ZALECENIA

DOTYCZĄCE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH

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

Redaktorzy: Prof. Wojciech Rowiński, Prof. Magdalena Durlik

Warszawa, Październik 2006

Autorzy:

Prof. Magdalena Durlik
Dr Mirosław Garlicki
Prof. Ryszard Grenda
Dr hab. Tadeusz Grochowiecki
Prof. Marian Klinger
Prof. **Piotr Kaliciński**
Prof. Mieczysław Lao
Dr Urszula Ołdakowska-Jedynak
Dr Piotr Przybyłowski
Prof. Leszek Pączek
Prof. Wojciech Rowiński
Prof. Jacek Szmidt
Prof. Andrzej Więcek
Dr Michał Zakliczyński
Prof. Marian Zembala

Wydawca:
Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji Warszawa

Wydano dzięki pomocy Firmy Astellas
i Roche

SPIS TREŚCI

Wprowadzenie 5

1. Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu 9
2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki 13
3. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki u dzieci 47
4. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby 56
5. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby u dzieci 61
6. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki i trzustki 72
7. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca 75

Wprowadzenie

W okresie ostatnich 40 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 szeregu nowoczesnych medycznych technologii terapeutycznych. Szereg czynników odróżnia jednak ten sposób leczenia od innych.

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, przeprowadzane przez chirurgów, 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 wytyczne (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 wieloośrodkowych 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 (najsłabsze) 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 diagnostyczno-terapeutycznych w przeszczepianiu narządów. Wytyczne te pomyślane zostały jako pomoc w zachowaniu odpowiednich zasad postępowania we wszystkich etapach przeszczepienia narządu, w celu uzyskania optymalnych wyników. Powinny one również pozwolić na pewne ujednolicenie 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 European Renal Association – European Dialysis and Transplantation (ERA-EDTA) oraz European Society for Organ Transplantation, jak również odpowiednie towarzystwa brytyjskie i amerykańskie.

Fundusze przeznaczane na procedury transplantacyjne są niewystarczające. W bieżącym roku brakuje ponad 25 milionów złotych na wykonanie nowych zabiegów przeszczepienia szpiku i narządów unaczynionych. Nie wiadomo dotąd, jakie będą zasady finansowania w latach przyszłych. Być może, zamiast budżetu Ministerstwa Zdrowia (z budżetu Państwa), nakłady na przeszczepianie pochodzić będą z budżetu Instytucji Ubezpieczenia Zdrowotnego. Tym większe znaczenie ma przygotowanie zaleceń postępowania, które powinny pozwalać na uzyskiwanie coraz lepszych wyników.

Pierwsza część publikowanych Zaleceń dotyczy zasad wyboru leczenia immunosupresyjnego.

Mamy nadzieje, że opracowane wytyczne będą pomocne w codziennej praktyce. Jest sprawą oczywistą, że musza 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 Wiecek, 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, tacrolimus), leki antyproliferacyjne lub antymetabolity (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego oraz inhibitory TOR (sirolimus, everolimus). Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy.

4. Wśród dostępnych preparatów biologicznych istnieją przeciwciała poliklonalne, monoklonalne przeciwciała: anty CD25 (przeciw receptorom dla IL-2), anty CD52, anty CD20.

W Polsce stosowane są poliklonalne królicze surowice antylimfocytarne (tymoglobulina i ATG) oraz monoklonalne przeciwciała przeciw receptorowi dla IL-2 (basiliximab i daclizumab). W USA preparaty te stosowane są u chorych po przeszczepieniu nerki odpowiednio w 36% 22% i 13% przypadków. Coraz częściej stosowane jest monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw limfocytom CD52 (alemtuzumab). Stosowane bywa także przeciwciało skierowane przeciw limfocytom CD20 (rituximab).

5. Inhibitory kalcyneuryny stanowią dotychczas 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 (A). Badania wykazują podobną skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykokofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki. W Europie i USA obserwuje się tendencję do częstszego korzystania z pochodnych kwasu mykofenolowego. Odsetek chorych po przeszczepieniu nerki leczonych tam mykofenolanem mofetylu wynosi około 80%) (B). W Polsce w 2005 roku 61,7% chorych otrzymywało myfofenolan mofetylu po przeszczepieniu nerki. To samo zjawisko zastępowania azatiopryny pochodnymi kwasu mykofenolowego dotyczy 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%. MMF nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Lek ten zmniejsza ryzyko przewlekłego odrzucania o 72% a ponadto zmniejsza ryzyko występowania nowotworów w porównaniu z innymi schematami immunosupresji.

7. W Polsce dostępne są preparaty generyczne cyklosporyny. Należy oczekiwać wprowadzenia na rynek preparatów generycznych innych leków immunosupresyjnych. Mimo że nie wymagają tego przepisy rejestracyjne pożądane jest sprawdzenie ich biorówoważności u biorców przeszczepów. Przeprowadzenie ich w sposób kontrolowany mogłoby pozwolić na ocenę **biorównoważności klinicznej.** Ponadto wskazane jest ustalenie zasad konwersji z preparatu oryginalnego na generyczny.

8. Do dostępnych inhibitorów TOR należą sirolimus i everolimus. Są one stosowane jako podstawowy lek immunosupresyjny lub w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny. Stosując te preparaty należy zwrócić uwagę na wskazania rejestracyjne.

9. Terapia immunosupresyjna wymaga monitorowania stężeń leków we krwi lub efektów biologicznych. Podawanie inhibitorów kalcyneuryny, rapamycyny, everolimusu wymaga monitorowania stężenia leku we krwi pełnej. Stężenie cyklosporyny (Neoralu, Equoralu) monitoruje się oznaczając C0 (minimalne stężenie leku, tzw trough level, czyli po 12 h od poprzedniej dawki, a tuz przed kolejna dawka leku) lub C2 (2 godziny po przyjęciu kolejnej dawki leku). O ile we wczesnym okresie po przeszczepieniu należy raczej oznaczać C2, to w odległym okresie po transplantacji można monitorować zarówno C0 jak i C2.
Stężenie takrolimusu (Prografu) monitoruje się oznaczając C0.

Stężenie cyklosporyny i takrolimusu oznacza się za pomocą metod immunoenzymatycznych (EMIT, FPIA, TDx), metoda referencyjną jest HPLC.
Stężenie rapamycyny (Rapamune) oznaczane jest metodą HPLC, everolimusu – metoda HPLC lub TDx. Zalecane jest oznaczanie C0.

Moniotorowanie pochodnych lub prekursorów kwasu mykofenolowego (CellCeptu, Myfortiku) oparte jest na oznaczaniu stężenia kwasu mykofenolowego

w osoczu metoda EMIT. Nie jest to rutynowa metoda postępowania, aczkolwiek niski poziom leku koreluje z ryzykiem ostrego odrzucania, a wysoki z nasileniem objawów niepożądanych.

10. Istnieje tendencja do ograniczania stosowania glikokortykosteroidów. Istnieje szereg schematów w których eliminuje się, ogranicza dawkę, lub tez odstawia steroidy we wczesnym okresie po przeszczepieniu. (C)

11. Leczenie indukcyjne wskazane jest u chorych większego ryzyka immunologicznego (kolejne przeszczepienie, wysokie miano PRA, brak zgodnych antygenów HLA), u chorych, u których przeszczepia się trzustkę z nerką, w przypadku długiego czasu niedokrwienia nerki (aby opóźnić stosowanie inhibitorów kalcyneuryny) oraz u części chorych po przeszczepieniu wątroby. Do leczenia indukcyjnego stosuje się przeciwciała poliklonalne lub jedno z przeciwciał monoklonalnych przeciw receptorowi dla interleukiny 2.

12. Należy dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone bierze się pod uwagę stopień zgodności tkankowej, 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. W przypadku **przeszczepiania nerki** najczęściej stosowane schematy leczenia to połączenie Neoralu z Mykofenolanem Mofetilu lub Tacrolimusu z Mykofenolanem Mofetilu z lub bez steroidów. Stosowanie takich schematów nie tylko opóźnia czas wystąpienia ostrego odrzucania, ale również zmniejsza jego częstość, powodując również znacznie lepsze przeżycie przeszczepu. U chorych wyższego ryzyka immunologicznego konieczne jest stosowanie schematu Takrolimus + MMF/Sirolimus. Stosowanie „standardowej" immunosupresji powoduje, że wzrasta odsetek chorych tracących przeszczep po kilku miesiącach. Spowodowało to zmniejszenie częstości ostrego procesu odrzucania narządu i wyraźną poprawę wyników przeżycia chorych.

14. U chorych wyższego ryzyka immunologicznego (wysokie PRA, kolejne przeszczepienie nerki) konieczne jest stosowanie specjalnego schematu leczenia,

15. Istnieją odmienności optymalnego leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu różnych narządów. Szczegółowe informacje zawarte są w poszczególnych częściach Zaleceń.

16. U większości chorych po **jednoczasowym przeszczepieniu nerki i trzustki** podstawowe leczenie immunosupresyjne polega na stosowaniu jednego z inhibitorów kalcyneuryny (w ostatnich 2 latach 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.

17. U przeważającej większości chorych po **przeszczepieniu wątroby** stosuje się takrolimus (Prograf) z MMF lub cyklosporynę (Neoral) z MMF oraz steroidy.

18. 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 a niewydolnością nerek w celu opóźnienia podawania inhibitora kalcyneuryny.

19. 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.

20. W leczeniu ostrego odrzucania podstawowym sposobem postępowania jest stosowanie wysokich dawek metylprednizolonu dożylnie. W przypadku odrzucania steroidoodpornego stosuje się przeciwciała poliklonalne

21. 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 (terapia ratunkowa).

2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki

Magdalena Durlik, Marian Klinger, Mieczysław Lao, Andrzej Więcek, Wojciech Rowiński

Celem immunosupresji farmakologicznej jest zapobieganie i leczenie procesu ostrego odrzucania oraz zapobieganie odrzucaniu przewlekłemu. Immunosupresja obok korzystnego efektu hamowania procesu odrzucania przeszczepu sprzyja zakażeniom i nowotworom oraz wywołuje liczne narządowo swoiste działania niepożądane. Leczenie to wymaga starannego monitorowania zarówno klinicznego jak i laboratoryjnego.

Obecnie w przeszczepianiu nerek najczęściej stosowane są dwu lub trójlekowe standardowe protokoły immunosupresji, niekiedy modyfikowane (dawki i czas stosowania poszczególnych leków), które zapewniają wszystkim chorym możliwie najlepsze wyniki. Przedstawione poniżej schematy zawierają wyłącznie leki refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W tekście oraz protokołach podano nazwy leków, pod jakimi występują na listach lub w programach terapeutycznych.

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 oraz spodziewane działania niepożądane. W polskich realiach należy również uwzględniać koszt leczenia.

1. 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 pa-

cjentów 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 agresywnej immunosupresji zwłaszcza w okresie początkowym (stosowanie leczenia indukcyjnego).

Choroba podstawowa. Najgorsze wyniki uzyskuje się u chorych ze stwardnieniem 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. Stan układu krążenia, zaburzenia lipidowe, cukrzyca zwiększają ryzyko zgonu z czynnym przeszczepem. Niedokrwistość zwiększa ekspozycję na inhibitory kalcyneuryny, hipoproteinemia zwiększa stężenie wolnego MPA, to samo powoduje hiperbilirubinemia.

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 fakt, 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 wtedy, 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, Equoral,** tacrolimus (TAC) – **Prograf**

- inhibitory sygnału proliferacji PSIs (inhibitory mTOR): sirolimus (RAPA), **Rapamune**, everolimus – **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 –** sól sodowa kwasu mekofenolowego (MPS) – Myfortic
3. Preparaty biologiczne – **blokujace receptory komórkowe**.
   - Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne **ATG Fresenius**, **Thymoglobuline**
   - Przeciwciała monoklonalne -
     - antyCD3-OKT3 (mysie) (tylko w imporcie docelowym)
     - antyCD25 (IL-2R) skierowane przeciwko łańcuchowi receptora dla interleukiny-2
       – humanizowane – daclizumab – **Zenapax,**
       – chimeryczne – basiliximab – **Simulekt**
     - antyCD20-rituximab: **Rituxan**, **MabThera**
     - anty CD52-alemtuzumab: **Campath**

4. Leki i procedury **ponadstandardowe.** Nie wchodzą one w standardy immunosupresji, ale są stosowane w przypadkach specjalnych (chorzy wysoko uczuleni).
   - ludzkie globuliny poliklonalne,
   - plazmafereza, immunoadsorpcja

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. Nie należy obniżać 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, Thymoglobuline stosuje się zarówno w leczeniu epizodów odrzucania opornych na GS, jak i w indukcji immuno-

supresji w specjalnych przypadkach (chorzy o wysokim mianie PRA, protokoły immunosupresji z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem glikokortykosteroidów – *steroid avoidance* lub *steroid sparing protocols)*.

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

Przeciwciała monoklonalne anty CD25: daclizumab (Zenapax), basiliximab (Simulect) stosowane są wyłącznie w immunosupresji indukcyjnej. Przeciwciała te są stosowane zwykle u chorych podwyższonego ryzyka (wysoko uczuleni, drugie i kolejne przeszczepienie), planowane wczesne odstawianie GS, nerki od żywych dawców.

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

Przeciwciało monoklonalne mysie antyCD3 (OKT3) jest stosowane wyjątkowo, w leczeniu steroidoopornego odrzucania lub w indukcji u chorych wysokiego ryzyka uczulonych na globuliny królicze. Wymaga importu docelowego.

7. Standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to: Inhibitor kalcyneuryny + lek antyproliferacyjny +GS. Najczęściej: **Neoral/Prograf + CellCept + GS.** Jego stosowanie zapewnia roczne przeżycie przeszczepu w 90-95% i częstość epizodów ostrego odrzucania nie przekraczającą 10-20%.

Skuteczność (siła) leków immunosupresyjnych

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

1. Immunosupresja dwulekowa a ostre odrzucanie (± *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 = MMF > AZA

Nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą.

2. Immunosupresja trójlekowa a ostre odrzucanie. Podczas stosowania standardowych protokołów trójlekowej immunosupresji w przeszczepianiu nerek pobranych od osób zmarłych (Neoral / Prograf + CellCept + GS), w populacji polskiej epizody ostrego odrzucania w czasie pierwszych 6 miesięcy po zabiegu, przy starannym monitorowaniu poziomu leków, nie powinny występować częściej niż u 20% chorych.

3. Neoral czy Prograf. Neoral i Prograf w połączeniu z CellCeptem oraz GS pozwalają na osiągnięcie równorzędnego przeżycia pacjentów z czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. Ponieważ podczas stosowania każdego z nich w skojarzeniu z CellCeptem epizody ostrego odrzucania we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki występują z podobną częstością i oba są nefrotoksyczne to należy kierować się zapobieganiem objawom niepożądanym takim jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, neurotoksyczność, niekiedy objawy kosmetyczne. Należy jednak podkreślić mniejsze ryzyko wystąpienia steroidoopornego odrzucania u chorych leczonych Prografem. Prograf należy preferować u chorych, wobec których planowane jest wycofywanie się z leczenia podtrzymującego kortykosteroidami.

4. Neoral czy Equoral. W protokołach z zastosowaniem cyklosporyny podajemy nazwę środka leczniczego Neoral zamiast CsA. Spowodowane jest to tym, że wszystkie zalecenia (to jest dawkowanie, sposób monitorowania), częstość epizodów ostrego odrzucania i informacje o wynikach oparto na doświadczeniach z tym lekiem. Equoral jest produktem generycznym cyklosporyny A i został uznany przez Urząd Rejestracji Leków w Polsce jako lek równorzędny z Neoralem. Podczas stosowania Equoralu zaleca się takie samo dawkowanie i monitorowanie jak podczas stosowania Neoralu. Doniesienia o kojarzeniu Equoralu z innymi lekami dotyczą niewielkiej liczby chorych otrzymujących CellCept lub AZA. W przypadku zamiany Neoralu na Equoral lub odwrotnie obowiązują zalecenia Konsultanta Krajowego ds. Transplantologii Klinicznej (Nefrologia i Dializoterapia Polska 2004,8,39-40).

5. 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. Stosowanie CellCeptu umożliwia w wybranych przypadkach zmniejszenie dawek inhibitorów kalcyneuryny, zmniejszenie dawki steroidów, odstawienie GS lub wczesne zaniechanie ich stosowania.

5. CellCept czy Rapamune. Doświadczenia polskie ze stosowaniem Rapamune są niewielkie. Ostatnio opublikowane dane amerykańskie (Meier-Kriesche H-U i inni: Am. J.Transpl 2005,5,2273-2280) nie dostarczają dowodów na wyższość kojarzenia Neoralu lub Prografu z Rapamune nad skojarzeniem Neoralu lub Prografu z CellCeptem.

