

ZALECENIA

DOTYCZĄCE LECZENIA

IMMUNOSUPRESYJNEGO

PO PRZESZCZEPIENIU

NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH



Wydawca:
Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa

ISBN: 978-83-921809-3-7



Opracowane przez: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne

Redaktorzy: **Prof. Magdalena Durlik, Prof. Roman Danielewicz**

Warszawa, grudzień 2021

ZALECENIA

DOTYCZĄCE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIONYCH

**Opracowane przez
Polskie Towarzystwo Transplantacyjne**

Redaktorzy: **Prof. Magdalena Durlik, Prof. Roman Danielewicz**

Warszawa, grudzień 2021

Autorzy:

Dr hab. Teresa Bączkowska

Prof. Maria Boratyńska

Dr Adam Chełmoński

Dr hab. Michał Ciszek

Prof. Alicja Dębska-Ślizień

Prof. Magdalena Durlik

Prof. Ryszard Grenda

Prof. Tadeusz Grochowicki

Prof. Piotr Kaliciński

Dr hab. Dorota Kamińska

Prof. Magdalena Krajewska

Prof. Mieczysław Lao

Dr Grażyna Moszkowska

Dr Mirosław Nęcki

Dr Marek Ochman

Prof. Piotr Przybyłowski

Prof. Leszek Pączek

Prof. Wojciech Rowiński

Dr Joanna Sańko-Resmer

Dr Małgorzata Sobieszczęńska-Małek

Dr Tomasz Stącel

Prof. Jacek Szmidt

Dr Joanna Teisserye

Dr Maciej Urlik

Prof. Andrzej Więcek

Prof. Marian Zembala

Dr Hanna Zielińska



Wydawca:

Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji, Warszawa

ISBN 978-83-921809-3-7

Spis treści

Wprowadzenie	5
1. Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu	6
2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki	9
3. Immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci	86
4. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby	94
5. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wątroby u dzieci	117
6. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepianiu nerki i trzustki	125
7. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca	136
8. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu płuca	144
8. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu kończyny	155

Wprowadzenie

W okresie ostatnich 50 lat doszło do ogromnego rozwoju medycyny transplantacyjnej. Transplantacja jest jedyną metodą leczenia schyłkowej niewydolności serca, układu oddechowego, wątroby oraz optymalną metodą leczenia nerkozastępczego. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo tej metody leczenia. Na świecie w 2018 roku przeszczepiono 146,840 narządów, w tym 95 479 nerek, 34 074 wątrób, 8 311 serc, 6 475 płuc, 2 338 trzustek i 163 jelita cienkie.

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

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

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

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

Przeszczepienie narządu jest złożonym procesem, przebiegającym – w kolejnych etapach – od stwierdzenia możliwości pobrania (od osoby zmarłej), przez koordynację jego pobrania (w tym rozpoznanie śmierci mózgu 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.

Polskie Towarzystwo Transplantacyjne przedstawia wytyczne leczenia immunosupresyjnego w przeszczepianiu narządów unaczynionych. Wytyczne te pomyślane zostały jako pomoc w uzyskaniu optymalnych wyników i winny one również pozwolić na pewne ujednoczenie i uzasadnienie naszego postępowania.

Redaktorzy

1. Zalecenia ogólne dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządu

*Magdalena Durlik, Alicja Dębska-Ślizień, Ryszard Grenda, Piotr Kaliciński,
Leszek Pączek, Andrzej Więcek, Marian Zembala*

