomów CD3.

Stosowana w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych indukcja przy użyciu przeciwciał monoklonalnych orthoklone (OKT 3, anty CD3) obecnie używana jest rzadko. Dane z rejestru ISHLT (raport 2010) wykazały korzyść ze stosowania indukcji w postaci wydłużenia przeżycia (ostatnie lata poddane analizie tj 2000 do 2007 rok). Ze względu na krótki czas analizy i jej ograniczenia w postaci braku uwzględnienia czynników towarzyszących jak wiek, doświadczenie ośrodka przeszczepiającego, analizowany okres, należy zachować dystans do przedstawianych danych (zalecenia autorów rejestru).

II. Leki i techniki zapobiegające wystąpieniu ostrego odrzucania

Leczenie podtrzymujące immunosupresyjne pacjentów po transplantacji płuc jest terapią składającą się z trzech składników. Najczęściej stosowaną i zalecaną jest kombinacja: inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna-A lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu lub azatiopryna) oraz glikokortykosteroidu. W doniesieniach ostatnich lat dają się zauważyć tendencję do zastępowania leków anty-proliferacyjnych lekiem z grupy inhibitorów m-TOR (sirolimus, ewerolimus). Ta tendencja znajduje silne odzwierciedlenie w sposobie prowadzenia immunosupresji w SCCS w Zabrze.

Inhibitory kalcyneuryny

1. Zarówno cyklosporyna A, jak i takrolimus należą do leków immunosupresyjnych o udokumentowanej skuteczności w przeszczepianiu płuc. Stosowanie cyklosporyny i takrolimusu w pierwotnym schemacie immunosupresji jest związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Działania niepożądane po podaniu cyklosporyny to upośledzenie funkcji nerek, nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, przerost dziąseł, hirsutyzm. Podanie takrolimusu może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy. Decyzja o zastosowaniu jednego z tych leków powinna być podjęta dla każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści z zastosowania danego leku wobec ryzyka działań niepożądanych. U kobiet niewątpliwym problemem natury kosmetycznej jest hirsutyzm po podawaniu cyklosporyny A.

2. Inhibitory kalcyneuryny powinny być podawane pod kontrolą ich stężenia podstawowego (przed podaniem kolejnej dawki) w krwi pełnej. Podobnie jak w przypadku transplantacji innych narządów zasadą jest, że wyższe stężenia inhibitorów kalcyneuryny stosuje się w pierwszym roku po transplan-

tacji, a niższe w okresie późniejszym oraz w zależności od zastosowanych jednocześnie innych leków immunosupresyjnych. Dawkowanie cyklosporyny-A może być ustalane na podstawie 12-godzinnego profilu farmakokinetycznego (AUC), jednak najczęściej wykorzystuje się do tego celu oznaczenia minimalnych stężeń leku (C_0).

Utrzymywanie leczenia immunosupresyjnego w kolejnych przedziałach czasu

	1–3 miesiący	3–6 miesiący	6–12 miesiący	>12 miesiący
Stężenie cyklosporyny A po 12h	250–350 ng/ml	250–300	200–300	200
Poziom takrolimusu we krwi po 12h	15–17 μ g/ml	12–15	10–15	8–12

Leki antyproliferacyjne

3. Do leków hamujących proliferację limfocytów stosowanych u chorych po przeszczepie płuc należy mykofenolan mofetylu lub azatiopryna.

4. Działania niepożądane po stosowaniu azatiopryny to przede wszystkim zaburzenia parametrów krwi obwodowej objawiające się głównie leukopenią. Należy wówczas odstawić azatioprynę. Można zastąpić ją mykofenolanem mofetylu. Działania niepożądane po zastosowaniu mykofenolan mofetylu to głównie podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, najczęściej objawiające się biegunką oraz pogorszenie parametrów badania krwi, głównie w układzie białokrwinkowym. W przypadku wystąpienia nasilonych działań niepożądanych zalecane jest zmniejszenie dawki leku. Jeżeli mimo to utrzymują się objawy ze strony przewodu pokarmowego mykofenolan należy odstawić lub rozważyć zastąpienie go azatiopryną.

5. Dopuszcza się stosowanie immunosupresji dwu-lekowej. Lekiem podstawowym pozostaje inhibitor kalcyneuryny, dodatkowo podaje się steroid. Dawki leków pozostają takie same jak w terapii trójlekowej. Należy podkreślić, iż jest to minimalny schemat immunosupresji u chorego po przeszczepie płuc.