6. CellCept czy Myfortic. Czynną cząsteczką w obu lekach jest kwas mykofenolowy (MPA). Myfortic, jakkolwiek ma identyczny mechanizm działania, nie jest preparatem identycznym z CellCeptem. Różni się budową (jest solą sodową kwasu mykofenolowego), także konfekcjonowaniem (kapsułka oporna na działanie niskiego pH, musi opuścić żołądek aby ulec rozpuszczeniu). CellCept jest wchłaniany w żołądku i może być przyjmowany w czasie posiłku. Myfortic wchłaniany jest w jelitach. Po jego podaniu MPA pojawia się w osoczu później,

wolniej osiąga stężenie maksymalne (T_{max}), które jest niższe (C_{max}) niż podczas stosowania CellCeptu. Myfortic zaczyna się uwalniać przy pH powyżej 5,0. Przyjmowanie preparatów zobojętniających kwas solny zawierających glin lub magnez zmniejsza ekspozycję na MPA, znacznie bardziej podczas stosowania Myforticu niż CellCeptu: 37% vs 17%. Podobnie przyjmowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej zmniejsza ekspozycję na MPA o 20-30%. Posiłki opóźniają przechodzenie Myforticu do XII-cy, musi więc być przyjmowany albo na czczo przynajmniej 30 minut przed posiłkiem albo w czasie posiłku ale zawsze w tych samych warunkach: „albo albo". Posiłki, znacznie opóźniając wchłanianie, nie zmieniają ekspozycji na MPA: nie mają wpływu na wielkość pola pod krzywą, zmieniają jednakże jej kształt. Lek ten jest zarejestrowany do stosowania w transplantacji nerek, jest on równie silnym immunosupresantem jak CellCept i ma podobny profil działań niepożądanych zarówno ogólnych jak i ze strony przewodu pokarmowego. Myfortic został zarejestrowany w Polsce w 2005 roku, stąd doświadczenia polskie są niewielkie.

7. Rapamune czy Certican. Oba te leki mają podobny profil leczniczy. Różnią się farmakokinetyką: maksymalne stężenie występuje szybciej po podaniu Certikanu, a T½ jest krótszy niż podczas stosowania Rapamune, dzięki czemu łatwiej dobrać odpowiednie dawkowanie zwłaszcza przy podejrzeniu działań niepożądanych. Certican stosuje się w dwóch dawkach dobowych, Rapamune raz na dobę. Monitorowanie stężeń everolimusu i sirolimusu można wykonywać za pomocą HPLC lub TDX.

Zalecany dobór schematu leczenia immunosupresyjnego

Grupa optymalna

Młody biorca, młody dawca, krótki czas niedokrwienia, dobór HLA: <3 niezgodności, PRA<20%. Protokół: Neoral+Aza+GS u pacjentów de novo nie jest obecnie zalecany. **Zalecana immunosupresja**: Neoral / Equoral + Cell/Cept/Myfortic + GS.

Pierwszy epizod ostrego odrzucania: leczenie metylprednisolonem (GS), podwyższenie dawki CsA lub MPA, przejściowo enkortonu. Niepełna remisja lub drugi epizod w ciągu 7-14 dni leczenie ATG, zamiana CsA na TAC.

Umiarkowane ryzyko

Starszy biorca: wiek > 50 roku życia, PRA > 20%, TIT > 24 h, marginalny dawca (ECD):

Indukcja: Zenapax/Simulect + Prograf/Neoral/Equoral + CellCept/Myfortic + GS

Ostre odrzucanie: Solumedrol, a w razie nawrotu globulina antytymocytarna (ATG Fresenius, Thymoglobuline) i modyfikacja immunosupresji (podwyższenie dawki CellCeptu przynajmniej okresowe oraz ewentualnie zamiana CsA na Prograf).

Starszy dawca i starszy biorca: indukcja Zenapax/Simulect + Prograf/Neoral + CellCept / Myfortic + niskie dawki GS, planowane szybkie lub bardzo szybkie odstawienie GS. Rozważyć protokół: inhibitor sygnału proliferacji z redukcją dawek Neoralu /Progafu.

Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe: przebyty zawał, operacje na naczyniach wieńcowych, epizod mózgowy, otyłość: planować szybkie odstawianie steroidów, Simulect/Zanapax + Prograf/ Neoral + CellCept/Myfortic + GS

Biorca otyły – Neoral/ Prograf + CellCept /Myfortic + małe dawki GS lub protokół z szybkim odstawianiem steroidów.

Biorca z cukrzycą – Zenapax/Simulect + Neoral/Equoral + CellCept/Myfortic + GS albo Prograf + CellCept + GS zaplanować szybkie odstawienie GS.

Biorca z hiperlipidemią ma wskazania do stosowania Prografu i przeciwwskazania do Rapamune, szybkie lub bardzo szybkie odstawianie steroidów.

Biorca z nadciśnieniem tętniczym źle kontrolowanym trzema lekami: Prograf + CellCept/Myfortic + GS.

Biorca z chorobą wrzodową żołądka w wywiadach, choroba wrzodowa *de novo,* konieczność przyjmowania inhibitorów pompy protonowej lub alkalizujących treść żołądka – indukcja Zenapax/Simulect + Neoral/Prograf + AZA + GS ewentualnie bardzo ostrożnie CellCept (Myfortic nie jest wskazany ze względu na konieczność stosowania inhibitora pompy protonowej) i szybkie odstawianie GS.

Biorcy o wysokim ryzyku niepowodzenia

Pacjenci z PRA >50%, drugi i kolejne przeszczepy od zmarłego dawcy (utrata z przyczyn immunologicznych): **Zalecana immunosupresja**. ATG/Thymoglobuline lub Zenapax/Simulect + Prograf/Neoral + CellCept/Myfortic + GS

Ostre odrzucanie, zwłaszcza humoralne, steroidooporne: jeśli w indukcji podano Zenapax/Simulect podaje się ATG lub OKT3, zamiana Neoral na Prograf. Do rozważenia niestandardowe leczenie: plazmafereza, ludzkie immunoglobuliny poliklonalne.

Drugi przeszczep od żywego dawcy warunki j.w. – u chorych uczulonych do rozważenia odczulanie: plazmafereza, immunoadsorpcja i/lub preparat ludzkiej IgG.

ATG/Thymoglobulina (jeśli były stosowane poprzednio wówczas indukcja OKT3) + Prograf + CellCept albo Neoral + CellCept/Myfortic + GS. Do rozważenia rituximab (nie jest zarejestrowany w transplantologii).

Przypadki specjalne

Biorca z nowotworem w wywiadach lub rozwój nowotworu *de nowo*: Neoral /Prograf + Rapamune albo + CellCept + GS, a po trzech miesiącach odstawić inhibitor kalcyneuryny. Starać się zostawić chorego na Rapamune+GS lub CellCept + GS, ewentualnie RAPA+CellCept.

Biorca HCV (+): Neoral + CellCept lub Prograf + CellCept + GS (niska dawka).

Biorca HBV(+): jak najszybciej odstawić GS, Lamiwudyna od dnia transplantacji przewlekle.

Młode kobiety planujące ciążę: AZA, Neoral/ Prograf wydają się być bezpieczne. Przewidując zajście w ciążę zastosować indukcję Zenapax/Simulect +Neoral + AZA + GS. Wszystkie ciąże są obciążone zwiększonym ryzykiem dla płodu. Nie stosować Rapamune, CellCeptu/Myforticu. Szczegóły w Transplantologia Kliniczna (Red.: W. Rowiński, J. Wałaszewski i L. Pączek) raz McKay D.B. and Josephson M.A.: Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. Am.J.Transpl.2005, 5,1592-15999).

Koszty i wyniki

Najtańsze leczenie to Neoral lub Equoral + Azatiopryna + glikokortykosteroidy. Niestety dobre wyniki zapewnia ono tylko optymalnym chorym. Nadal jest stosowane w Polsce u prawie połowy chorych, ale są to przeważnie pacjenci po przeszczepieniu nerki w ubiegłych latach. U chorych *de novo* przeważa stosowanie CellCeptu (w 2005 ponad 70% biorców nerki). W Europie i USA schemat CsA+AZA+GS stosowany jest u znikomego odsetka chorych i ostatnie dane nie podają już wyników takiego leczenia. W Polsce, podobnie jak w Europie i USA, również systematycznie wzrasta odsetek pacjentów leczonych Prografem na niekorzyść Neoralu (w 2005 roku cyklosporynę otrzymywało 58% chorych, a takrolimus 41,5% chorych).

Działania niepożądane

Działanie	Neoral	Prograf	Rapamune	Certican	CellCept	Myfortic	AZA	GS
Nefro-Toksyczność	+++	++	+/- nasila toks. CNI	+/- nasila toks. CNI	-	-	-	-
Mielotoksyczność								
Anemia	-	-	++	+	+	+	+	-
Leukopenia	-	+/-	+	+	+	+	+	-
Trombocytopenia	HUS	+/- HUS	+++	+++	+	+	+	-
Ryzyko sercowo-naczyniowe								
Zaburzenia lipidowe	++	+	+++	+++	-	-	-	++
Nadciśnienie	+++	+	-	-	-	-	-	+

Działanie	Neoral	Prograf	Rapa-mune	Certican	CellCept	Myfortic	AZA	GS
Zaburzenia metabolizmu glukozy								
Cukrzyca	++	+++	-	-	-	-	-	(++) nasila dz. Neoral/ Prograf
Zaburzenia neuro-mięśniowe								
	++	+++	-	-	-	-	-	+/-
Zmiany kosmetyczne								
Hirsutism	+	-	-	-	-	-	-	-
Łysienie	-	+	-	-	-	-	+/-	+/-
Otyłość	-	-	-	-	-	-	-	++
Trądzik	-	-	-	-	-	-	-	+
Przerost dziąseł	+	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia pokarmowe								
	+/-	+	-	-	++	++	-	-
INNE								
Stomatitis	+/-	-	++	?	-	-	-	-
Lymphocele	-	-	+	+	+	+	-	-
Gojenie ran	-	-	+	+	-	-	-	+/-
Osteoporoza	+/-	-	-	-	-	-	-	++
Zahamowanie wzrostu	-	-	-	-	-	-	-	+

PODSTAWOWE PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI W PRZESZCZEPIANIU NEREK

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 x 1.0 p.o.	2 x 5mg/kg m.c. p.o.
3	Encorton 0,5 mg/kg m.c.	2 x 1,0 p.o.	Dawka j.w. dostosowywana do stężenia leku: C_0 > 250ng/ml C_2 ok. 1600ng/ml
4	Encorton 0,5 mg/kg m.c.	2 x 1,0 p.o.	
5 i dalsze	Encorton 0,5 mg/kg m.c.	2 x 1,0 p.o.	

Zasady dalszego stosowania leków:

a. Encorton: najczęstszą doustną dawką początkową jest 0,5 mg/kg m.c. następnie dawka jest obniżana do osiągnięcia 10mg/d po 3 miesiącach. Bezodrzuceniowy okres 3 miesięcy upoważnia do rozważenia zupełnego odstawienia steroidów. Niektóre ośrodki stosują metylprednizolon. Zwykle jest to Medrol lub Metypred w dawkach odpowiednio niższych (4 mg metyloprednizolonu = 5 mg prednizonu).

b. CellCept: powinno się sprawdzić poziom MPA po 5 dniach. Dobrać tak dawki aby C_0 wynosiło od początku ok. 3-5ng/ml. Stężenia MPA poniżej 3ng/ml zwiększają ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania. Znaczne zmniejszenie dawek CellCeptu lub jego odstawienie na czas powyżej 7 dni zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania.

Przedłużający się okres skąpo lub bezmoczu wymaga monitorowania stężenia MPA we krwi i ewentualnej zmiany dawkowania.

c. Neoral: monitorowanie stężeń cyklosporyny w czasie C_0 lub C_2 jest obowiązkowe. Zalecane poziomy C2 (bez względu na metodę oznaczania): 0-2 miesiące – 1500-2000 ng/ml, 2-6 miesięcy – 1100-1500 ng/ml, powyżej 6 miesięcy 800-1000 ng/ml.

2. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI: NEORAL + MYFORTIC + GS

Neoral + GS jak w protokole z CellCeptem (tabela). Standardowa dawka dobowa Myfortiku wynosi 1440 mg (2 x 720 mg) i jest równoważna 2,0 CellCeptu. Leczenie należy wdrożyć najpóźniej po 72 godz. po zabiegu, a najlepiej 6 godz. po pojawieniu się perystaltyki. Myfortic należy podawać na czczo zachowując te same warunki w czasie leczenia. Stężenia MPA C_0 są zwykle wyższe niż podczas stosowania CellCeptu.

3. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI: PROGRAF + CELLCEPT + GS

Dzien	Steroidy	Prograf	CellCept
(-) „1”		0,1 mg/kg m.c. p.o.	1,0 p.o.
1 (0.00h)	MP 250 mg i.v.	0,15 mg/kg m.c. p.o.	------
2	MP 125 mg i.v.	2 x dz 0,15 mg/kg m.c. p.o.	2 x 1,0 p.o.
3	MP 125mg i.v.	2 x dz 0,15 mg/kg m.c. p.o.	2 x 1,0 p.o.
4	Encorton 20mg p.o.	2 x dz 0,1 mg/kg m.c. p.o.	2 x 1,0 p.o.
5	Encorton 20mg p.o.	Wg stężenia we krwi optymalne 12-15 ng/ml	2 x 1,0 p.o. wg leukocytozy i Co
6 i kolejne	Encorton 20 mg p.o.	jw	jw

Zasady dalszego stosowania leków:

a. Encorton – dawkowanie niższe niż w leczeniu Neoralem. Po osiągnięciu poziomu terapeutycznego Prografu 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. Szczegóły patrz niżej.

b. CellCept – stosować jak z Neoralem. Dla osiągnięcia terapeutycznych stężeń leku w granicach zalecanych 3-5 ng/ml, dawki CellCeptu mogą okazać się niższe niż podczas stosowania z Neoralem. Neoral zmniejsza znacznie recyrkulację jelitową MPA, zaś Prograf nie wykazuje takiego działania. Producent Prografu sugeruje więc podawanie CellCeptu w dawkach o połowę niższych niż podczas stosowania Neoralu. Po 14 dniach podawania CellCeptu z Prografem można obniżyć dawkę do 2x500mg. Zbyt niskie dawki CellCeptu niezależnie od stosowanego inhibitora kalcyneuryny zwiększają ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania.

c. Prograf: dalsze dawkowanie na podstawie monitorowania poziomów we krwi, które w pierwszym miesiącu powinny wynieść 12-15 ng/ml, następnie 8-12, a po 3 miesiącach 5-8 ng/ml.

Ponieważ 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 Prograf.

4. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI PROGRAF + MYFORTIC + GS

Brak danych literaturowych, próby kliniczne stosowania tego schematu są w toku. Farmakokinetyka MPA i jego metabolitów (MPAG i acMPAG) podczas stosowania Myforticu z tacrolimusem zachowują się podobnie jak podczas stosowania molekularnie równorzędnych dawek CellCeptu.

IMMUNOSUPRESJA Z ZASTOSOWANIEM CZTERECH LEKÓW

Tego typu schematy wykorzystywane są u chorych większego ryzyka immunologicznego, oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Polega ono na zastosowaniu **leczenia indukcyjnego przeciwciałami** poliklonalnymi (Thymoglobulina lub ATG) lub monoklonalnymi (daclizumab – Zenapax; basiliximab – Simulect; anty CD52- alemtuzumab: Campath), **a następnie skojarzonego podawania trzech leków**:

Neoral /Prograf + CellCept /Myfortic + GS

Leczenie indukcyjne z wykorzystaniem przeciwciał poliklonalnych

Przeciwciała poliklonalne to Thymoglobulina lub ATG. Po zastosowaniu leczenia indukcyjnego podaje się jeden z inhibitorów kalcyneuryny w skojarzeniu z pochodnymi kwasu mykofenolowegoz lub bez steroidów.

Globulina antytymocytarna + Neoral / Prograf + CellCept/Myfortic + GS
Globulina antytymocytarna + Neoral/ Prograf + CellCept/Myfortic „bez GS”

Preparat globuliny. Rozpoczęcie podawania preparatu globuliny przed rewaskularyzacją zapewnia lepszą profilaktykę przeciw ostremu odrzucaniu niż podawanie jej po zabiegu. Pierwsza dawka preparatu ATG wynosi 5,0 mg/kg m.c., preparatu Thymoglobuliny 2,5, mg/kg m.c. Przed podaniem globuliny należy wykonać próbę uczuleniową (w rozcieńczeniu 1:1000.

Wlew dożylny (wskazane wkłucie centralne) 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. Przed rozpoczęciem wlewu podaje się dożylnie metylprednisolon i phenergan.

Drugą dawkę podaje się po upływie 24-30 godzin w ilości o połowę mniejszej. Wlew ATG/Thymoglobuline powinien trwać około 6 h.

Trzecią i ewentualne następne podaje się w wysokości zależnej od liczby komórek CD3+ w krwi obwodowej. Ich liczbę utrzymywać poniżej 50 w mm^3 lub codziennie sprawdzać bezwzględną liczbę limfocytów, którą należy utrzymywać około 50-100 w mm^3. Globulina anty – T może zawierać domieszki przeciwciał przeciwpłytkowych, toteż należy zwracać uwagę na liczbę płytek odpowiednio obniżając dawki ATG. Starać się utrzymać liczbę płytek powyżej 80 000 w mm^3. Średnie dawki podtrzymujące wynoszą 1,25 mg/kg m.c. Thymoglobuline lub 2,5-3,0 mg/kg m.c. ATG Fresenius. Sugerowany czas leczenia preparatem immunoglobuliny antytymocytarnej wynosi 3-4 dni. Może być dłuższy w razie bezmoczu. Dawka łączna ATG zazwyczaj wynosi 12-15 mg/kg m.c. Dawka łączna Thymoglobuliny wynosi 6-7,5 mg/kg m.c.

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

CellCept/Myfortic jak w leczeniu standardowym.