1. Stosowanie immunosupresji jest konieczne od momentu przeszczepienia narządu do czasu ustania jego funkcji w celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej na przeszczep, zmniejszenia częstości i nasilenia procesu ostrego i przewlekłego odrzucania, 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 rodzaju przeszczepianego narządu, stopnia ryzyka immunologicznego, nasilenia zaburzeń metabolicznych, obecności schorzeń współistniejących oraz czynności przeszczepu.
3. Do zarejestrowanych w UE preparatów farmakologicznych o działaniu immunosupresyjnym zaliczamy: inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus, takrolimus MR, LCP Takro), leki antyproliferacyjne (azatiopryna, mykofenolan mofetylu, sól sodowa kwasu mykofenolowego), inhibitory mTOR (syrolimus, ewerolimus) oraz inhibitor kostymulacji (belatacept), niedostępny w Polsce. Dodatkowo stosuje się glikokortykosteroidy.
4. Do dostępnych preparatów biologicznych należą przeciwciała poliklonalne oraz monoklonalne: anty CD25 (przeciw receptorowi dla IL-2), anty CD52, anty CD20. W Polsce stosowane są poliklonalne królicze surowice antylimfocytarne (Thymoglobulin i Grafalon) oraz monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi dla IL-2 (bazyliksymab- Simulect). Poza wskazaniami rejestracyjnymi, stosowane bywa także przeciwciało skierowane przeciwko cząsteczce CD20 na limfocytach B (rytuksymab) oraz anty-CD52 (alemtuzumab).
5. Inhibitory kalcyneuryny stanowią podstawowy składnik schematów immunosupresji po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Zależnie od przeszczepianego narządu lub grupy ryzyka leki te mogą wykazywać różnice w zakresie skuteczności i profilu działań niepożądanych. Takrolimus zastąpił cyklosporynę w większości schematów immunosupresji. Około 80% biorców jest leczona takrolimusem.
6. Leki antyproliferacyjne wykazują różnice w zakresie skuteczności. Azatiopryna ma znacznie słabsze działanie w stosunku do MPA. Badania wykazują taką samą skuteczność mykofenolanu mofetylu i soli sodowej kwasu mykofenolowego u chorych po przeszczepieniu nerki. Obserwuje się powszechne stosowanie pochodnych kwasu mykofenolowego, które zastąpiły azatioprynę. Ponad 90% biorców nerki otrzymuje MPA. Zjawisko zastępowania azatiopryny pochodnymi kwasu mykofenolowego dotyczy również innych narządów unaczynionych. W badaniach klinicznych z zastosowaniem oryginalnego preparatu MMF –CellCeptu zamiast azatiopryny stwierdzono zmniejszenie częstości ostrego odrzucania o 50% po przeszczepieniu nerki, zmniejszenie częstości ostrego odrzucania po przeszczepieniu wątroby o 19%, a po przeszczepieniu serca o 34%. MPA nie działa nefrotoksycznie, nie powoduje hiperlipidemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy ani osteoporozy. Działa mielotoksycznie.

7. W Polsce dostępne są preparaty generyczne cyklosporyny A, mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu, takrolimusu i takrolimusu MR. Pierwszego sierpnia 2010 roku ukazała się nowa dyrektywa Europejskiej Agencji Leków (EMA European Medicinal Agency) dotycząca badań biorównoważności - Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Zgodnie z nowymi wytycznymi, dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym, za które uważa się leki immunosupresyjne, 90% przedział ufności (CI) dla stosunku wartości (preparat badany / preparat odniesienia) parametrów AUC oraz C_{max} został zawężony do 90%-111%. Takie zaostrzone kryteria mają na celu zapewnienie większej zgodności leku generycznego z oryginalnym. Badanie biorównoważności przeprowadzane jest po podaniu jednej dawki leku zdrowym ochotnikom, często nie rasy kaukaskiej. Z tego względu generyczne leki immunosupresyjne stosowane u biorców przeszczepów mogą mieć odmienny metabolizm, właściwości farmakokinetyczne i wywierać różniący się od leków oryginalnych efekt farmakodynamiczny. W 2011 roku ESOT (Europejskie Towarzystwo Transplantacyjne) opublikowało zalecenia dotyczące substytucji generycznej leków immunosupresyjnych, w których zwrócono uwagę na konieczność zachowania szczególnej ostrożności przy konwersji na leki generyczne. Wg ESOT, jakkolwiek zamiana na lek generyczny powinna być wyłącznie decyzją lekarza prowadzącego, który odpowiada za zapewnienie biorcy adekwatnej immunosupresji. Farmaceuci nie powinni stosować substytucji generycznej bez zgody lekarza prowadzącego. Należy unikać zamiany z jednego leku odtwórczego na drugi generyk ze względu na brak udowodnionej biorównoważności. Nie powinno się również jednocześnie konwertować biorcy z Takrolimusu/cyklosporyny A i MPA na dwa leki generyczne. Ekspertki ESOT podkreśliły, że nie zaleca się stosowania generycznych leków immunosupresyjnych niespełniających zaostrzonych kryteriów EMA dotyczących biorównoważności.
8. Do dostępnych inhibitorów mTOR należą syrolimus i ewerolimus. Są one stosowane jako podstawowy lek immunosupresyjny, w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny lub pochodnymi kwasu mykofenolowego. Oprócz schematu stosowania de novo inhibitory mTOR można włączać do leczenia (dołączając do aktualnego bądź w drodze konwersji z innego leku immunosupresyjnego – częściej leku antyproliferacyjnego niż inhibitora kalcyneuryny) w ramach tzw. konwersji wczesnej (zwykle w ciągu 3-6 miesięcy od zabiegu transplantacji). Decyzję o włączeniu inhibitora mTOR do leczenia podejmuje się (po wykluczeniu przeciwwskazań) najczęściej u pacjentów z wywiadem przebytego nowotworu przed transplantacją lub rozwojem nowotworu po przeszczepieniu oraz w przypadku przeciwwskazań do inhibitorów kalcyneuryny. Przy stosowaniu inhibitorów mTOR opisano mniejszą częstość występowania zakażeń CMV i BKV.
9. Terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) pozwala ustalić dawki tak, by stężenia leków we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych. Terapia monitorowana stanowi optymalną metodę prowadzenia terapii lekami o zróżnicowanej farmakokinetyce, biodostępności i wąskim oknie terapeutycznym, jakimi są leki immunosupresyjne. Podawanie inhibitorów kalcyneuryny, syrolimusu, ewerolimusu wymaga monitorowania stężenia leku we krwi pełnej. Stężenie cyklosporyny monitoruje się oznaczając C₀ (minimalne stężenie leku, tzw. trough level, czyli po 12 h od poprzedniej dawki, a tuż przed kolejną dawką leku) lub C₂ (2 godziny po przyjęciu kolejnej dawki leku). Stężenie takrolimusu monitoruje się oznaczając C₀. Stężenie cyklosporyny i takrolimusu oznacza się za pomocą metod immunoenzymatycznych (EMIT, FPIA, TDx), HPLC lub LC/MS. Stężenie syrolimusu i ewerolimusu – metodą HPLC, LC/MS lub TDx. Zalecane jest oznaczanie C₀.