Ze względu na brak jak do tej pory prospektywnych, randomizowanych badań trudno jest jednoznacznie określić korzyści ze stosowania danego leku. Podobnie jak w przypadku przeszczepiania serca w przypadku przeszczepiania płuc inhibitory kalcyneuryny, zarówno cyklosporyna, jak i takrolimus, są stosowane w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego, natomiast nie należy ich łączyć ze sobą. Nie wykazano przewagi żadnego z tych leków w zakresie poprawy przeżycia pacjentów. Rejestr ISHLT z 2010 roku wskazuje, że w chwili obecnej częściej stosowany jest schemat takrolimus i mykofenolan mofetylu niż cyklosporyna A i azatiopryna.

Inhibitory m-TOR

6. Sirolimus lub everolimus u chorych po przeszczepie płuc są stosowane poza opisem rejestracyjnym. W USA rapamycyna nie jest dopuszczona przez FDA do użycia w okresie wczesnym po przeszczepie płuc. Leki te mogą stanowić alternatywę dla mykofenolanu lub azatiopryny ewentualnie mogą zastąpić w długotrwałym leczeniu iCNI. Stężenia docelowe everolimusu (C_0) we krwi pełnej to: 3–8 ng/ml z CyA i 8–10 ng/ml bez CyA, sirolimusu (C_0) we krwi pełnej to: 8–12 ng/ml z CyA i 12–20 ng/ml bez CyA.

7. Należy podkreślić, że w Śląskim Centrum Chorób Serca w Zabrzu po raz pierwszy na świecie z bardzo dobrym efektem zastosowano sirolimus we wczesnym okresie po przeszczepie płuc (2001 rok, protokół autorski dr Jacek Wojarski). Warunkiem włączenia leku była ścisła kontrola bronchoskopowa prawidłowego gojenia się miejsca zespolenia oskrzelowego. Podobne próby opisano w okresie późniejszym w ośrodkach w USA i Niemczech. Stosowana indukcja pozwala na opóźnianie wdrażania leczenia cyklosporyny A oraz na delikatne stopniowe zwiększanie jej dawki w momencie włączenia. Rapamycyna z kolei włączana jest po zagojeniu się zespolenia (najwcześniej czternaście dni, przeciętnie ok. trzeciego tygodnia po zabiegu); jednocześnie w miarę wysycania stężeń rapamycyny można zredukować dawki cyklosporyny jeżeli wystąpią cechy uszkodzenia nerek.. Protokół ma dwa zasadnicze cele: uchronić chorego przed nefrotoksycznym działaniem inhibitora kalcyneuryny i płynącymi stąd towarzyszącymi powikłaniami (np. nadciśnienie tętnicze) oraz zastosować od okresu wczesnego po przeszczepie lek o znanym silnym działaniu antyproliferacyjnym dla fibroblastów co może ewentualnie wpłynąć na poprawę wyników poprzez potencjalnie hamujący wpływ na rozwój OB. Chorych, u których stosuje się rapamycynę należy szczególnie monitorować pod względem zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej oraz indukowanego rapamycyną zapalenia płuc.

Glikokortykosteroidy

8. Glikokortykosteroidy stosowane są w okresie okołoperacyjnym – zwykle 0,5 grama bursztynianu metylprednizolonu na indukcję oraz w trakcie zabiegu 0.5 g bursztynianu metylprednizolonu w czasie zabiegu. Następnie ze względu na trudno gojące się zespolenie oskrzelowe należy jak najszybciej zredukować dawkę steroidu docelowo do 5mg prednizolonu na dobę (możliwie w drugiej/trzeciej dobie po operacji przeszczepu). Ta niska dawka prednizolonu zazwyczaj kontynuowana jest do końca życia chorego.

III. Leki i techniki stosowane w terapii ostrego odrzucania

Leczenie ostrego odrzucania. Standardowo w leczeniu ostrego odrzucania podaje się metyloprednizolon w bolusie 500–1000 mg na dobę przez 3 kolejne dni. Następnie lek ten można kontynuować doustnie; podaje się przez kolejne dni (do 7 dni doustnie w dawce 0,5–1 mg/kg mc). Po takim leczeniu u większości chorych objawy ostrego odrzucania cofają się, stan chorego wyraźnie się poprawia i powraca wydolność płuc. Jeżeli na podstawie oceny klinicznej chorego i ew. wyniku biopsji transbronchialnej okazuje się, że proces odrzucania nadal się utrzymuje, wówczas postępowanie należy rozszerzyć o przeciwciała monoklonalne OKT3, ewentualnie ATG. Należy zdecydowanie podkreślić, że zastosowanie leczenia cytolitycznego jako leczenia pierwszego rzutu w rozwiniętym klinicznie lub zaawansowanym histopatologicznie procesie ostrego odrzucania płuc jest przeciwwskazane. Można też rozważyć zastosowanie napromienianie tkanki limfatycznej (total lymphoid tissue irradiation) lub fotoforezę – techniki stosowane sporadycznie.