Neoral/ Prograf doustnie w zwykłych dawkach do osiągnięciu przez pacjenta poziomów terapeutycznych we krwi – cyklosporyny (C_2) lub tacrolimusu (C_0). W niektórych ośrodkach preferuje się włączenie inhibitora kalcyneuryny 2-3 dni przed zakończeniem stosowania globuliny antytymocytarnej.

W czasie bezmoczu w celu uniknięcia nefrotoksyczności Neoralu lub Prografu wskazane jest stosowanie niższych dawek tych leków lub w ogóle opóźnienie ich wprowadzenia. Należy wówczas ostatniego dnia stosowania ATG podać pełną dawkę Neoralu lub Prografu.

U chorych wysokiego ryzyka można wydłużyć czas stosowania globuliny antytymocytarnej do 10 dni (całkowite dawki będą wówczas wyższe). U chorych z opóźnioną czynnością przeszczepu można obniżyć lub opóźnić stosowanie inhibitora kalcyneuryny.

Wskazana profilaktyka anty-CMV u biorców CMV IgG(+), konieczna u biorców CMV(-) od CMV(+) dawcy.

Leczenie indukcyjne z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych blokujących receptor dla Interleukiny-2 (anty IL-2R Ab)

a. Schemat z użyciem basiliximabu (Simulekt):

Simulect + Neoral/Prograf + CellCpt/ Myfortic + GS

Simulect w dawce 20mg podaje się dwukrotnie w dniu „0" oraz w dniu 4 . Preparat stosuje się we wlewie dożylnym trwającym 20-30 minut. U dzieci dawka wynosi 12 mg/m^2 lecz nie więcej niż 20 mg jednorazowo. Pierwszą dawkę preparatu podaje się przed rewaskularyzacją narządu. Stosowanie Simulectu nie wymaga specjalnego monitorowania.

Neoral/Prograf – jak w standardowym schemacie 3-lekowym

CellCept/ Myfortic – jak w standardowym schemacie 3-lekowym

Steroidy – jak w standardowym schemacie 3-lekowym z szybkim ich odstawianiem.

b. Schemat z użyciem daclizumabu (Zenepax):

Zenapax + Neoral/Prograf + CellCept/ Myfortic + GS

Zenapax dożylnie w dawce 1 mg/kg m.c. lecz nie więcej jednorazowo niż 100 mg. Pierwsza dawka w dniu „0" przed rewaskularyzacją, następne wg. zaleceń producenta w dniach 14, 28, 42 i 56 po transplantacji. Pełne dawkowanie zapewnia zablokowanie IL-2R przez ponad 100 dni. Leczenie Zenapaxem nie wymaga specjalnego monitorowania.

Możliwe jest stosowanie tylko 3 wstrzyknięć Zenapaxu co 14 dni, odmiana tego stosowania jest podanie dawki wyjściowej 100 mg i po 14 dniach 1 mg/kg m.c.

Neoral/Prograf, **CellCept/ Myfortic** - dawkowanie jak w odpowiednich schematach 3-lekowych.

GS – planować, jeśli to możliwe, szybkie ich odstawianie, lub jak w protokołach z CellCeptem.

4. INNE PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI PO PRZESZCZEPIENIU NEREK

A. Schemat immunosupresji Neoral + AZA + GS

Dzień	GS	AZA	Neoral
-1	------	3 mg kg/m.c. p.o.	5 mg/kg m.c. p.o.
1 godz. 0 godz. +12	MP 250 mg i.v. MP 250 mg i.v.	2 mg/kg m.c. p.o.	5 mg/kg m.c. p.o. albo 2 mg/kg m.c. i.v. wlew /2 godz.
2	MP 250 mg i.v.	2 mg/kg m.c. p.o.*	2 x 5 mg/kg m.c. p.o.
3	Encorton 0,5mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c. p.o.*	Dawka j.w. dostosowywana do stężenia leku: C_0 > 250 ng/ml C_2 ok. 1600ng/ml
4	Encorton 0,5 mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c. p.o.*	
5 i dalsze	Encorton 0,5 mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c. p.o.*	

* Dawka ustalana zależnie od liczby leukocytów i płytek.

Zasady dalszego stosowania leków:

a. 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.

b. 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.

c. Neoral: według zasad jak wyżej

B. 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 rapamycyny w połączeniu zarówno z Neoralem lub Prografem, które jednak nie maja przewagi nad skojarzeniem Prograf lub Neoral z CellCeptem (p. objawy niepożądane).

- **Protokół klasyczny**

Neoral – dawki jak w protokole Neoral z CellCeptem

Rapamune 6 mg jednorazowo w dniu (-) 1. 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 mc).

Należy monitorować stężenie rapamycyny i Neoralu we krwi.

- **Protokół z połową dawki Neoralu** w porównaniu do schematów z CellCeptem lub AZA.

Indukcja Zenapax/Simulect

Neoral – 2,5 mg/kg m.c. 2 x dz.

Rapamune pierwsza dawka 6 mg, a następnie 2 mg/d jeden raz dziennie.

Monitorowane stężeń Neoralu: konieczne sprawdzanie C_2 cyklosporyny. Brak jest szczegółowych wytycznych ale wstępne dane wskazują, że stężenia cyklosporyny mogą być niższe niż w protokołach: Neoral + CellCept /AZA+ GS i C_2 wynosić powinno: 0-4 tydz. – 800-900 ng/ml, 4-8 tydz. – 600 – 700 ng/ml, a następnie stopniowo do końca roku około 400 ng/ml.

Monitorowanie stężeń rapamycyny: wiarygodne wyniki uzyskuje się po 5 dniach od rozpoczęcia leczenia lub zmianie dawkowania. Nie należy monitorować częściej niż raz w tygodniu. Poziomy terapeutyczne C_0 8-12 ng/ml przy pełnych dawkach Neoralu. Jeśli stosuje się obniżone dawki Neoralu poziomy powinny wynosić 15-18 ng/ml w pierwszych 3 miesiącach, następnie 12-15ng/ml i po 6 miesiącach 8-12 ng/ml.

C. Schemat: Neoral + Certican (Everolimus) + GS

Uwaga: Ze względu na nasilanie nefrotoksyczności Cyklosporyny przez inhibitory TOR lepiej stosować niższą dawkę Neoralu.

Certican – zalecana wyjściowa dawka dzienna wynosi 1,5 mg (2x0.75 mg), następne dawkowanie ustalane po oznaczeniu stężenia leku we krwi. Docelowe C_0 wynosi 3 – 8 ng/ml. Stężenie 3 ng/ml jest wartością krytyczną, poniżej której wzrasta znacznie ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania.

Neoral – W początkowym okresie po transplantacji stężenie Certicanu 8 ng/ml wydaje się być optymalne, a następnie może być niższe 3-5 ng/ml. Ponieważ Certican nasila nefrotoksyczność Neoralu, obecnie nie zaleca się stosowania pełnych dawek Neoralu jak w schematach z CellCeptem, lecz niższe.

GS jak w protokole z CellCeptem (0.5 mg/kg mc)

Protokoł z obniżoną dawką Neoralu

Indukcja Simulect/Zenapax

Neoral 2 x dz 2,5-3,0 mg /kg. Monitorowanie poziomów C2 CsA: tydz. 0-8: 500-700ng/ml, tydz. 9-12: 450-350 ng/ml i dalej > 12 tyg. 250-350 ng/ml (indukcja pozwala na radykalne zmniejszenie dawek Neoralu).

Certican 2 x dz 1,5 mg. Kontrole stężenia everolimusu w krwi na czczo po 3-5 dniach od wdrożenia lub ewentualnej zmianie dawkowania.

GS jak w protokole z CellCeptem (0.5 mg/kg m.c.).

D. Schemat: Prograf + AZA + GS

Dzien	Steroidy	Prograf	AZA
(-) „1"		0,1 mg/kg m.c. p.o.	3 mg/kg m.c. p.o.
1 (0.00h) + 12 godz.	MP 250 mg i.v.	0,15 mg/kg m.c. p.o.	3 mg/kg m.c. p.o.
2	MP 125 mg i.v.	2 x dz 0,15 mg/kg m.c. p.o.	3 mg/kg m.c. p.o.
3	MP 125mg i.v.	2 x dz 0,15 mg/kg m.c. p.o.	2 mg/kg m.c. p.o.
4	Encorton 20mg p.o.	2 x dz 0,1 mg/kg m.c. p.o.	2 mg/kg m.c. p.o.
5	Encorton 20mg p.o.	Wg stężenia we krwi optymalne 12-15 ng/ml	2 mg/kg m.c. p.o. wg leukocytozy
6 i kolejne	Encorton 20 mg p.o.	jw	jw

Zasady dalszego stosowania leków:

a. Prograf – dostosować dawkę tak aby osiągane stężenia leku były takie jak podczas stosowania z CellCeptem

b. Encorton – dawki można zmniejszać szybciej niż podczas stosowania z Neoralem. Po 3 miesiącach może to być 5mg/d. Możliwe jest całkowite odstawienie GS. Przed tym manewrem ewentualnie zamienić Aza na CellCept.

c. Azatiopryna jest stosowana wg ogólnych zasad.

E. Schemat: Prograf + Rapamune + GS

Uwaga: Rejestracja Rapamycyny nie obejmuje stosowania takiego protokołu

Prograf – dawki w okresie wstępnym o połowę niższe niż w protokołach Prograf + CellCept/Aza + GS

GS – dawkowanie jak w protokołach Prograf + CellCept

Rapamune – pierwsza dawka zwykle 6 mg jednorazowo , następne jeden raz na dobę 2 mg jeden raz dziennie.

Najczęściej stosowane dawki dobowe to 5 mg Prografu + 2 mg Rapamune.

Obowiązuje monitorowanie stężeń obu leków. Rapamune w dawce dobowej powyżej 2 mg zmniejsza ekspozycję na tacrolimus.

Uwaga: W niektórych protokołach GS stosowano tylko przez 5-7 dni natomiast stosowano pełną dawkę daclizumabu / Zenapaxu/ tj. 5 dawek 1mg/kg co 2 tygodnie.

Według ostatnich doniesień protokół Prograf + Rapamune nie ma przewagi nad skojarzeniem Prograf + CellCept, natomiast na pewno powoduje zaburzenia lipidowe i nasila nefrotoksyczność Prografu.

F. Protokoły immunosupresyjne z rapamycyną bez udziału inhibitorów kalcyneuryny

Schemat 1. Rapamune + CellCept + GS zwykle z indukcją przeciwciałami

GS – jak w protokole z Neoralem (0.5mg/kg mc).

CellCept – 2 x d 0,5 a po 3 dniach dostosować do osiągnięcia poziomów terapeutycznych jak w leczeniu Neoral + CellCept + GS (3-5ng/ml).

Rapamune – 15 mg pierwszego dnia doustnie, 5 mg dziennie od drugiego dnia po operacji, z następową redukcją dawki do 3mg/d lub niższej jednorazowo. Poziomy sirolimusu w pierwszych 3 miesiącach powinny wynosić około 15ng/ml, następnie 10-15ng/ml a w drugiej połowie roku około 8-12 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 2. Rapamune + AZA + GS (bardzo małe doświadczenie)

GS – jak w leczeniu z Neoral + AZA + GS

AZA – jak w leczeniu Neoral + AZA + GS

Rapamune – jak w leczeniu Rapamune + CellCept + GS. Indukcja przeciwciałami.

Schemat 3. Certican + CellCept/Myfortic + GS

W protokołach bez CNI z zastosowaniem Certicanu i CellCeptu zalecane dawki to CellCept 2x500 mg, poziom Certicanu 8-12 ng/ml. Certican i Myfortic: Myfortic 2x360 mg, poziom Certicanu 8-12 ng/ml.

5. PROTOKOŁY UZUPEŁNIAJĄCE

Leczenie ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny

1. Protokoły z bardzo szybkim lub szybkim odstawianiem steroidów Neoral/ Prograf + 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 przeciwciał monoklonalnych: raczej Zenapaxu w pełnych dawkach gdyż zapewnia to dłuższy okres ochronny (ponad 100 dni) przed wystąpieniem ostrego odrzucania. Stosuje się wówczas Zenapax + Neoral / Prograf + Steroidy. Należy pamiętać o utrzymaniu odpowiednich dawek Neoralu lub Prografu i ich poziomów w krwi.

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI)

Ostatnie doniesienia wykazują częstość ostrego odrzucania przy wczesnym odstawianiu CsA od 2.8% do 16.3%. Natomiast 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 ma przekonywujących argumentów, że całkowite niestosowanie CNI jest w odległej obserwacji lepsze niż ich przewlekle podawanie. Dobra czynność nerki może być zachowana przy zastosowaniu niskich dawek CNI i dodaniu nienefrotoksycznych leków (CellCept, Rapamune).

Immunosupresja jednolekowa (monoterapia) Neoral lub 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.

6. LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH

Leczenie immunosupresyjne w mikroangiopatii zakrzepowej (HUS)

Wydaje się, że u pacjentów z niewydolnością nerek wywołaną HUS można zastosować w indukcji Simulect lub Zenapax, a jako leczenie podstawowe CellCept w dawce 2 x dz. 1,5 oraz GS. Do rozważenia jest stosowanie Rapamune/Certican + CellCept – są jednak doniesienia o występowaniu mikroangiopatii zakrzepowej po stosowaniu Rapamycyny/Certicanu.

Przeciwciała zwłaszcza OKT3 lub ATG/Thymoglobulina poprzez uwalnianie licznych cytokin mogą aktywować wykrzepianie.

Przewlekła nefropatia alloprzeszczepu nerki

Zalecanym postępowaniem jest redukcja lub odstawienie CNI i dołączenie nienefrotoksycznego leku antyproliferacyjnego: CellCept lub Rapamune/Certican ewentualnie skojarzenie CellCept + Rapamune/Certican.

1. Odstawienie inhibitora kalcyneuryny. W celu unikania nadmiernej immunosupresji należy krótko stosować CsA/TAC z RAPA. Nie zaleca się włączenia sirolimusu 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 stoso-

wać dużych nasycających dawek RAPA jedynie 3-4 mg, a zalecany poziom terapeutyczny wynosi 8-12 ng/ml. (monitorowanie raz w tygodniu). W przypadku jednoczesnego stosowania MMF, dawka dobowa CellCeptu nie powinna przekraczać 1.5 g, zazwyczaj 2x500 mg.

Można odstawić inhibitor kalcyneuryny bez stosowania Rapamune np. u chorego ze znacznymi zaburzeniami lipidowymi. Jeśli stosowano AZA zamienić na CellCept. Jeśli pacjent otrzymywał CellCept należy spróbować podwyższyć jego dawki do 3,0/d tak, aby na pewno AUC przewyższało 30 ng x h/ml (C_0 około 5 ng/ml), GS jak poprzednio. Konieczne staranne monitorowanie kliniczne i utrzymywania dawek CellCeptu tak aby C_0 wynosiło około 5 ng/ml.

W przypadku odstawienia CNI z zastosowaniem Certicanu dawka everolimusa wymaga zazwyczaj 2-3-krotnego zwiększenia, zalecany poziom Certicanu bez CNI to 8-12 ng/ml. Podobnie jak przy RAPA, nie należy odstawiać CNI i włączać everolimusa przy białkomoczu > 800mg/dobę.

2. Redukcja dawek CNI (Neoralu lub Prografu) i dodanie Rapamune /Certican lub CellCeptu. Dawkę inhibitora kalcyneuryny należy zmniejszyć o 50%. Rapamune/Certican wdrożyć wg dawek jak w protokołach z Neoralem/Prografem. CellCept – podwyższyć dawkowanie lub wdrożyć i monitorować wg zasad jak wyżej.

W przypadku dalszego pogarszania się czynności przeszczepionej nerki, po ustaleniu dawki CellCeptu i jego dobrej tolerancji i obniżeniu dawki Neoralu/Prografu (utrzymując poziomy we krwi cyklosporyny C2 około >400 ng/ml lub Prografu 3-4 ng/ml) wymagana jest rewizja rozpoznania. Jeśli w badaniu biopsyjnym utrzymują się zmiany nefrotoksyczne odstawić inhibitor kalcyneuryny i rozważyć dołączenie Rapamune/Certicanu.

W przewlekłym humoralnym odrzucaniu (charakterystyczny obraz hist-pat, C4d+, obecne przeciwciała przeciwko dawcy) należy intensyfikować immunosupresję, dobre efekty opisano po konwersji leczenia na tacrolimus + MMF (MMF hamuje produkcję przeciwciał). Przeciwciała przeciwko dawcy mogą być także eliminowane poprzez zastosowanie plazmaferezy, immunoadsorpcji, rituximabu.

Nawrót kłębuszkowego zapalenia nerek lub glomerulopatia „de novo"

W przypadku nawrotu lub rozwoju *de novo* glomerulopatii (bez odrzucania) nie odstawiać Neoralu, wdrożyć leczenie CellCeptem jeśli nie był stosowany ewentualnie zwiększyć jego dawkowanie. Można zamienić Neoral na Prograf. Niestety wyniki takiego manewru są niepewne. Odstawienie CNI i podanie Rapamune może nasilić białkomocz.

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

U takich chorych należy rozważyć konwersję Neoralu/Prografu na Rapamycynę lub Rapamycynę + CellCept. Wstępne dane sugerują, że oba te leki zmniejszają ryzyko rozwoju choroby nowotworowej.