Monitorowanie prekursorów kwasu mykofenolowego oparte jest na oznaczeniu stężenia kwasu mykofenolowego w osoczu metodą EMIT lub HPLC. Nie jest to rutynowa metoda postępowania, stwierdzono jednak, że monitorowanie kwasu mykofenolowego poprawia skuteczność farmakoterapii pochodnymi kwasu mykofenolowego w pierwszym roku po transplantacji. Niski poziom leku we wczesnym okresie po transplantacji koreluje z ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania. Aktualnie tylko dla leku oryginalnego-CellCept opracowano zwalidowane wzory do obliczania AUC MPA. Skróconych wzorów do obliczania AUC MPA nie należy stosować do generycznych MMF. Belatacept nie wymaga oznaczania poziomu we krwi.

10. Leczenie indukcyjne wskazane jest u chorych podwyższonego ryzyka immunologicznego (kolejne przeszczepienie, wysokie miano PRA, obecność DSA, niezgodność antygenów HLA), u chorych, u których przeszczepia się trzustkę z nerką, u części chorych po przeszczepieniu wątroby lub serca. Do leczenia indukcyjnego stosuje się przeciwciała poliklonalne lub przeciwciało monoklonalne przeciw receptorowi dla interleukiny 2. W USA leczenie indukcyjne otrzymuje około 80% biorców nerki, w Polsce odsetek ten wykazuje tendencję wzrostową (ok. 50%). U chorych wysokiego ryzyka immunologicznego w leczeniu indukcyjnym należy zastosować leki powodujące deplecję limfocytów (Thymoglobulin, Grafalon), w przypadku umiarkowanego ryzyka lub niskiego należy stosować anty-CD25 (bazyliksymab).
11. Należy dążyć do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego. Wybierając konkretne leczenie skojarzone bierze się pod uwagę stopień zgodności tkankowej i immunizacji, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia i ryzyko występowania swoistych powikłań. Pamiętać zawsze należy o ryzyku nadmiernej immunosupresji.
12. Istnieją odmienności optymalnego leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu różnych narządów. Szczegółowe informacje zawarte są w poszczególnych częściach Zaleceń.
13. W leczeniu ostrego odrzucania podstawowym sposobem postępowania jest stosowanie wysokich dawek metylprednizolonu dożylnie. W przypadku odrzucania steroidoodpornego stosuje się przeciwciała powodujące deplecję limfocytów. Odrzucanie zależne od przeciwciał wymaga odmiennego postępowania skierowanego na krążące DSA, limfocyty B i plazmocyty (plazmafereza, IVIG, rytuksymab, bortezomib, ekulizumab, ATG). Nie ma ustalonych wytycznych postępowania w odrzucaniu zależnym od przeciwciał, zbyt mała liczba randomizowanych badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków o skuteczności jakiegokolwiek terapii.
14. Zamianę podstawowego leku immunosupresyjnego na inny przeprowadza się w przypadku utraty skuteczności dotychczasowego leczenia lub pojawienia się istotnych działań niepożądanych. W wybranych przypadkach uzasadnione jest stosowanie preparatów immunosupresyjnych poza zarejestrowanymi wskazaniami.