IV. Leki i techniki stosowane w leczeniu humoralnego odrzucania

Zasady leczenia odrzucania humoralnego nie odbiegają w swej istocie od tych stosowanych w przypadku leczenia odrzucania humoralnego innych narządów przeszczepionych. Stosuje się metody polegający na eliminacji krążących przeciwciał (plazmaferezy, immunoabsorpcje), hamowania tworzenia kolejnych przeciwciał (IVIg – w dawce 1g/kg m. c., rituksymab).

V. Leki i techniki stosowane w leczeniu BOS, OB.

Jak do tej pory nieznanne pozostaje leczenie przyczynowe BOS. Strategia postępowania polega na ograniczeniu czynników prowadzących do rozwoju BOS. W przypadku współistnienia choroby refluksowej przełyku stosowane jest leczenie operacyjne (plastyka rozworu przełykowego, fundoplikacja), w przypadku istnienia kolonizacji bakteryjnych konieczna jest ich eradykacja, ważne również wydaje się zapobieganie epizodom odrzucania komórkowego w pierwszym roku po przeszczepie poprzez stosowanie bardziej agresywnej immunosupresji. Jako strategię w wybranych przypadkach już występującego zapalenia zarostowego oskrzelików, która może skutecznie powstrzymać rozwój BOS, stosuje się oprócz ww eliminacji czynników ryzyka, całkowite napromienianie tkanki limfatycznej (TLI- protokół New Castle UK). Takie zabiegi z powodzeniem przeprowadzono u chorych w Śląskim Centrum Chorób Serca we współpracy z Instytutem Onkologii w Gliwicach.

Należy jednak podkreślić, że rokowanie chorego z rozpoznaniem BOS jest złe i często stanowi wskazanie do re-transplantacji.

Piśmiennictwo

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI.: The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010 Oct;29(10):1104-18.
2. Krasinskas AM, Kreisel D, Acker MA, Bavaria JE, Pochettino A, Kotloff RM, Arcasoy S, Blumenthal N, Kamoun M, Moore JS, Rosengard BR.: CD3 monitoring of antithymocyte globulin therapy in thoracic organ transplantation. *Transplantation.* 2002 Apr 27;73(8):1339-41.
3. Wojarski J, Żegleń S, Kucewicz E, Przybylski R, Jastrzębski D, Siota M, Glowacki J, Drzał K, Nożyński J, Zembala M: Wdrożenie pierwszego w Polsce programu transplantacji płuc szansą na uratowanie chorych z trwałym i nieodwracalnym uszkodzeniem tego narządu. *Kardiochir.Torako-chir.Pol.*2008; T.5, nr 2, s.163-170.
4. Lynch JP III, Ross DJ. *Lung and Heart-Lung Transplantation.* New York: Taylor & Francis Group, 2006.
5. Zembala M, Wojarski J, Nożyński J, Religa Z. *Przeszczep pojedynczego płuca, obu płuc, serca i płuc. Zarys immunologii klinicznej.* / Red.: M. Zembala, A. Górski, Warszawa : Wydaw. Lekarskie PZWL, 2000
6. Zembala M, Wojarski J, Przybylski R, Nożyński J, Nadziakiewicz P, Czyżewski D, Perdeus J, Czaplą J, Glanc W, Jastrzębski D, Zakliczyński M, Żegleń S, Białkowski J, Wodniecki J, Kozielska E, Kozielski J, Knapik P, Kalarus Z, Poloński L.: Pierwsze pomyślne transplantacje serca i płuc oraz płuc w Polsce - szansą dla chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem tych narządów. *Kardiochir.Torako-chir.Pol.*2004; T.1 nr 1, s.98-105.
7. Groetzner J, Kur F, Spelsberg F, Behr J, Frey L, Bittmann I, Vogeser M, Ueberfuhr P, Meiser B, Hatz R, Reichart B. Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant.* 2004 May;23(5):632-8
8. King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI.: Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation.* 2003 May 15;75(9):1437-43.
9. Korom S, Boehler A, Weder W. Immunosuppressive therapy in lung transplantation: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Jun;35(6):1045-55.