7. LECZENIE EPIZODÓW OSTREGO ODRZUCANIA

Leczenie standardowe

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 > 75kg lub 15mg/kg lub niższe).
3. Standardowe leczenie trwa 3 dni.
4. Po epizodzie odrzucania obowiązuje podwyższenie podstawowej immunosupresji.
5. Obniżenie się częściowe poziomu kreatyniny uważamy za remisję częściową, wówczas można przedłużyć leczenie MP o dalsze dwa dni.
6. Brak poprawy po 5 dniowym leczeniu świadczy o steroidooporności i jest wskazaniem do leczenia przeciwciałami (ATG / Thymoglobuline lub OKT3).
7. Wdrożenie leczenia przeciwciałami powinno być poprzedzone badaniem biopsyjnym. Tylko pacjenci, u których rozpoznanie ostrego odrzucania ustalono biopsyjnie przed wdrożeniem leczenia steroidami nie wymagają powtórnej biopsji przeszczepu.
8. U chorych z podejrzeniem ostrego odrzucania po upływie roku od transplantacji należy przed rozpoczęciem leczenia starać się wykonać biopsję przeszczepu.
9. 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, Neoralu na Prograf).
10. Należy pamiętać, że w przypadkach powolnego pogarszania się czynności przeszczepu bardzo rzadko uzyskuje się całkowitą remisję odrzucania co nie świadczy o lekooporności lecz o włóknieniu.

Leczenie epizodów ostrego odrzucania przeciwciałami

Uwaga: Zawsze po rozpoznaniu biopsyjnym. Należy zawsze wdrozyć profilaktyczne leczenie anty-CMV

1. Stosowanie przeciwciał poliklonalnych (ATG, Thymoglobuline)

Obowiązuje wykonanie próby śródskórnej (w rozcieńczeniu 1:1000). W przypadkach wątpliwych stosuje się premedykację jak w leczeniu OKT3.

Pierwsza dawka wynosi 2,5 mg/kg m.c. – Thymoglobuliny lub 5,0 mg/kg m.c.-ATG we wlewie dożylnym trwającym 6 godzin Druga dawka w tej samej wysokości. Monitorowanie leczenia: codzienne oznaczanie leukocytozy oraz liczby płytek. Szczegóły patrz terapia 4-lekowa. Standardowe leczenie trwa 10 dni, może

być krótsze przy bardzo dobrej odpowiedzi terapeutycznej. Brak odpowiedzi po 5 dniach leczenia sugeruje oporność na ten lek. Należy wówczas rozważyć celowość przedłużania leczenia ponad 7 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 dawką:

Sposób podawania:

Na 6 godzin przed podaniem OKT 3 – 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 OKT 3 (2,5 mg = ½ ampułki) OKT3 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 mm^3.

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.

8. ZAMIANA (KONWERSJA) STOSOWANYCH LEKÓW. 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 użyciu są dwa protokoły: eliminacja steroidów (*steroid avoidance*) lub stosowanie ich w niewielkich dawkach i odstawienie steroidów (*steroid withdrawal*).

W protokołach z krótkotrwałym stosowaniem GS konieczne jest stosowanie indukcji przeciwciałami. Schematy takie stosowane są planowo lub interwencyjnie

1. **Leczenie bez stosowania steroidów** (*steroid avoidance protocol*) (planowo). Indukcja Zenapax/Simulect lub globulina anty-T, Solumedrol 250 mg jednorazowo a następnie przez 5 dni prednisolon 20 mg/dz. + Inhibitor kalcyneuryny + CellCept. Większe doświadczenie uzyskano ze stosowaniem Prografu, jakkolwiek stosowano również Neoral.

2. **Schemat leczenia z szybkim odstawianiem** steroidów (*steroid withdrawal protocol*) (planowo). Indukcja jak wyżej Zenapax/Simulect lub globulina anty-T + inhibitor kalcyneuryny + CellCept + Solumedrol 250 mg jednorazowo a następnego 20 mg/d, 10 mg/d i zmniejszanie do 5 mg/d w ciągu miesiąca. Wycofać się ze stosowania GS w ciągu 1-3 miesięcy. Wydaje się, że ryzyko ostrego odrzucania po odstawieniu GS we wczesnym okresie po zabiegu jest mniejsze niż w odstawianiu w późniejszym okresie.

3. **W przypadku istotnych powikłań sterydoterapii** zaleca się rozważenie ostrożnego odstawienia steroidów po długotrwałym ich stosowaniu i immunosupresji inhibitor kalcyneuryny + CellCept (jeśli pacjent otrzymywał Azatioprynę konieczna zamiana na CellCept) u dzieci z zahamowaniem wzrostu, u pacjentów z cukrzycą lub ze zmianami kostnymi, u kobiet z zaburzeniami miesiączkowania, które chcą zajść w ciążę, w nawracających zakażeniach, w nowotworach.

Ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania po odstawieniu GS po długotrwałym ich stosowaniu jest większe niż po planowym szybkim ich odstawieniu. Wytwarza się bowiem zjawisko podobne do steroidozależności jak w idiopatycznym zespole nerczycowym.

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 tolerujących Neoral/Prograf i CellCept. CsA C_0 przed upływem roku po odstawieniu GS w granicach 180-200 ng/ml lub C_2 CsA około 800 ng/ml, Co 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 lub Neoral na Prograf, Neoral + Rapamune/Certican, Prograf + Rapamune/Certican

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

Zasady konwersji Azatiopryna – CellCept/Myfortic

Wskazania:

- Nawracające epizody ostrego odrzucania pomimo adekwatnego leczenia Neoralem/Prografem + GS u pacjentów z dobrą tolerancją azatiopryny.
- Nefrotoksyczność Neoralu / Prografu powodująca przewlekłą niewydolność przeszczepionej nerki mimo „właściwych" poziomów w krwi (patrz leczenie przewlekłej nefropatii) i konieczność zmniejszenia dawek tych leków.
- Nawrót pierwotnej glomerulopatii lub glomerulonephritis *de novo:* nie należy redukować dawek Neoralu lub Prografu.

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 Myfortiku do 1440mg/d. Monitorowanie wg ogólnych zasad.

Zasady konwersji CellCept - Azatiopryna

Wskazania:

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

Wystąpienie biegunek wymaga rewizji diety: na próbę wykluczyć mleko, zmienić wodę mineralną na inną niegazowaną, nie zawierającą magnezu, spróbować diety bezglutenowej. Stosować leczenie objawowe. Jeśli biegunki wystąpią po leczeniu antybiotykami rozważyć możliwość zakażenia C*lostridium difficile* lub innymi drobnoustrojami. Jeśli tak wdrożyć leczenie doustne Vancomycyną lub Metronidazolem

- Względy ekonomiczne, planowana ciąża. W tych wypadkach 4 miesięczne leczenie po transplantacji wydaje się zbyt krótkie i stwarza ryzyko wystąpienia epizodu ostrego odrzucania, zwłaszcza u chorych, którzy taki epizod uprzednio przebyli.

Sposób wykonania:

Odstawić CellCept, następnego dnia podać AZA 2 mg/kg m.c., a następnie dostosować dawkę jak w protokołach z AZA.

Zasady konwersji CellCept – Myfortic lub Myfortic – CellCept

Ponieważ nie są to identyczne środki lecznicze mimo identycznego mechanizmu działania i profilu działań niepożądanych, decyzja o zamianie CellCeptu na Myfortic lub odwrotnie powinna być starannie wyważona, wskazane monitorowanie stężeń MPA przed i po zamianie. Wprawdzie 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 Neoral – Prograf

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

Sposób wykonania:
Odstawić Neoral, odczekać 12-24 godziny, wdrożyć leczenie Prografem wg zasad jak wyżej tj 0,1mg/kg dwa razy na dobę a następnie utrzymywać odpowiednie poziomy w krwi.

Zasady konwersji 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. Wdrożyć leczenie Neoralem w dawce 4mg/kg dwa razy dziennie, po trzech dniach sprawdzić poziom CSA w krwi i dostosować dawki wg wskazań ogólnych.

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(7), 2234-2240.
2. Allison A.C., Eugui E.M.: *Mycophenolate mofetil and its mechanism of action*. Immunopharmacology 2000, 47, 85-118.

3. Alloway R.R., Isaacs R., Lake K. i inn.: *Raport of the American Society of Transplantation Conference on immunosuppressive drugs and the use of generic immunosupressants*. Am. J. Transpl. 2003, 1211-1215.
4. Artz M.A., Boots J.M.M., Ligtenberg G. i inn.: *Conversion from cyclosporine to tacrolimus*. Am. J. Transpl. 2004, 4, 937-945.
5. Bączkowska T., Lao M.: Leki immunosupresyjne, [w:] *Transplantologia kliniczna*, red. Rowinski W., Wałaszewski J., Pączek L., PZWL, Warszawa 2004, s. 128-158.
6. Bechstaein W.O.: *Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management*. Transpl. Intern. 2000, 13, 316-326.
7. Belitski P., Levy G.A., Johnston A.: *Profilowanie wchłaniania neoralu – poprawa skutecznosci*. Transpl. Proc. 2000, Suppl 3A: 1-10 (pol. Reprint).
8. Bennet W.M.: *Immunosupression with mycophenolic acid: One size does not fit all*. JASN. 2003, 14, 23812386.
9. Behrend M.: *Mycophenolate mofetil (CellCept). Expert Opin.* Invest. Drugs. 1998, 7(9), 1509-1519.
10. Berthoux F., Abramowicz D., Bradley B. i inni: *European Best Practice Guidelines For Renal Long-term Immunosupression in Renal Transplantation*. NDT 2002, 17, Suppl. 4, 19-22.
11. Birkeland S.A.: *Steroid-free immunosupression in renal transplantation*. Transplantation 2001, 71, 1089-1090.
12. Bloom R.D., Rao V., Weng F. i in.: *Association of hepatitis C with postransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus*. JASN, 2002, 13, 1374-1380.
13. Bresnahan B., Pascual M.: *Understanding the impact of calcineurin inhibitor-based-immunosupression....* Nephrology Updates 2004, 1, 1-10.
14. Buell J.F., Gross T.G., Woodle E.S.: *Malignancy after transplantation*. Transplantation 2005, 80 (Suppl 2), 254-264.
15. Budde K., Curtis J., Knoll G. i in.: *Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered... in renal transplant patients*. Am J. Transpl. 2004, 4, 237-243.
16. Budde K., Glander P., Diekmann F. i in.: *Reviev of the immunosuppressant enteric-coated mycophenolate sodium*. Expert opinion on pharmacotherapy 2004, 5, 1333-1345.
17. Bunnapradist S., Daswani A., Takemoto S.K.: *Graft survival following living donor renal transplantation: comparison of tacrolimus and cyclosporine microemulsion with mycophenolate mofetil*. Transplantation 2003, 76, 10.
18. Bunnapradist S., Lochlainn E.N., Takemoto S.K. i in.: *Antibody induction and their associated oucomes in cadaveric kidney transplantation*. ATC 2004, Boston, Abstr 387.

19. Bustami R.T., Ojo A.O., Wolfe A. i in.: *Immunosuppression and the risk of postransplant malignancy....* Am. J. Transpl, 2004, 4, 87-93.
20. Chapman T., Perry C.M.: *Everolimus*. Drugs 2004, 64, 861-872.
21. Charpenter B.: *An induction versus no-induction protocol to anticalcineurin immunosupression using very low dose steroids*. Transpl. Proc. 2001, 33, (Suppl June), 3S-10S.
22. Cherikkh W.S., Kaufman H.M., McBride M.A.: *Association of the type of induction immunosupression with postatransplant lymphoproliferative disorder*. Transplantation 2003, 76, 1289-1298.
23. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. i in.: *Randomized long term trial of tacrolimus and sirolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) and sirolimus....* Transplantation 2004, 244-251.
24. Ciancio G., Miller J., Gonwa T.A.: *Review of Maior Clinical Trials with Mycophenolate Mofetil in Renal Transplantation*. Transplantation 2006, 80(2S), S191-200.
25. Cole E., Maham N., Cardella C. i in.: *Clinical benefits of Neoral C_2 monitoring in the long-term management....* Transplantation 2003, 75, 2086-2090.
26. Cole E., Midtveth K., Johnson A. i in.: *Recommendations for implementation of Neoral C_2 monitoring in clinical practice*. Transplantation 2003, 73 (Suppl May15), S19-S22.
27. Cox V.C., Ensem M.H.: *Mycophenolate mofetil for solid organ transplantation: ...need for clinical pharmacokinetic monitoring?* Therapeutic Drug Monitoring 2000, 25, 137-157.
28. Danovitz G.M.: *Immunosuppresant – Induced Metabolic Toxicieties*. Transpl. Revievs, 2000, 14(2), 65-81.
29. Davidson J., Wilkinson A. (Chairmen): *New onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines*. (Panel meeting, Barcelona 2003). Transplantation 2003, 75,Suppl May 27, S1-S-24.
30. de Mattos A.M., Olyael A.J., Bennet W.M.: *Nephrotoxicity of Immunosuppressive drugs...* AJKD 2000, 35(2), 333-346.
31. Denton M.D., Magee C.C., Sayegh M.H.: *Immunosuppressive strategies in transplantation*. Lancet 1999; 353: 1083-1091.
32. Diekman F., Weiser J. i in.: *Conversion to rapamycine in renal alograft recipients with biopsy proven nephrotoxicity*. Transpl. Proc. 2001, 33, 3234-3235.
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(4), 466-475.
34. Durlik M., Rauch C., Thyroff U. i in.: Comparison of peak and trough level monitoring of cyclosporine treatment using two modern cyclosporine preparations. Transpl. Proc. 2003, 35, 1304-1307.

35. *Equoral – product monograph: Ivax*, Praha.
36. *European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: Placebo-controlled study of mycophenolete cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection*. Lancet, 1995, 345:1321-1325.
37. First M.R.: *Strategies to minimize immunological and nonimmunological risk factors in the ranal transplant population*. Transplantation 2001, 72, (Suppl September), S20-S24.
38. Fletchner S.M., Goldfarb D., Modlin C. i in.: *Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs*. Transplantation 2002, 74, 1070-1076.
39. Formica R.N., Friedman A.L., Lorber M.I.: *Evolving role of sirolimus immunosupression after organ transplantation*. Curr. Opinion in Organ Transplant. 2002, 7, 353-358.
40. Formica R.N. Jr, Lorber K.M., Friedman Al. i in.: *Sirolimus-based immunosupression with reduced dose cyclosporine or tacrolimus after renal transplantation*. Transpl. Proc. 2003, 35, Suppl 4A, 95S-98S.
41. Funch D.P., Hnin Hnin Ko, Travasco J., *et al.*: *Postatransplant Lymphoproloterative Disorders among Renal Transplant Patients in Relation to Use of Mycophenolate Mofetil*. Transplantation 2005, 80 (9), 1174-80.
42. Gaillard S., Dharnitharka V., Agodoa L., *et al*.: *Postatransplant Lypmphpproliferative Disorders after Renal Transplantation in the Unites States in Era of Modern Immunosupression*. Transplantation 2005, 80 (9), 1233-43.
43. Gaston R.S.,Chandrakantan A.: *Diabetes mellitus after kidney transplantation*. Am. J. Transpl. 2003, 3, 512-513.
44. Gaston R.S.: *Potential Utility of Rapamycin and Tacrolimus in Long-Term, Low-Toxicity Regiments*. Transplant. Proc. 1999, 31 (Suppl 8A): 17S-22S.
45. Giral M., Nguyen M., Daguin P. i in.: *Mycophenolate Mofetil Does Not Modify of Cytomegalovirus Disease after Kidney Transplantation but Prevents CMV-Induced Chronic Graft Dysfunction*. J. Am. So. Nephrol, 12(8), 1758-1763.
46. Gonwa T., Johnson C., Ahas N. i in.: *Randomized trial of tacrolimus + mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine + mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation...* Transplantation, 2003, 75, 2048-2053
47 Gonwa T., Mendez R., Yang H.C. i in.: *Randomized Trial of tacrolimus in combinaton with sirolimus or mycophenolate mofetil...* Transplantation 2003, 75, 1213-1220.
48. Gregory C.R.: *Immunosuppressive Approaches to the Prevention of Graft Vascular Disease*. Transplant. Proc. 1998, 30: 878-88.
49. Grenda R.: *Poli i monoklonalne przeciwciała antylimfocytarne we współczesnej praktyce klinicznej w transplantologii narządów unaczynionych*. Ordynator Leków, 2003, 3, 7-11.