2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki

Teresa Bączkowska, Alicja Dębska-Ślizień, Magdalena Durlik, Magdalena Krajewska, Andrzej Więcek

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

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

UWAGI OGÓLNE

Czynniki rokownicze wpływające na czynność przeszczepu nerkowego

- Wczesna czynność przeszczepu
 - Uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne i opóźniona czynność przeszczepu (DGF)
 - Obecność preformowanych przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (*donor specific antibodies- DSA*)
 - Charakterystyka dawcy (SCD, ECD, DCD), przyczyna zgonu dawcy
 - Efekt ośrodka
- Odległa czynność przeszczepu
 - Immunosupresja
 - Czynność nerki przeszczepionej po 12 miesiącach po transplantacji
 - Epizody ostrego odrzucania
 - Niezgodności w układzie HLA
 - Powstawanie przeciwciał DSA *de novo*
 - Zakażenia wirusowe- CMV, BKV
 - Brak adherencji pacjentów do przestrzegania zaleceń lekarskich (przyjmowanie leków immunosupresyjnych, innych leków, styl życia, dieta)
 - Wewnątrzsobnicza zmienność ekspozycji na leki immunosupresyjne

- Czynniki nieimmunologiczne
 - Nadciśnienie tętnicze
 - Cukrzyca
 - Hiperlipidemia
 - Hiperfiltracja
 - Palenie tytoniu
 - Otyłość
 - Białkomocz
 - Leki i środki nefrotoksyczne

Czynniki zależne od biorcy

Wiek. Według opublikowanych przez Opelza danych CTS w populacji europejskiej najlepsze 5-cio letnie przeżycie przeszczepu uzyskano u biorców w wieku 20-44 lata zarówno od zmarłego jak i żywego dawcy (83% i 87,5% odpowiednio). W grupie 0-19 lat 5-cio letnie przeżycie przeszczepu wynosiło 80,2% i 85,5%, w grupie 45-64 lata- 77,7% i 86,4% a w grupie powyżej 65 lat -61% i 78% odpowiednio dla biorców od zmarłego i żywego dawcy. Płeć biorcy nie ma wpływu na wyniki.

Dobór w zakresie antygenów HLA i stopień uczulenia. Mimo stosowania silnej, skutecznej immunosupresji uważa się, że dobór immunologiczny pomiędzy dawcą i biorcą oraz stopień immunizacji biorcy przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (DSA) są niezależnymi czynnikami rokowniczymi zachowania dobrej czynności przeszczepu w odległej obserwacji. Według raportu CTS opublikowanego przez Opelza liczba niezgodności HLA ma istotny wpływ na zgon pacjenta z czynnym przeszczepem, zarówno w pierwszym roku po transplantacji, jak i w okresie 2-5 lat po przeszczepieniu. Liczba niezgodnych HLA wpływa także na przeżycie pierwszego przeszczepu od zmarłego dawcy, i tak szacowane 20-letnie (1990-2019) przeżycie przeszczepu przy 0 MM wyniesie 46% a przy 6 MM jedynie 315%. Obecność DSA przed transplantacją nerki jest czynnikiem ryzyka rozwoju procesu odrzucania zależnego od przeciwciał (ABMR) i utraty przeszczepu. Znaczenie mają liczba DSA, klasa, MFI, wiązanie C1q, rodzaj subklasy IgG.