50. Grinyo J.P., Gil-Vernet S., Cruzado J.M. i in.: *Calcineurin-free immunosupression based on antithymocyte globulin and mycophenolate mofetil... Results after 5 years*. Transplant Int. 2003, on line (springerlink), July 22.
51. Groth C.G., Backman L., Morales J.-M. i in.: *Sirolimus (Rapamycin) – based therapy in human renal transplantation*. Transplantaion 1999, 67 (7), 1036-1042.
52. Guba M., Breitenbruch P., Steinbauer M. i in.: *Rapamycin inhibits primary metastatic tumor growth*. Nature Medicine, 8(2), 128135.
53. Hale M.D., Nicholls A.J., Bullingham R.E.S. i in.: *The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation*. Clin. Pharm. Therap. 1998, 64, 672-683.
54. Halloran P.F. (red.) i in.: *Pharmacology of Immunosuppression* (73-182), [w:] *Primer on Transplantaion*, II wyd., (red. Norman D.J. i Turka L.A.), Am. Soc. Transpl. 2001.
55. Hardinger K.L., Brennan D.C., Lowell J., *et al.*: *Long-term outcome of gastrointestinal complications in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil*. Transpl. Inter. 2004, 17, 609-616.
56. Heisel O., Heisel R., Balshaw R., Keown P.: *New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors*. Am. J. Trasnspl. 2004, 4, 563-595.
57. Helderman J.H., Goral S.: *Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression*. JASN, 2002, 13, 277-278.
58. Hricik D.E., Heeger P.S.: *Minimization of Immunosupression in Kidney Transplantaion*. Transplantaion 2001, 72(8), Suppl. S32-35.
59. Hricik D.E.: *Use of sirolimus to facilitate cyclosporine avoidance or steroid withdrawal in kidney transplant recipients*. Transpl. Proc. 2003, 35, Suppl. 4A, 73S-78S.
60. Irish W., Sherrill B., Brennan D.C. i in.: *Three-year posttransplant graft survival in renal transplant patients ... receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion*. Transplantation 2003, 76, 1686-1690.
61. Johnson R.W.G., Kreis H., Oberbauer R. i in.: *Sirolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation.* Transplantation 2001, 72, 777-786.
62. Johnston A., Belitzky P., Horvath P. i in.: *Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine*. Eur. J. Pharmacol. 2004, 60, 389-39.
63. Kahan B.D.: *Rapamycin: personal algorithms for use based on 250 treated renal allograft recipients*. Transplant. Proc. 1998, 30(5): 2185-2188.
64. Kahan B.D.: *Considerations Concerning Generic Formulations of Immunosuppressive Drugs*. Transpl. Proc.1999, 31(3), 1635-1641.
65. 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.
66. Kasiske B.L., Chkkera H.A., Louis T.A., Ma J.Z.: *A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation*. JASN 2000, 11, 1910-1917.

67. Kasiske B.L., Snyder J.J., Gilbertson D. i in.: *Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States*. Am .J. Transpl 2003, 3, 178-185.
68. Keown P.A., Balshaw R., Khorasheh S. i in.: *Meta-Analysis of Basiliximab for ....* Biodrugs, 2003, 17, 271-279.
69. Khanna A., Plummer M., Bromberek C. i wsp.: *Expression of TGF-b and fibrogenic genes in transplant recipients with tacrolimus and cyclosporine nephrotoxicity*. Kidney Int., 2002, 62, 2257-2263.
70. Knoll G.A., Macdonald I., Khan A., *et al*.: *Mycophenolate Mofetil Dose Reduction and the*
71. *Risk of Acute Rejection after Renal Transplantation*. JASN. 2003, 14, 2381-2386.
72. Kreis H., Oberbauer R.,Campistol J.M. i in.: *Long-term benfits with sirolimus – based therapy*. J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 800-817.
73. Kreis H.A.: *New strategies to reduce nephrotoxicity*. Transplantation 2001, 72(12), Suppl. SS99-104.
74. Kuypers D.R.J., Evenpoel P., Maes B. i in.: *The use of ani-CD25 monoclonal antiband mycophenolate mofetil enables the use of low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients*. Clin. Transpl. 2003,17, 234-241.
75. Lao M., Pączek L., Rowiński W.: *Protokoły immunosupresji w przeszczepianiu narządów unaczynionych*. Rozdział w „Transplantologia kliniczna", red. Rowinki W., Wałaszewski J., Pączek L.), PZWL Warszawa 2004, s. 160-178.
76. Lao M., Rowiński W.: *Transplantacja nerek*. Rozdział w Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2003 (red. Puka J. i inni), Artur Matys, MAKmedia, Sopot 2004, s. 53-96.
77. Lebranchu Y., Buchler M., Etienne I. i wsp.: *Immunoprophylaxis with Basiliximab Compared with Antythymocyte Globulin ....* Am. J. Transpl. 2002, 2, 48-56.
78. Levy G., Thervet E., Lake J. Uchida: *Patient management by Neoral C_2 monitoring: an international consensus*. Transplantation 2002, 73 (Suppl May 15), S12-S18.
79. McAlister V.C., Gao Z., Perelman K. i wsp.: *Sirolimus-Tacrolimus combination Immunosuppression*. Lancet 2000, 355:376-377.
80. MacDonald A.S.: *A worlwide, phase III, randomized, controlled safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen*. Transplantation, 2001, 71, 271-280.
81. McDonald A.S.: *A Woirlwide Phase III, Randomized, Controlled, Safety and Efficacy study of Sirolimus/Cyclosporine Regimen...* Transplantation, 2001, 71(2), 271-280.
82. Maes B.D., Vanrenterghem Y.F.: *Induction with polyclonal antibodies*. Curr. Opin. In Organ Transplant. 1999, 4: 305-311.

83. Margreiter R.: *Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin mictroemulsion in renal transplantation: a randomized multicenter study*. Lancet 2002, 359, 741-746.
84. Matas A.J., Kandaswamy R., Gillingham K., *et al.*: *Prednisone-Free Immunosupression – A 5-Year Experience*. Am. J. Transplant. 2005, 5(10), 2473-2478.
85. 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.
86. 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.
87. Meier-Krishe H.-U., Kaplan B.: *Cyclosporine Microemulsion and Tacrolimus are associated with Decreased Chronic Allograft Failure and …* Am. J. Transpl. 2002, 2, 100-104.
88. 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.
89. Mendez R., Light J., Pearson T.C. i in.: *Neoral therapy by C_2 monitoring and Simulect induction can result in low acute rejection rate in renal transplant recipients*. ATC 2004, Abstr. 355.
90. Morales J.M., Wirmner L., Kreis H. i in.: *Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity ….* Am. J. Transpl. 2002, 2, 436-442.
91. Mota A., Arias M., Taskinen E. i in.: *Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal...* Am. J. Tranpl. 2004, 4, 953-961.
92. Mourad D.Wallemacq, Konig J. i inni: *Therapeutic Monitoring of mycophenolate Mofetil in Organ Transplant Recipients*. Clin. Pharmacokinet. 2002, 41(5), 319-327.
93. Mueller T.: *Thymoglobuline: an immunologic overview*. Curr. Opinion Organ Transpl. 2003, 8, 305-312.
94. Nakagawa M., Sakamoo N., Enomoto N. i in.: *Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporine*. A. Am. J. Transpl. 2004, 4, 583-595.
95. Nashan B., Cole E., Levy G., Thervet E.: *Clinical validation studies of Neoral C_2 monitoring: a reviev*. Transplantation 2002, 73 (Suppl May 15), S3-S11.
96. Nashan B., Light S., Hardie I.R. i wsp.: *Reduction of Acute Renal Allograft Rejection by Daclizumab*. Transplantation 1999, 67: 110-115.
97. Nashan B.: *The Interleukin-2 Inhibitors and Their Role in Low-Toxicity Regiments*. Transplant. Proc. 1999, 31 (Suppl 8A): 23S-26S.

98. Nashan B.: *Maximizing the clinical outcome with mTOR inhibitors* ... Transpl. Int. 2004, 17, 279-285.
99. Offermann G.: *Five years results of renal transplantation on immunosuppressive triple therapy with mycophenolate mofetil*. Clin. Transpantation 2003, 17, 43-46.
100. Ojo A.O., Meier-Krishe H.-U., Hanson J.A. i in.: *Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection*. Transplantation 2000, 69(11), 2405-2409.
101. Pascual M., Curtis J.,DelmonicoF.L. i in.: *A prospective , randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation*. Transplantation 2003, 75, 1501-1505.
102. Pawinski T., Hale M., Korecka M. i in.: *Limited Sampling Strategy for Estimation pf Mycophenolic Acid Area Under Curve in Adult Renal Translnt Patents Treated with Concomitant Tacrolimus*. Clin. Chem. 2002, 48(9), 1497-1504.
103. Pelletier R.P., Akin B., Henry M.L. i in.: *The impact of mycophenolate mofetil dosing pattern on clinical outcome* ... Clin. Transpl. 2003, 17, 200-2005.
104. Pelletier R.P., Akin B., Henry M.L., *et al*.: *The impact of mycophenolate mofetil dosing pattern on clinical outcome after renal transplantation*. Clin. Transplant. 2003, 17(3), 200-205.
105. Peter J.H., Gregoor S., Teun van Gelder i wsp.: *Mycophenolic acid plasma concentrations in kidney allograft recipients with or without cyclosporin: a cross-sectional study*. Nephrol. Dial. Transplant. 1999, 14: 706-708.
106. Plosker G.L., Foster R.H.: *Tacrolimus*. Drugs 2000, 59(2), 323-389.
107. Pollard S., Nashan B., Johnston A. i i.: *A pharmacokinetic and clinical of the potential clinical impact using different formulations of cyclosporine A Reviev*. Clin. Therapeutics 2003, 25, 1654-1669.
108. Prograf „Product Monograph", Fujisawa, May 2003.
109. Robson R.A., Opeltz G., Cecka J.M. i in.: *Risk of PTLD & other malignacy CTS Registry*. ATC 2004, Boston, Abstr 139.
110. Roza A., Tomlanovich S., Marion R. i in.: *Conversion of stable renal alograft patients to bioequivalent cyclosporine formulation*. Transplantation. 2002, 74, 1013-1017.
111. Russ G.R., Campbell S., Chadban S. i in.: *Reduced and standard target concentration tacrolimus with sirolimus in renal allograft recipients*. Tranpl. Proc. 2003, 35, Suppl 4A, 115S-117S.
112. Sabatini S.,Ferguson R.M., Helderman J.H. i in.: *Drug substititution in transplantation. A National Kidney Foundation White Paper*. AJKD, 1999, 33, 389-397.

113. Said T., Al.-Moussawi M., Samhan M., Lao M.: *Cyclosporin conversion to CellCeopt in cadaveric renal allograft recipient with hemolytic uremic syndrome*. Transpl. Proc. 1999, 31, 3295-3297.
114. Salvadori M., Bertoni E.: *Enteric-coated mycophenolate sodium: role in transplantation*. Therapy 2006, 3(2), 201-214.
115. 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. Transplantation 2004, 2(2), 231-236.
116. Schnitzler M.A., Hardinger K.L., Brennan D.C. i in.: *Tacrolimus dose adiustment and post-transplant diabetes mellitus in US renal transplantation*. ATC 2004, Boston, Abstr 687.
117. 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.
118. Schnitzler M.A., Hardinger K.L., Brennan D.C.: *MMF dose modification following GI complications in renal transplantation*. Am. J. Transpl. 2004, 4 (Suppl 8), AST Congress 2004, Abstr. 719.
119. Schnitzler M.A., Hardinger K.L., Lentine K.L., *et al*.: *MMF dose reduction following diarrhea in renal transplantation*. Am. J. Transpl. 2005, 5 (Suppl 11), AST Congress 2005, Abstr. 688.
120. Schnuelle P., van der Heide J.H., Tetzges A. i in.: *Open randomized trial comparing withdrawal either cyclosporine or mycophenolate mofetil ....* JASN, 2002, 13, 536-543.
121. Shaw L., Korecka M., Venkateramanan R. i in.: *Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics ....* Am. J. Transpl. 2003, 3, 534-542.
122. Srinivas T.R., Kaplan B., Meier-Krishe H.-U.: *Mycophenolate mofetil in solid organ transplantation. Expert Opinion on Pharmacother*. 2003, 4, 2325-2345.
123. Srinivas T.R., Meier-Krische H.-U., Kaplan B.: *Everolimus in renal transplantation Current Opinion*. Org. Transpl. 2002, 7(4), 359-305.
124. Srinivas T.R., Kaplan B., Meier-Krishe H.-U.: *Mycophenolate mofetil in solid organ transplantation*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2003, 4, 2325-2345.
125. Srinivas T.R., Kaplan B., Schold J.D., *et al*.: *The impact of mycophenolate mofetil on l ong- term outcomes in kidney transplantation*. Transplantation 2006, 80 (2S), S211-220.
126. Stefoni S., Midtvedt K., Cole E. i in.: *Excellent efficacy and tolerability of C_2-monitoring for cyclosporine microemulsion (CsA-ME, Neoral): results of MO2ART., a 12-month randomized international study*. ATC 2004, Boston, Abstr. 294.

127. *Raport grupy ekspertów powołanej przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne w celu określenia stanowiska dotyczącego stosowania generycznych preparatów cyklosporyny*. Nefrol Dial. Polska 2004, 8, 39-40.
128. Rostaing L., Cantarovich D., Mourad G., *et al*.: *Corticosteroid-Free Immunosuppression with Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil and Daclizumab Induction in Renal Transplantation*. Transplantation 2005, 79(7), 807-814.
129. *The tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: A Blindedbi, Randomized clinical Trial of mycophenolate mofetil for the prevention ofacute rejection in cadaveric renal transplantation*. Transplantation 1996, 61, 1029-1037.
130. Thervet E., Pfeffer P., Scolari M.P. i in.: *Clinical outcome during the first three months postransplant ..... managed by C_2 monitoring*. Transplantation 2003, 76, 903-908.
131. Tran H.T.B., Acharya M.K., McKay D. i in.: *Avoidance of cyclosporine in renal transplantation: effects of daclizumab, mycophenolate mofetil and steroids*. JASN, 2000, 11, 1903-1909.
132. Undre N.A., Stevenson P., Schafer A.: *Pharmacokinetics of Tacrolimus: Clinically Relevant Aspects*. 1999, 31 (Suppl. 7A): 21S-24S.
133. Valente J.F., Hricik D., Weigel K. i in.: *Comparison of Sirolimus v. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing...* Am. J. Transpl. 2000, 3, 1128-1134.
134. van Gelder T., Klup J., Barten M.J. i in.: *Comparison of effects of tacrolimus and cyclosporine on pharmacikinatics of mykophenolic acid*. Ther.Drug Monitoring 2001, 119-128.
135. van Gelder T., Hilbrands L.B., Vanrenterghem Y. i wsp.: *A Randomized Double-Blind, Multicenter Plasma Concentration Controlled Study of the Safety and Efficacy of Oral Mycophenolate Mofetil for the prevention of Acute Rejection After Kidney Transplantation*. Transplantation, 1999, 68: 261-266.
136. Vanrenterghem Y., Lebranchou Y., Hene R. i in.: *Double-blind comparison of two Corticosteroid regimens plus mycophenolate mofetil and cyclosporine for prevention of acute allograft rejection*. Transplantation 2000, 70, 1352-1359.
137. Vincenti F., Light J., Pearson T. i in.: *Is it necessary to withhold Neoral (CsA) therapy during delayed graft function ...* ATC 2004, Boston, Abstr. 1208.
138. Vincenti F., Monaco A., Grinyo J. i in.: *Muliticenter, randomized prospective trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil*. Am. J. Transpl. 2003, 3, 306-311.
139. Vincenti F., Kirkman R., Light S. i wsp.: *Interleukin-2 Receptor Blockade With Daclizumab to Prevent Acute Rejection in Renal Transplantation*. N. Engl. J. Med. 1998, 338: 161-165.

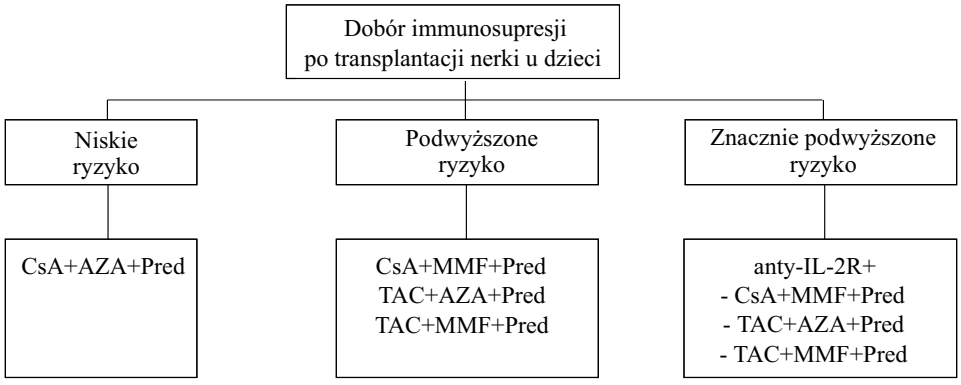
140. Vincenti F.: *Potential of Daclizumab in Solid Organ Transplantation*. BioDrugs 1999, 11(5): 333-341.
141. Vincenti F.: *Is complete avoidance of calcineurin inhibitors or steroids now possible?* Transpl. Proc. 2001, 33 (Suppl June), 11S-18S.
142. Vincenti F., Monaco A., Grinyo J., *et al.*: *Multicenter Randomized Prospective Trial of Steroid Withdrawal in Renal Transplant Recipients Receiving Basiliximab, Cyclosporine Microemulsion and Mycophenolate Mofetil*. A. J. Transpl. 2003, 306-311.
143. Vitko S., Tedesco H., Eris J. i in.: *Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients...* Am. J. Transpl. 2004, 4, 626-635.
144. Venrenterghem Y., van Hoof J.P., Sqifflet J.-P., *et al*.: *Minimization of Immunosuppressive Therapy After Renal Transplantation: Results of a Randomized Controlled Trial*. Am. J. Transplant. 2005, 5, 87-95.
145. Venrenterghem Y., Lebranchu Y.,Hene R., *et al*.: *Double-Blind Comparison of Two Corticosteroid Regimens Plus Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine for Prevention of Acute Allograft Rejection*. Transplantation 2000, 70(9), 1352-1359.
146. Watashi K., Hijikata M., Hosaka M. i in.: *Cyclosporin A suppresses replication of Hepatitis C Virus genome ....* Hepatology 2003, 38, 1282-1288.
147. Weir M.R., Ward M.T., Blahut S.A. i in.: *Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy*. Transpl. Proc. 2000, 32, Suppl 3A, S45-S52.
148. Weir M.: *Impact of immunosuppressive regimen on postranslant diabetes mellitus*. Transpl. Proc. 2001, 33, No 5A (Suppl.), S27-S31.
149. Włodarczyk Z., Wałaszewki J., Perner F. i in.: *Freedom from rejection and stable kidney function are excelent criteria for steroid withdrawal in tacrolimus-treated kidney transplant recipients*. Annals of Transplantation 2002, 7, 28-31.
150. Wlodarczyk Z., Walaszewski J., Perner F., *et al.*: *Steroid withdrawal at 3 months after kidney transplantation : a comparison of two tacrolimus regimens*. Transpl. Int. 2005, 18(2), 157-162.
151. Woodward R.S., Kutinova A., Schnitzler M.A. i in.: *Renal graft survival and calcineurin inhibitor*. ATC 2004, Boston, Abstr. 703.
152. Yang H.C., Holman M.J., Langhoff E. i wsp.: *Tacrolimus/„Low-Dose" Mycophenolate Mofetil Versus Microemulsion Cyclosporine/„Low-Dose" Mycophenolate Mofetil After Kidney Transplantation - 1 Year Follow-Up of a Prospective, Randomized Clinical Trial*. Transplant. Proc. 1999; 31: 1121-1124.
153. Zucker K., Tsaroucha A., Olson L. i wsp.: *Evidence that tacrolimus augments the bioavailability of mycophenolate mofetil through the inhibition of mycophenolic acid glucuronidation*. Ther. Drug. Monit. 1999, 21(1): 35-43.

3. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki u dzieci

Ryszard Grenda

Uwagi ogólne. Czynniki ryzyka. Dawkowanie leków

Obecnie istnieją możliwości indywidualnego dobierania immunosupresji u dzieci po transplantacji nerki, stosownie do wskazań i czynników ryzyka. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu można stosować immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę, azatioprynę i prednizon (CsA+AZA+Pred), jakkolwiek zamiana AZA na mykofenolan mofetylu (MMF) zmniejsza u takich chorych ryzyko ostrego odrzucania. Przy gorszym doborze antygenów tkankowych (poniżej haplotypu) stosuje się terapię trójlekową łączącą cyklosporynę z mykofenolanem mofetylu i prednizonem (CsA+MMF+Pred) albo takrolimus z azatiopryną i prednizonem (TAC+AZA+Pred). U chorych podwyższonego ryzyka powikłań immunologicznych (słaby dobór tkankowy, retransplantacja) dodatkowo stosuje się indukcję przeciwciałami monoklonalnymi anty-IL2R (daclizumab lub basiliximab). W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych, dodatni wynik próby krzyżowej z „historyczną" surowicą) łączy się takrolimus z mykofenolanem mofetylu, dodatkowo podając indukcję anty-IL2R. Ogólne zasady doboru immunosupresji przedstawia rycina 1.



Ryc. 1.

W tabeli 1 zestawiono czynniki ryzyka, wpływające na indywidualizację immunosupresji u dzieci.

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 *cross-match* • PRA> 50% • utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania	Choroba podstawowa: • zespół nerczycowy • atypowy zespół hemolityczno-moczn icowy

Dawkowanie leków u dzieci po transplantacji nerki przedstawia tabela 2.

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

Lek	Dawkowanie	Poziom we krwi (C_0)
Cyklosporyna (Neoral®)	Doustnie: początkowo 450 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: 250-300 ng/ml • 2-6 miesiąc po Tx: 200-250 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	Poziom 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 poziomu metabolitów leku
Mykofenolan mofetylu (CellCept®)	Doustnie: 1,2 g/m^2 w dwóch dawkach, w podstawowej immunosupresji *** Doustnie 1,6 g/m^2 w dwóch dawkach w leczeniu ostrego odrzucania ***	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń poziomu Poziom kwasu mykofenolo-wego przed kolejną dawką < 5 g/ml

Lek	Dawkowanie	Poziom we krwi (C_0)
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 poziomu leku
Daclizumab (Zenapax®)	Dożylnie: od doby 0 1 mg/kg co 2 tygodnie; łącznie 5 dawek ****	Nie ocenia się rutynowo poziomu leku ani wysycenia receptorów
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 poziomu leku ani wysycenia receptorów
Sirolimus (Rapamune®) *****	Doustnie: dawka nasycająca 6 mg/dobę, podtrzymująca 2 mg/ dobę (zalecenia u osób dorosłych); następnie dobierana pod kontrolą poziomu we krwi; wielkość dawki zależy również od tego, z jakim lekiem SIR jest kojarzony	• przy kojarzeniu SIR z CsA/TAC: 4-12 ng/ml • przy podawaniu SIR bez inhibitora kalcyneuryny: 12-20 ng/ml w pierwszych tygodniach po transplantacji, następnie 4-12 ng/ml

* przy przewlekłej nefrotoksyczności CsA docelowy poziom leku (C_0) może być niższy od 100 ng/ml, przy jednoczesnym stosowaniu MMF

** wysokość pożądanego poziomu zależy m.in. od indywidualnej tolerancji leku

*** przy kojarzeniu MMF i TAC dawka MMF powinna być obniżona u części pacjentów; zakres obniżenia dawki powinien być ustalony na podstawie oznaczenia stężenia kwasu mykofenolowego we krwi.

**** podejmowane są próby skracania czasu leczenia i podawania mniejszej liczby dawek

***** doświadczenia z rutynowym stosowaniem SIR u dzieci po przeszczepieniu nerki są, jak dotąd, ograniczone

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.

- Gorszej tolerancji neurotoksyczności tych leków, zwłaszcza u dzieci z wywiadem padaczkowym. Wymaga to stosowania profilaktycznie leków przeciwdrgawkowych i kontrolowania ich poziomu we krwi. Jeżeli zachodzi potrzeba stosowania barbituranów, wówczas wobec tego, iż zwiększają one aktywność enzymów cytochromu P450 3P, inhibitory kalcyneuryny powinny być podawane trzy razy na dobę.

W odniesieniu do kortykoidów, u dzieci, w tym zwłaszcza u chorych, u których przyczyną niewydolności nerek był zespół nerczycowy leczony przeze wiele lat prednizonem, częściej dochodzi do objawów hyperkortyzonizmu, czego m.in. typowym powikłaniem jest zahamowanie wzrostu. W takich przypadkach można próbować podawania kortykoidów co drugi dzień (*ang. alternate-day regimen)*, albo eliminować kortykoidy ze schematu immunosupresji „pod osłoną" skojarzenia TAC i MMF lub SIR i TAC. Próby takie można podejmować wyłącznie u chorych ze stabilną czynnością przeszczepu nerki.

Monitorowanie C_2 dla dobierania dawki Neoralu (6,7,8,26)

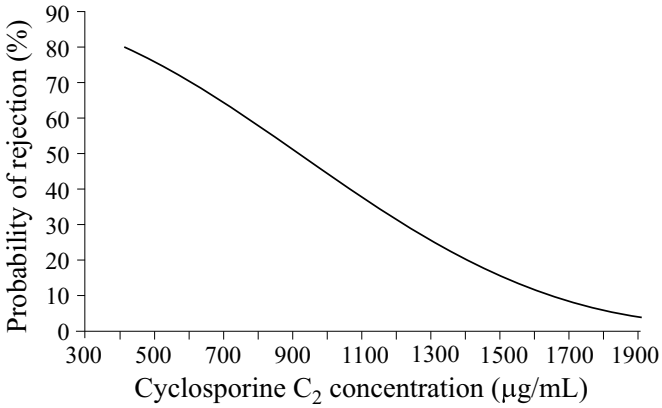
U dzieci, podobnie jak u dorosłych biorców przeszczepu nerki, poszukuje się optymalnych wskaźników, na podstawie których należy dobierać dawkę leków immunosupresyjnych. W różnych doniesieniach wykazano, że wykorzystanie parametru C_2 (stężenia w drugiej godzinie po podaniu leku), zwłaszcza w pierwszych dniach po transplantacji powoduje obniżenie częstości ostrego odrzucania 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 miesięcy po transplantacji ostre odrzucanie nie występowało w ogóle, podczas gdy przy $C_2 <$ 1500 ng/ml występowało ono u 50% chorych. Korelację między wartością C_2 w 5 dniu po transplantacji, a prawdopodobieństwem odrzucania przedstawia rycina 2.

Wybór inhibitora kalcyneuryny (11,21,25)

Istnieje wiele kontrowersji co do zasadności wyboru konkretnego inhibitora kalcyneuryny u dzieci po transplantacji nerki. Publikowane wyniki są sprzeczne, bowiem podawane w niektórych doniesieniach wnioski o wyższości TAC nad CsA w zakresie profilaktyki ostrego odrzucania nie znajdują potwierdzenia w innych pracach. Jedni autorzy podkreślają brak różnicy co do odsetka 1-rocznego przeżycia czynności przeszczepu, inni obserwują taką różnicę dopiero po 2 latach obserwacji. Podnoszony jest fakt, iż w większości dotychczas opublikowanych badań porównawczych dawkowanie cyklosporyny jest dobierane na podstawie parametru C_0, a nie (lepszego) C_2.

U dzieci otrzymujących TAC rzadziej występuje nadciśnienie tętnicze i nefrotoksyczność, a czynność przeszczepu po 2 latach jest nieco lepsza, niż u dzieci leczonych CsA. TAC za to częściej wykazuje neurotoksyczność. Odmiennie niż u osób dorosłych, nie ma różnicy w częstości występowania cukrzycy polekowej



Ryc. 2.

przy stosowaniu TAC i CsA. O ile porównanie skuteczności schematu CsA (C_0) +AZA+Pred i TAC+AZA+Pred wypada na korzyść tego drugiego, to skuteczność schematów CsA+MMF+Pred i TAC+AZA+Pred pod względem profilaktyki ostrego odrzucania jest zbliżona. Wydaje się, że poziom TAC wykazuje większą stabilność u dzieci z „chwiejnym" poziomem CsA, konwertowanych na TAC.

Jeżeli przyjąć, że TAC jest lekiem o większej skuteczności w zakresie profilaktyki odrzucania – powinien być stosowany u chorych podwyższonego ryzyka (tab. 1), za wyjątkiem swoistych przeciwwskazań (np. padaczka w wywiadzie). Innym wyjątkiem jest możliwość nawrotu zespołu nerczycowego po transplantacji (patrz niżej).

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

Choroba podstawowa

Zespół nerczycowy (1,4,5,14,15,16,23)

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

obniżenie nasilenia białkomoczu. Wydaje się, że drugi inhibitor kalcyneuryny (takrolimus) nie posiada tej właściwości, 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. Niektórzy klinicyści sugerują, aby do immunosupresji dołączyć w takich przypadkach cyklofosfamid (eliminując azatioprynę lub MMF), w dawce 2 mg/kg (lub mniejszej w przypadku niewydolności nerki).

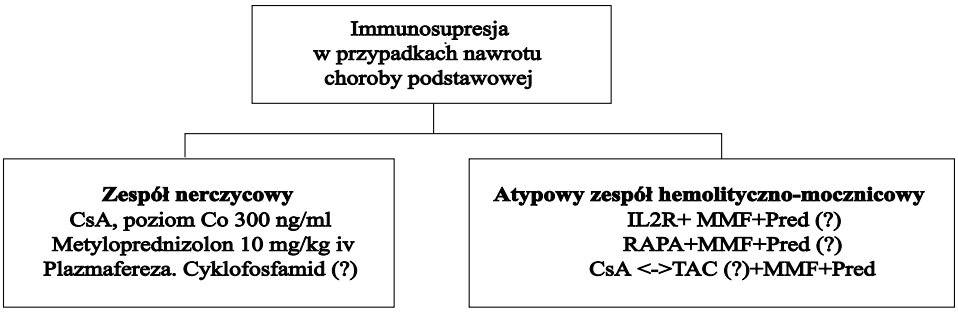
Zespół hemolityczno-mocznicowy *(12,15,16,17,27)*

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 jaki substytutem). Problemem staje się możliwość stosowania skutecznej podstawowej immunosupresji. Inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus) mogą wywoływać uszkadzać śródbłonek naczyniowy 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. Opisuje się przypadki, w których zamiana cyklosporyny na takrolimus spowodowała ustąpienie objawów nawrotu, niemniej skuteczność takiego postępowania nie jest jednoznacznie potwierdzona. Podobnie, nawroty zespołu występowały również u chorych, u których stosowano sirolimus. Z całą pewnością podstawowa immunosupresja pozbawiona inhibitorów kalcyneuryny lub sirolimusu (tylko MMF+Pred, nawet przy dodatkowym stosowaniu anty-IL2R), jest mniej skuteczna i u chorych tych można obawiać się częstszego występowania ostrego odrzucania, które może również być czynnikiem wyzwalającym uszkodzenie śródbłonka naczyń i nawrót zespołu hemolityczno-mocznicowego. Obecnie nie można jednoznacznie wskazać, który z możliwych schematów immunosupresji jest optymalny u dzieci z tym schorzeniem pierwotnym.

Warianty postępowania przedstawia rycina 3.

Immunosupresja w ostrym odrzucaniu przeszczepu nerki u dzieci (3,20)

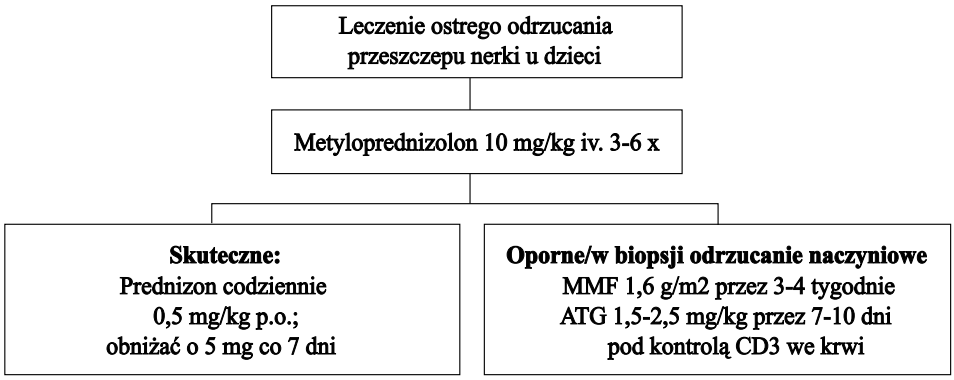
Zależnie od obecności czynników ryzyka i skuteczności podstawowej immunosupresji ostre odrzucanie występuje z częstością od 10 do 50%. Standardem postępowania jest podanie 3-6 uderzeniowych dawek 10 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie. W przypadkach kortykooporności, co na ogół łączy się z obecnością odrzucania typu naczyniowego (lub śródmiąższowo-naczyniowego) – obecnie stosuje się podwyższone dawki MMF (u dzieci do 1,6 g/m^2) przez okres 3-4 tygodni lub surowicę antylimfocytarną ATG przez 7-10 dni. Ze względu na obawę przed ze-



Ryc. 3.

społem uwalniania cytokin (i w oczekiwaniu na chimeryzowaną postać leku) coraz rzadziej stosuje się OKT_3.

Dawkowanie ATG (preparat Thymoglobin ®) rozpoczyna się od 1,5 mg/kg, a następnie dobiera pod kontrolą liczby komórek $T\text{-}CD_3$ we krwi obwodowej. Ich liczba przed kolejną dawką leku powinna pozostawać w zakresie 25-50/mm^3. Schemat postępowania przedstawia rycina 4.



Ryc. 4.

Piśmiennictwo

Kategorie doniesień:

A – wyniki wieloośrodkowych badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą

B – wyniki dużych zestawień klinicznych

C – doświadczenie własne autora

1. **(B)** Belson A., Yorgin P.D., Amira Y., *et al.*: *Long-term plasmapheresis and protein A column treatment of recurrent FSGS*. Pediatr. Nephrol, 2001, 16, 985-989.