Choroba podstawowa. Istnieje ryzyko nawrotu w przeszczepie chorób metabolicznych oraz pierwotnych i wtórnych glomerulopatii. Ryzyko nawrotu nie jest przeciwwskazaniem do transplantacji nerki od zmarłego dawcy, w pewnych sytuacjach dużego ryzyka nie należy rozważać żywego dawcy.

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

Czynniki zależne od dawcy

Dawcy żywi. Wyniki przeżywalności pacjenta i przeszczepu od żywego dawcy (spokrewnionego lub niespokrewnionego) są lepsze niż przeżywalności biorcy i przeszczepu od zmarłego dawcy. Według danych Poltransplantu (Biuletyn 2018) 10-letnie i 15-letnie przeżycie biorcy i przeszczepu nerki od żywego dawcy w Polsce wynosiło odpowiednio 89% i 72% oraz 79% i 57%. Przeżywalność nerek od zmarłych dawców 10-

letnia i 15-letnia wynosiła 55% i 45% a biorców odpowiednio 74% i 61%. Według *Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)* 5-letnie przeżycie przeszczepu od zmarłego dawcy (2014-2017) wynosiło 78.1% a półokres przeżycia przeszczepu - 11.7 lat, odpowiednio przeżycie 5-letnie przeszczepu od żywego dawcy wynosiło 88.0% a półokres przeżycia - 19.2 lat.

Zmarły dawca. Istotne znaczenie ma to, czy narząd pobrany został od dawcy standardowego (SCD) czy też od dawcy o rozszerzonych kryteriach (ECD) lub dawcy po zatrzymaniu krążenia (DCD). Wyniki przeżycia przeszczepu od ECD są gorsze niż od SCD.

Im starszy dawca, tym bardziej immunogenna nerka, co oznacza większe ryzyko ostrego odrzucania zwłaszcza dla młodszego biorcy. Biorcy starsi ze względu na obniżoną aktywność układu immunologicznego prezentują mniejszą częstość procesu odrzucania nerki pobranej od starszego dawcy niż młodszy biorcy. Zarówno młodszy jak i starszy biorca zyskuje, jeśli otrzyma nerkę od młodszego dawcy.

Czas niedokrwienia. Przedłużający się czas niedokrwienia pogarsza wyniki. Najlepsze wyniki przeżycia przeszczepu nerki uzyskuje się gdy całkowity czas niedokrwienia nie przekracza 24 godzin. Przechowywanie nerek w ciągłej perfuzji pulsacyjnej w hipotermii poprawia wyniki.

Wobec starzejącej się populacji biorców i występowania u biorcy wielu współistniejących schorzeń istnieje duża grupa chorych o podwyższonym ryzyku śmiertelności i utraty przeszczepu:

- Biorca podwyższonego ryzyka immunologicznego
- Biorca w starszym wieku
- Biorca z ryzykiem nawrotu choroby podstawowej
- Biorca nerki i innego narządu (wątroba, serce)
- Biorca ze współchorobowością:
 - Cukrzyca
 - Choroby układu krążenia
 - Otyłość
 - Przebyta choroba nowotworowa
 - Biorca zakażony HBV, HCV
 - Biorca z trombofilią
 - Biorca leczony przeciwkrzepliwie
 - Biorca z wywiadem atypowego HUS
 - Biorca z chorobą psychiczną
 - Biorca z нефизjologicznym odprowadzeniem moczu lub stolca