2. **(B)** Bunchman T., Navarro M., Broyer M., *et al.*: *The use of mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal allograft recipients*. Pediatr Nephrol 2001, 16, 978-984.
3. **(B)** Butani L.,Polinsky M.S., Kaiser B.A., *et al.*: *Anti-lymphocyte antibodies late in the course of pediatric renal transplantation*. Pediatr Nephrol 1999, 13, 192-194.
4. **(B)** Cochat P., Kassir A., Colon S., *et al.*: *Recurrent nephrotic syndrome after transplantation-early treatment with plamapheresis and cyclophosphamide*. Pediatr Nephrol 1993, 7, 50-54.
5. **(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.
6. **(C)** David-Neto E., Lemos F., Furosawa E., *at al.*: *Impact of cyclosporine pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation*. J. Am. Soc. Nephrol., 2000, 11, 343-346.
7. **(B)** David-Neto E., Araujo L.P., Feres Alves C., *et al.*: *A strategy to calculate cyclosporin A area under the time-concentration curve in pediatric renal transplantation*. Pediatr Transplant 2002, 6, 313-318.
8. **(B)** Dello Strologo L., Pontesilli C., Rizzoni G., *et al.*: *C_2 monitoring: a reliable tool in pediatric renal transplant recipients*. Transplantation 2003, 76, 444-445.
9. **(B)** El-Sabrout R., Weiss R., Butt F., *et al.*: *Rejection-free protocol using sirolimus-tacrolimus combination for pediatric renal transplant recipients*. Transplant Proc. 2002, 34, 1942-1943.
10. **(B)** Ettenger R.B., Grimm E.M.: *Safety and efficacy of TOR inhibitors in pediatric renal transplant recipients*. Am. J. Kidney Dis. 2001, 38, S22-28.
11. **(B)** Filler G., Trompeter R., Webb N.J.A.: *One-year glomerular filtration rate predicts graft survival in pediatric renal recipients: a randomized trial od tacrolimus vs cyclosporine microemulsion*. Transplant Proceedings, 2002, 34(5), 1935-1938.
12. **(C)** Florman S., Benchimol C., Lieberman K., *et al.*: *Fulminant recurrence of atypical hemolytic uremic syndrome during calcineurin inhibitor-free immunsosuppression regimen*. Pediatr Transplant. 2002, 6, 352-355.
13. **(D)** Grenda R., Prokurat S., Kluge P., *et al.*: *Factors influencing the development of chronic renal allograft nephropathy in children*. Ann Diag Paediatr Pathol, 2000, 4, 1, 7-14.
14. **(C)** Grenda R., Prokurat S., Piątosa B., *et al.*: *The recurrence of nephrotic syndrome in cadaveric primary renal transplant pediatric recipients*. Pediatric Transplantation, 1998, 2, S 1, 55.
15. **(C)** Grenda R., Chrzanowski W.: *Plazmafereza. w Standardy postępowania w rozpoznawaniu i leczeniu chorób nerek*. Red. Rutkowski B., Czekalski S., Makmed, Gdańsk 2001.

16. **(C)** Grenda R., Prokurat S., Rubik, *et al.*: *Extracorporeal therapy in transplant patients: Plasmapheresis post-renal transplantation*. Pediatr Transplant 2003, 7, S4, 66.
17. **(C)** Grenda R., Litwin M., Jobs K., *et al.*: *Tacrolimus in renal graft recipients with atypical hemolytic-uremic syndrome as primary disease*. Pediatr Nephrol, 2001, 16, 8, C189.
18. **(B)** 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.
19. **(B)** Kreis H., Cisterne J.M., Land W., *et al.*: *Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of cute graft rejection in renal allograft recipients*. Transplantation 2000, 69, 1252-1260.
20. **(B)** Mycophenolate Mofetil Acute Rejection Study Group: *MMF for the treatment of a fitsrt acute rejection after renal allograft rejection: 3 years follow-up*. Transplantation 2001, 71, 1091-1097.
21. **(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
22. **(B)** Offner G., Broyer 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.
23. **(B)** Salomon R., Gagnadoux M.F., Niaudet P.: *Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children*. Transplantation 2003, 75, 810-814.
24. **(B)** Squifflet J.P., Backman L., Claesson K., *et al.*: *European Tacrolimus-MMF Renal Study Group: Dose optimisation of mycophenolate mofetil when administered with low dose of tacrolimus in cadaveric renal transplant recipients*. Transplantation 2001,72, 63-69.
25. **(B)** Trompeter R., Filler G., Webb N.J.A., *et al.*: *Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation*. Pediatr Nephrol 2002, 17, 141-149.
26. **(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 C_2 level as a marker for absorption*. Pediatr Transplantation 2003, 7, 282-288.
27. **(B)** Quan A., Sullivan E.K., Alexander S.R.: *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.

4. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby

Urszula Ołdakowska-Jedynak, Leszek Pączek

Z klinicznego punktu widzenia wyróżnić należy indukcyjne leczenie immunosupresyjne stosowane od chwili przeszczepienia, podtrzymujące czyli stosowane przez okres funkcjonowania przeszczepu oraz intensywne leczenie immunosupresyjne podawane jako terapia epizodów ostrego odrzucania.

Do najczęściej stosowanych leków należy takrolimus (w USA ponad 80%, w Polsce 80% chorych), stosowanie glikokortykosteroidów konieczne jest u większości chorych, jednak istnieją protokoły ze stosowaniem ograniczonej dawki lub ich redukcją / eliminacją w dość wczesnym okresie po operacji. Sirolimus, którego stosowanie z teoretycznego punktu widzenia jest uzasadnione u chorych, u których przeszczepienie wątroby wykonane jest ze wskazań onkologicznych, używany jest we wczesnym okresie po zabiegu rzadko ze względu na ryzyko zakrzepicy tętnicy nerkowej.

Najczęściej stosowany jest schemat z użyciem trzech leków (inhibitor kacyneuryny z mykofenolanem mofetylu i steroidami), choć w niektórych ośrodkach stosowana jest schemat dwulekowy – Prograf + steroidy (A,B).

Leczenie indukcyjne nie stanowi standardu postępowania po przeszczepieniu wątroby, stosowane jednak jest coraz częściej w celu ograniczenia dawki inhibitorów kacyneuryny, lub ich opóźnionego stosowania, u chorych z upośledzoną czynnością nerek. Leczenie indukcyjne jest również konieczne u chorych z ostrą niewydolnością wątroby (hepatitis fulminans). W USA u prawie 20% chorych po przeszczepieniu wątroby stosuje się leczenie indukcyjne, najczęściej z zastosowaniem przeciwciał poliklonalnych.

Ustalając schematy leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby należy uwzględnić chorobę podstawową, która spowodowała niewydolność wątroby oraz współistniejące obciążenia kliniczne np. niewydolność nerek, osteoporozę, uszkodzenie funkcji szpiku.

Biorcy zakwalifikowani do OLT z powodu niewydolności wątroby własnej w przebiegu autoimmunologicznego zaplenia wątroby lub pierwotnej marskości żółciowej powinni otrzymywać trójlejkowy schemat leczenia immunosupresyjnego uwzględniający inhibitor kalcyneuryny (prograf lub neoral), azatioprynę lub mykofenolan mofetylu i odpowiednia dawkę glikokortykoidów. Dopuszczalne są modyfikacje leczenia immunosupresyjnego w odległym okresie po transplantacji w zależności od funkcji przeszczepu wątroby, obrazu histologicznego bioptatu (nawrót choroby podstawowej po transplantacji) oraz ewentualnych działań niepożądanych dotychczas stosowanego leczenia immunosupresyjnego.

Immunosupresja farmakologiczna

Prograf (Tacrolimus, FK506)

Początkowa dawka Prografu wynosi 2 x dziennie 0.05 – 0.075 mg/kg m.c. p.o , z zastrzeżeniem modyfikowania dawki w zależności od funkcji wątroby lub nerek.

Kolejne dawki leku ustala się w oparciu o stężenie leku we krwi. Zalecane stężenia Prografu we krwi wynoszą : w 1-2 tygodniu 15 ng/mg/dL (u osób starszych stężenie powinno być niższe). W okresie od 3 tygodnia do końca 3 miesiąca 5-10 ng/dL. Po zakończeniu trzeciego miesiąca optymalne stężenia powinny być w granicach 5 – 10 ng/dL.

Prograf stosowany jest razem ze glikokortykosteroidami w schemacie dwulekowym (w niektórych ośrodkach jest to standardowy schemat leczenia) lub z mykofenolanem mofetilu i steroidami.

Cyklosporyna (Neoral)

Początkowa dawka Neoralu wynosi 5 mg/kg p.o podawana 2 x dziennie. Pożądane stężenie leku we krwi w pierwszym miesiącu (Co) 150-250 ng/dL, od drugiego miesiąca 100-150 ng/dL (poziomy C2 odpowiednio około 1000 ng/dL w pierwszych 6 miesiącach po zabiegu, 800ng/ml – 7-12 miesiąca po transplantacji i 600 ng/ml powyżej 12 miesiąca po przeszczepieniu.

Istnieją doniesienia, że cyklosporyna wywiera hamujący wpływ na replikację wirusa HCV (B,D), Aktualnie prowadzone jest wieloośrodkowe badanie randomizowane (COLO).

Mykofenolan Mofetilu (CellCept)

Początkowa dawka leku 2 x dx 1.0 p.o. Podawany w skojarzeniu z Prografem lub caklosporyną. U chorych z leukopenią i obniżoną liczbą płytek krwi podawanie leku rozpocznyna się w 7-10 dni po zabiegu.

Sirolimus (Rapamune)

Początkowa dawka leku wynosi 5 mg p.o. Wskazane stężenie sirolimusu 5-10 ng/dL

Stosowanie sirolimusu w Polsce nie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. Według danych z piśmiennictwa (C) lek ten jest wskazany u chorych którym przeszczepiono wątrobę ze wskazań onkologicznych.

Glikokortykosteroidy

W wielu ośrodkach podaje je w okresie okołooperacyjnym w sumarycznej dawce ok. 1000 mg i.v., następnie stopniowo redukuje dawkę glikokortykosteroidów kontynuując leczenie doustnie w dawkach 20 mg/dobę, które są sukcesywnie zmniejszane, tak by po 3 miesiącach podawać 5-10 mg/dobę. W leczeniu podtrzymującym zaznacza się tendencja do minimalizowania lub odstawiania glikokorty-

koidów zwłaszcza w grupie biorców z zakażeniem wirusem HBV lub w przypadku występowania istotnych powikłań metabolicznych i narządowych.

Leczenie indukcyjne z użyciem przeciwciał

Wskazane jest rozpoczęcie podawania preparatu w okresie anhepatycznym, trzeba jednak pamiętać, że przed reperfuzją narządu wątroba wypłukiwana jest własną krwią chorego, a zatem podana dawka leku jest mniejsza. W USA znamiennie częściej stosowane są przeciwciała poliklonalne (80%) w stosunku do przeciwciał monoklonalnych, jednak liczba poważnych powikłań infekcyjnych jest wyższa w stosunku do obserwowanych po przeciwciałach monoklonalnych.

1. Przeciwciała monoklonalne: Zenapax lub Simulekt

Zenapax. W dobie "O" podaje się 1mg/kg i.v. w fazie anhepatycznej, a następnie kolejne dawki w 2, 4,6,8 tygodniu. Inny sposób podawania Zenepaxu to: 2mg/kg i.v. w dobie "0" jako pojedyncza dawka, lub 2mg/kg i.v. w dobie"0" i dobie 5

Simulekt. Podaje się 20 mg i.v. w fazie anhepatycznej oraz w 4 dobie po transplantacji.

2. Przeciwciała poliklonalne

Stosuje się jeden z dwu dostępnych preparatów globulinuy (ATG, Tymoglobulina) . Przed podaniem preparatu globuliny konieczne jest wykonanie próby uczuleniowej (śródskórnie w rozcieńczeniu 1/1000). Sposób podawania globuliny p. Rozdział 2 Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerek).

Zasady kojarzenia leków immunosupresyjnych w szczególnych przypadkach klinicznych

1. Niewydolność nerek. Bacznej uwagi klinicysty i modyfikacji leczenia immunosupresyjnego wymagają chorzy z upośledzoną funkcją nerek zarówno przed jak i po transplantacji wątroby biorców z niewydolnością nerek zalecane są schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem przeciwciał antylimfocytarnych podawanych w bezpośrednim okresie potransplantacyjnym, umożliwiające odroczenie rozpoczęcia leczenia inhibitorami kalcyneuryny. W przypadku nefrotoksyczności związanej ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny po transplantacji wskazana jest konwersja leczenia z zastosowaniem mykofenolanu mofetilu.

2. Leczenie immunosupresyjne po transplantacji wątroby ze wskazań onkologicznych (rak wątrobowokomórkowy – HCC, rak dróg żółciowych, hepatoblastoma, hemangiotelioma, przerzuty guzów endokrynnych przewodu pokarmowego). Schemat podstawowej immunosupresji powinien uwzględniać leki immunosupresyjne o potencjale antyproliferacyjnym jak np. CellCept lub onkostatycz-

nym jak rapamycyna. (*uwaga*: wskazanie pozarejestracyjne). Ze względu na możliwość wystąpienia powikłań naczyniowych (zakrzep tętnicy wątrobowej), zastosowanie w bezpośrednim okresie potransplantacyjnym powinno być ograniczone (A). Rapamycyne można stosować nie wcześniej niż po 1 miesiącu od przeszczepienia (D).

3. 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 glikokorykoidów lub ich odstawienie /eliminację.

4. Zaburzenia metaboliczne również wymagają modyfikacji leczenia immunsuopresyjnego.

- Zaburzenia lipidowe – zaleca się stosowanie leków o obojętnym profilu metabolicznym np. azatiopryna, mykofenolan mofetilu, redukcja dawki lub odstawienie stosowanych inhibitorów kalcyneuryny oraz glikokortykoidów, o ile to możliwe
- Zaburzenia węglowodanowe- zalecany schematy leczenia o najmniejszym wpływie diabetogennym np. z ograniczeniem lub unikaniem skojarzenia glikokorykoidów i takrolimusu
- Osteoporoza – redukcja lub odstawienie glikokortykoidów, 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 kostna tkankę ludzka. 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 (1). Nie udowodniono dotychczas ich negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej.

Leczenie odrzucania

1. Proces ostrego odrzucania we wczesnym okresie po transplantacji. Leczenie należy podejmowac po wykonaniu badania biopsyjnego. W przypadku ostrego odrzucania we wczesnym okresie po transplantacji (pierwszy tydzień) przy ocenie mikroskopowej procesu wg skali RAI na 3-4 punkty najpierw należy rozważyć modyfikację leczenia podstawowego (zwiększenie dawki Prografu, lub dodanie CellCeptu), zwłaszcza w grupie biorców zakażonych wirusem HCV . Gdy

nie uzyskuje się poprawy należy leczyć pulsami methylprednisolonu 500-1000mg i.v (lub inaczej wg lokalnej praktyki ośrodka) przez trzy kolejne dni.

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.

Sterydoterapia jest skuteczna w ponad 90% przypadków. Brak skuteczności leczenia methylprednizolonem upoważnia do rozpoznania sterydoopornego odrzucania. Rozpoznanie należy potwierdzić badaniem histopatologicznym bioptatu wątroby. Sterydooporne odrzucanie jest wskazaniem do leczenia przeciwciałami poliklonalnymi albo monoklonalnymi OKT3.

Obowiązuje profilaktyka anty- CMV w okresie intensywnego leczenia immunosupresyjnego. 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 Acyklowwir doustnie. W przypadku leukopenii < 1500 /mm3 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.

2. Proces ostrego odrzucania w późnym okresie po transplantacji. W przypadku ostrego odrzucania przeszczepu, które wystąpiło w późnym okresie po transplantacji (powiej 6 miesięcy) intensywne leczenie pulsami methylprednisolonu 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.

3. Przewlekłe odrzucanie przeszczepu wątroby. Wprowadzenie do leczenia Prografu i Mykofenolanu tworzyło nowe możliwości leczenia przewlekłego procesu odrzucania. Szereg opublikowanych obiecujących wyników tzw. „leczenia ratunkowego" zwłaszcza prografem może stać się podstawą do szerszego ich stosowania. Rapamycyna z uwagi na mechanizm działania antyproliferacyjnego postrzegana jest jako potencjalny lek modulujacy proces przewlekłego odrzucania. Dostępne obecnie dane kliniczne są nadal niewystarczające i wymagają dalszej obserwacji.

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

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 perspektywiczny, 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 przewleklego 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 uniwerslanego 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 różnorodne 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 drugie strony dzieci wykazują często większą wrażliwość na niektóre działania niepożądane leków immunosupresyjnych, np. neurotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny.

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

1. Tendencja do stosowania imunosupresji 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 immunosuresyjnego w zależności takich czynników jak: choroba podstawowa i choroby współistniejące u biorcy, powikłania transplantacji, powikłania immunosupresji, indywidualna toleracja 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 strerydooporne 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 (C2) u dorosłych miało poprawić skuteczność i profil bezpieczeństwa cyklosporyny, ale u dzieci zbyt trudne okazało się uzyskanie zalecanych stężeń C2 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 powyższych względów można uznać, że takrolimus jest dziś tzw. „złotym standardem" w leczeniu immunosupresyjnym dzieci po transplantacji wątroby (1, 2, 3, 4, 5, 6).

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 anty-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 okołooperacyjnym przeszczepu wątroby:

Tabela 1. Zestawienie stosowanych schematów leczenia immunosupresyjnego w pierwszym okresie po przeszczepie wątroby u dzieci (kolejność wg preferencji autora).

Lek	Schemat I	Schemat II	Schemat III	Schemat IV	Schemat V	Schemat VI	Schemat VII
Takrolimus	x	x	x			x	
Cyklospo-ryna				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 mc/d w dwóch 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 mc/d w dwóch dawkach,

– podaż doustna lub przez sondę żołądkową w okresie pierwszych 2-3 godzin po transplantacji

– stężenie (C_2),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 mc/d w dwóch dawkach,

– 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)

Prednizon

– pierwszą dawkę kortykosteroidów (10 mg/kg mc metylprednisolonu) podaje się dożylnie bezpośrednio przed reperfuzją przeszczepu

– w kolejnych 7-10 dniach dawkę redukuje się do ok. 0,5 mg kg mc/d (w 4, następnie 3 i 2 dawkach) i przechodzi się na doustne podawanie prednizonu w dawce 0,5-0,3 mg/kg mc/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 (3-5 dawek 1-2 mg/kg mc, 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 mc/d)	Prednizon (mg/kg mc/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	15-30	0,1-0,2
6-12 miesięcy	6-10	600-1000	15-20	0-0,1
> 12 miesięcy	5-8	600±100	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 mc/d, następnie przechodząc na podaż co drugi dzień i wreszcie całkowicie odstawiając prednizon (9).

W ośrodku autora od 2 lat stosowany jest schemat oparty na takrolimusie 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 przeszczepu, aż do jego całkowitego odstawienia w okresie następnego miesiąca. Od tej chwili dziecko pozostaje na monoterapii takrolimusem. Częstośc 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 mc/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 8 lat (ponad 200 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 indwidualizacja 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 opublikowane 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 przeszczepie 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. Chociaż istnieją doniesienia o działaniu hamującym replikację wirusa wzw C przez cyklosporynę oraz MMF, to jednak nie stwierdza się różnic w odległych 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 wskazaniem do terapii indukcyjnej przeciwciałami anty-IL2 wraz z podstawowym schematem immunosupresji opartym na takrolimusie w zestawieniu z MMF. W przypadku przeszczepów wątroby i jelita zalecane jest połączenie takrolimusu z sirolimusem w pierwszym okresie po transplantacji.

W leczeniu ostrego odrzucania, opornego na sterydy, podwyższenie dawki takrolimusu i włączenie mykofenolanu mofetylu stosowano z powodzeniem połączenie takrolimusu z sirolimusem, a także przeciwciała anty-IL2, oraz anty-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 60 ml/min/1.73m^2) (6). Przyczyną takiego pogorszenia czynności nerek jest przede wszystkim działanie uboczne inhibitorów kalcyneuryny, dlatego pierwszym działaniem powinno byă zdecydowane zmniejszenie dawki, ewentualnie przy jednoczesnym dodaniu mykofenolanu mofetylu dla zabezpieczenia przed odrzucaniem. W odległym czasie po transplantacji można spróbowac 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 wystarc zy 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 mc/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 dzialanie 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 stalą kontrolą ewentualnego nawrotu PTLD (17). Coraz więcej jest doniesień o bardzo korzystnym działaniu sirolimusu, który obok silnego działania immunoupresyjnego posiada działanie przeciwnowotworowe (18). Podobnie sirolimus jest zalecany w pierwotnej immunosupresji u dorosłych, u których przeszczep wykonywano z powodu pierwotnych guzów złośliwych wątroby (rak wątrobowokomórkowy). 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 czyn-

ników 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.

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*. Transplantant 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 immunosupression 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 immunosupression: 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 immunosupression 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 immunosupression in transplanted children receiving tacrolimus*. Transplantation 2001, Sep. 15, 72(5), 851-855.
14. Markiewicz M., Kaliciński 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.
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.

6. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepianiu nerki i trzustki

Wojciech Rowiński, Jacek Szmidt. Tadeusz Grochowiecki

W Polsce wykonuje się jednoczasowe przeszczepienie trzustki i nerki. Nie przeprowadzono dotychczas transplantacji samej trzustki. Są kazuistyczne przypadki przeszczepienia trzustki po transplantacji nerki. Z tego powodu skoncentrowano się głównie na leczeniu immunosupresyjnym po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki.

Leczenie indukcyjnyne przeciwciałami

Z danych International Pancreas Transplant Registry z 2005 roku wynika, że przeżycie przeszczepu trzustki jest wyższe w przypadku leczenia indukcyjnego z użyciem przeciwciał niż bez zastosowania tego rodzaju postępowania (1). To wydaje się być głównym powodem, że przeciwciała poli - lub monoklonalne są stosowane szerzej w transplantacji trzustki niż w przypadku transplantacji innych narządów unaczynionych (w USA – 80%).

W leczeniu indukcyjnym po przeszczepieniu trzustki najczęściej stosowane są przeciwciała poliklonalne – głównie królicza globulina antytymocytarna. Pozwala ona na kilkudniowe opóźnienie podawania inhibitorów kalcyneuryny bezpośrednio po transplantacji.

Od 2003 roku w szeregu ośrodkach zyskało uznanie, niezwykle silnie działające przeciwciało monoklonalne – alemtuzumab (Campath). W 2004 roku w USA u biorców po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki alemtuzumab był stosowany częściej niż inne przeciwciała monoklinalne (2). Po zastosowaniu alemtuzumabu podejmowano próby monoterapii tacrolimusem. W 2006 roku w czasie Zjazdu Światowego Towarzystwa Transplantacyjnego Thai i wsp. w retrospektywnej analizie przedstawili wyniki uzyskane u 100 chorych, którym przeszczepiono nerkę i trzustkę z wykorzystaniem alemtuzamabu (pojedyncza dawka 30 mg w okresie okołooperacyjnym) w zestawieniu z tacrolimusem (z dodaniem mykofenolanu mofetilu lub bez) i dwoma wstrzyknięciami metyloprednizolonu. Roczne przeżycie chorych wyniosło 95% , a roczne przeżycie przeszczepu nerki i trzustki 93%. Odrzucanie obserwowano w 30% przypadków. Nie wystąpiła choroba limfoproliferacyjna. Czynność nerek po upływie roku była podobna w obu grupach (3).

Od czasu wprowadzenia humanizowanych przeciwciał mysich skierowanych przeciw receptorowi IL-2, basiliximabu (Simulect) oraz daclizumabu (Zenapax), rozpoczęto ich wykorzystywanie w leczeniu indukcyjnym po transplantacji trzust-

ki. Basiliximab jest częściej wykorzystywany po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki, natomiast daclizumab po transplantacji samej trzustki (2). Sollinger i wsp. (4) przedstawili retrospektywną analizę wyników przeszczepienia nerki i trzustki u kolejnych 331 pacjentów. 226 z nich otrzymało dwie dawki basiliximabu, a pozostałych 105 dwie dawki alemtuzumabu. Wszyscy chorzy mieli trójlejkową immunosupresję z taktrolimus (stężenie 6-10 ng/dL), MMF (2 g/dobę) i steroidami (których dawkę szybko zmniejszano). Dwuletnie przeżycie chorych i obu narządów było nieco lepsze (ale nie statystycznie) u pacjentów, którzy otrzymali alemtuzumab, częstości odrzucania była również niższa w tej pierwszej grupie, natomiast ryzyko choroby CMV było mniejsze przy leczeniu basiliximabem.

W naszym własnym doświadczeniu porównanie wyników leczenia indukcyjnego u 20 kolejnych chorych, którym przeszczepiono nerkę i trzustkę, za pomocą TG lub Zenepaxu nie wykazało istotnej różnicy w przeżyciu przeszczepów, częstości odrzucania i występowania powikłań. Przeżycie jednoroczne przeszczepów wyniosło 80%.

Monoklonalne przeciwciało OKT3 nie jest już wykorzystywane do indukcji ze względu na szereg działań niepożądanych.

Immunosupresyjne leczenie podtrzymujące po transplantacji trzustki i nerki

Podstawowym lekiem immunosupresyjnym po przeszczepieniu trzustki z grupy inhibitorów kalcyneuryny pozostaje tacrolimus. Lek ten stosowany jest głównie w skojarzeniu z mykofenolanem mofetilu (MMF) (2 x 1 g/dobę). Rzadziej łączony jest z sirolimusem (w Polsce jest to wskazanie pozarejestracyjne) lub stosowany w monoterapii. Według danych z USA cyklosporynę otrzymuje jedynie około 10% biorców trzustki (2). Należy wspomnieć o próbach ustalenia protokółów immunosupresji po transplantacji trzustki bez inhibitorów kalcyneuryny, które polegają na podawaniu rapamycyny skojarzonej z mykofenolanem mofetilu.

Podstawowym lekiem antyproliferacyjnym w przeszczepieniu trzustki jest mykofenolan mofetilu. Badania kontrolowane porównujące stosowane azatiopryny i MMF wykazały statystycznie znamienną różnicę przeżycia przeszczepów na korzyść tego drugiego leku. Po roku 2001 azatioprynę stosowano u mniej niż 3% biorców trzustki.

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 polegające na stopniowym zmniejszaniu dawek, aż do całkowitego zaniechania ich podawania (*withdrawal*). Jest to możliwe u 66% biorców trzustki leczonych tacrolimusem i 73% leczonych cyklosporyną (5). W naszym własnym doświadczeniu całkowite zaprzestanie podawania steroidów u biorców po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki możliwe jest średnio po 6 miesiącach od transplantacji (6). Drugie podejście polega na całkowitej rezygnacji z podawania steroidów lub szybkiej ich eliminacji,

niezależnie od czynności przeszczepu (*avoidance*) (7, 8). Brak stosowania steroidów jest częstszy u biorców leczonych globuliną antytymocytarna i alemtuzumabem niż u tych, którzy otrzymywali przeciwciała anti-CD-25 lub nie w ogóle nie mieli indukcji.

Leczenie w przypadku odrzucania przeszczepionej trzustki

Wprowadzenie do podtrzymującego leczenia immunosupresyjnego takrolimusu z mykofenolanem mofetilu 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 monoklinalnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi IL-2. Nowym lekiem stosowanym w terapii odrzucania trzustki jest alemtuzumab, szczególnie skuteczny w przypadku przeszczepienia samej trzustki.

Piśmiennictwo

1. Gruessner A.C., Sutherland D.E.: *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. OPTN/SRTR 2005 Annual Report (http://www.ustransplant.org).
3. Thai N., Khan A., Basu A., i wsp.: *Campath-1H induction in pancreas transplantation: FK monotherapy and FK/MMF*. Program and abstracts of the World Transplant Congress 2006, July 22-27, 2006, Boston, Massachusetts, Abstract 111.
4. Sollinger H.W., Odorico J.S., Becker Y.T. 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.
5. *Euro SPK Study Group Nephrol Dial Transplant 2005*, 20 (suppl. 2), ii40- ii47.
6. Grochowiecki T. i wsp.: *A retrospective study of steroid elimination in simultaneous pancreas and preemptive kidney transplant (sppre-ktx) recipients*. Ann Transplantation in press.
7. Kaufman D.B. i wsp.: *A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Transplantation 2002, 7, 169-177.
8. Kaufman D.B. i wsp.: *Technical and immunologic progress in simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Surgery 2002, 132, 545-554.

7. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca

Mirosław Garlicki, Michał Zakliczyński, Marian Zembala

1. Leczenia immunosupresyjne pacjentów po transplantacji serca jest oparte na terapii trójskładnikowej i składa się z inhibitora kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus), leku hamującego proliferację limfocytów (azatiopryna, mykofenolan mofetilu) oraz glikokortykosteroidu. Ponadto w okresie około-operacyjnym u prawie połowy chorych dodatkowo stosuje się indukcję przeciwciałami.[1] 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 stosunkowo niewielką liczbę ośrodków prowadzących transplantacje serca oraz małą liczbę przeszczepów wykonywanych rocznie w tych ośrodkach.[2]

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.[3, 4]

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, hiperholesterolemia. Natomiast podanie takrolimusu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy *de novo*.[4] 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.[5] 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 takrolimusie można go zastąpić cyklosporyną.

5. Inhibitory kalcyneuryny powinny być podawane pod kontrolą ich stężenia podstawowego (przed podaniem kolejnej dawki) w krwi pełnej. Generalną zasadą jest, że wyższe stężenia inhibitorów kalcineuryny stosuje się w pierwszym roku po transplantacji, a niższe w okresie późniejszym oraz w zależności od zastosowanych jednocześnie innych leków immunosupresyjnych. Dawkowanie cyklosporyny może być ustalane na podstawie 12 godzinnego profilu farmakokinetycznego (AUC), a kontrolę dawkowania prowadzi się oznaczając minimalne poziomy (C_0).[6] Obecnie stwierdzono lepszą korelację AUC z poziomem maksymalnym (C_2) niż z poziomem minimalnym (C_0), co pozwala na bezpieczne zmniejszenie dawki cyklosporyny przy zachowaniu optymalnego efektu terapeutycznego.[7, 8]

6. W praktyce klinicznej oznaczane 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.

7. Do leków hamujących proliferację limfocytów należy mykofenolan mofetilu i azatiopryna. W porównaniu do azatiopryny, zastosowanie mykofenolanu mofetilu (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[9]. Podobny efekt (zmniejszenie odsetka epizodów odrzucania) można uzyskać zamieniając azatioprynę na mykofenolan mofetilu.[10] Ponadto, azatiopryna ma działanie mielo- i hepatotoksyczne zwłaszcza w przypadku jednoczasowego zastosowania allopurinolu. W rezultacie, zalecanym lekiem hamującym proliferację limfocytów u wszystkich pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania powinien być mykofenolan mofetilu. Natomiast azatioprynę powinno się stasować w przypadku nietolerancji mykofenolanu. 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.

8. Zalecane dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po transplantacji serca to 2,0- 3,0 gramów na dobę. W celu ustalenia optymalnego dawkowania można oznaczać stężenie substancji czynnej (kwasu mykofenolowego) w surowicy. Przyjmuje się, że optymalne podstawowe stężenie kwasu mykofenolowego jest większe od 1ìg/ml (HPLC).

9. Zamiana azatiopryny na mykofenolan mofetilu 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.[11]

10. Działania niepożądane po zastosowaniu mykofenolan mofetilu to głównie podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, najczęściej 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 4ug/ml (EMIT).

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 zastąpić azatiopryną. Ponieważ zamiana taka jest związana z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji odrzucania, należy rozważyć modyfikację schematu immunosupresji polegająca na zmianie dawkowana innych leków immunosupresyjnych podawanych jednocześnie lub zamianę tych leków.[12]

11. Glikokortykosteroidy stosowane są w okresie okołooperacyjnym – 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 2,5mg/dobę.

12. 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.[13] U chorych, u których ryzyko wystąpienia reakcji ostrego odrzucania przeszczepionego serca jest niewielkie, można bezpiecznie zmniejszać dawkę glikokortykosteroidów. W niektórych przypadkach glikokortykosteroidy można odstawić, zwykle około 12-go miesiąca po transplantacji serca.[14]

13. Indukcja przeciwciałami ma miejsce u prawie połowy chorych po transplantacji serca. Obecnie w indukcji stosuje się przede wszystkim króliczą immunoglobulinę antytymocytarną (RATG). Inhibitory interleukiny-2 (basiliximab, daclizumab), które jak dotąd nie zostały zarejestrowane do transplantacji serca, w praktyce klinicznej są również stosowane . Zastosowanie indukcji wiąże się nie tylko ze zmniejszeniem odsetka epizodów ostrego odrzucania[15, 16], ale również ze zmniejszeniem odsetka zgonów w wyniku ostrego odrzucania.[17, 18]

14. U chorych z zaburzeniami czynności nerek poddanych transplantacji serca indukcja przeciwciałami pozwala na zastosowanie zindywidualizowanego protokołu immunosupresji potocznie zwanego “oszczędzającym nerkę”. Dzięki zastosowaniu przeciwciał można odroczyć podanie cyklosporyny po przeszczepie przy jednoczesnym zapewnieniu optymalnej immunosupresji.[19, 20]

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. Ewerolimus i sirolimus mają podobne właściwości, z tym, że ewerolimus jest zarejestrowany do stosowania u chorych po transplantacji serca (o ile jest stosowany łącznie z cyklosporyną-A), natomiast sirolimus jest stosowany poza opisem rejestracyjnym. Leki te stanowią alternatywę w stosunku do mykofenolanu lub cyklosporyny. Zamiennie do mykofenolanu stosuje się je przede wszystkim w przypadku nawracającego odrzucania komórkowego lub nietolerancji mykofenolanu. Natomiast zamiennie do cyklosporyny podaje się je w schemacie z mykofenolanem, u chorych z rozwijającą się niewydolnością nerek. Stężenia docelowe ewerolimusu (C0) we krwi pełnej to: 3-8ng/ml z CyA i 8-10ng/ml bez CyA, sirolimusu (C0) we krwi pełnej to: 8-12ng/ml z CyA i 12-20ng/ml bez CyA.

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.[21]

Piśmiennictwo

Kategorie doniesień

A – wyniki wieloośrodkowych 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. **(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 Mycofenolate Mofetil in Heart Transplant Recipients?* Transplant 2004, 78 (4), 591-598.
4. **(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.

5. **(C)** Cantin B., Kwok B.W., Shiba N., Valantine 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.
6. **(C)** Kahan B.D.: *The evolution of therapeutic drug monitoring of cyclosporine.* Transplant. Proc. 2001, 33(7-8), 3086-3088.
7. **(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.
8. **(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.
9. 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., Valantine H.: *A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipiens. Mycophenolate Mofetil Investigators*. Transplantation 1998 Aug. 27, 66(4), 507-15.
10. **(B)** Hosenpud J.D., Bennett L.E.: *Mycofenolate 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.
11. 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.
12. 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 Mycofenolate Mofetil to Azathioprine.* Clin. Transpl. 1999, 13 (4), 296-299.
13. 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.
14. 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.
15. **(C)** Carrier M., White M., Perrault L.P., Pelletier G.B., Pellerin M., Robitaile D., Pelletier L.C.: *A 10-year Experience with Intravenous Thymoglobuli-*

ne in Induction of Immunosuppression Following Heart Transplantation. J. Heart Lung Transplant. 1999, 18 (12), 1218-1223.
16. **(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.
17. **(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.
18. **(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.
19. **(C)** Cantarovich M., Gianetti N., Barkun J., Cecere R.: *Antithymphocyte globulin induction allows a prolonged delay in the initiation of cyclosporine in heart transplant patients with postoperative renal disfunction.* Transplant. 2004, 78 (5), 779-781.
20. **(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.: I*nduction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation.* J. Heart Lung Transplant. 2005, 24 (9), 1327-1331.
21. 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.