Leki immunosupresyjne

1. **Leki hamujące produkcję cytokin** biorących udział w aktywacji komórek i ich klonalnej ekspansji.
 - inhibitory kalcyneuryny (CNI): cyklosporyna A (CsA), takrolimus (TAC), takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (TAC MR), takrolimus LCP (LCPT), zarejestrowany w 2014 w Unii Europejskiej jako *Envarsus Chiesi*, lek hybrydowy
 - glikokortykosteroidy (GS): prednizon, prednizolon, metylprednizolon (MP)
2. **Inhibitor kostymulacji:** belatacept (BELA) zarejestrowany w Europie i USA w 2011 (*Nulojix BMS*). W Polsce niedostępny.
3. **Inhibitory sygnału proliferacji**
 - inhibitory mTOR: syrolimus (SIR), ewerolimus (EVERL)
4. **Leki hamujące podziały komórkowe.**
 - nieselektywne – azatiopryna (AZA)
 - selektywne – mykofenolan mofetylu (MMF), sól sodowa kwasu mykofolowego (mykofenolan sodu- MPS)
5. **Preparaty biologiczne**
Powodujące deplecję limfocytów
 - Przeciwciała poliklonalne – globuliny antytymocytarne lub antylimfocytarne
 - Grafalon (poprzednio ATG Fresenius S), Thymoglobulin
 - Przeciwciała monoklonalne
 - Anty-CD20 – rytuksymab chimeryczne przeciwciało przeciwko cząsteczce CD20 na limfocytach B. Rytuksymab nie jest zarejestrowany w Polsce do stosowania w transplantologii
 - Anty-CD52 – alemtuzumab powoduje długotrwałą deplecję limfocytów T, B, komórek NK – w 2012 roku wycofany przez producenta ze sprzedaży
 - **Nie powodujące deplekcji limfocytów** anty-CD25 (IL-2RA) skierowane przeciwko łańcuchowi α receptora dla interleukiny-2 - bazyliksymab
6. **Leki i procedury ponadstandardowe.**
 - ludzkie globuliny poliwalentne (IVIg)
 - plazmafereza, immunoadsorcja
 - bortezomib (*Velcade*) -odwracalny inhibitor proteasomu 26S, zarejestrowany do leczenia szpiczaka mnogiego, wywołuje deplecję plazmocytów
 - ekulizumab (*Soliris*)- przeciwciało anty-C5 przeciwko składowej C5 dopełniacza

Zasady immunosupresji

1. Standardowo stosuje się skojarzone leczenie kilkoma lekami o różnych mechanizmach działania i w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.
2. Wyższe dawki leków stosuje się we wczesnym okresie po transplantacji, stopniowo dawki są obniżane, a u niektórych chorych zmniejszana jest liczba stosowanych leków. Po 6 miesiącach po przeszczepieniu nerki biorca otrzymuje leczenie podtrzymujące ze stabilnymi dawkami leku.
3. Nie należy redukować jednocześnie dawek dwóch leków. Ewentualnie zaleca się przejściowe podwyższenie dawki innego stosowanego leku.
4. Odrzucanie przeszczepionego narządu jest 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. Leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał wymaga terapii redukujących DSA
7. Podanie indukcji przeciwciałami zmniejsza częstość epizodów ostrego odrzucania podczas stosowania każdej kombinacji leków. Przeciwciało monoklonalne anti-CD25: bazyliksymab stosowane jest wyłącznie w immunosupresji indukcyjnej. Przeciwciało monoklonalne anti-CD25 jest stosowane zwykle u chorych umiarkowanego ryzyka immunologicznego lub w planowanym wczesnym odstawianiu GS albo redukcji CNI, u biorców nerki od żywych dawców. Przeciwciała poliklonalne są używane zarówno w leczeniu epizodów steroidoopornego ostrego odrzucania jak i w indukcji u chorych wysokiego ryzyka immunologicznego (PRA>50%) oraz w protokołach z planowanym bardzo szybkim odstawieniem/niestosowaniem GS.
8. Wskazana jest indywidualizacja leczenia w zależności od ryzyka immunologicznego dawca/biorca, współistniejących schorzeń u biorcy, czynności nerki i występujących powikłań. W ciągu 3–6 miesięcy immunosupresja powinna skutecznie zapobiegać procesowi odrzucania, w późniejszym okresie należy ją indywidualizować z założeniem jak najdłuższego zachowania dobrej czynności przeszczepu.

Standardowy schemat immunosupresji po transplantacji nerki to:

Inhibitor kalcyneuryny (TAC/TAC MR/LCPT/CsA) + MPA (MMF/MPS) + GS

- ∅ Takrolimus jest obecnie najczęściej stosowanym CNI a MMF najczęściej stosowanym MPA
- ∅ Skuteczność wszystkich postaci takrolimusu TAC, TAC MR i LCPT jest porównywalna
- ∅ Skuteczność MMF i MPS jest porównywalna

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

Inne schematy:

Inhibitory kalcyneuryny (TAC/TAC MR/LCPT/CsA) + mTORi (SIR/EVERL) +GS

mTORi(SIR/EVERL) +MPA (MMF/MPS)+GS

Skuteczność leków immunosupresyjnych

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

Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostremu odrzucaniu w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco:

TAC/TAC MR/LCPT > CsA > SIR = EVERL = MMF/MPS > AZA

LEKI IMMUNOSUPRESYJNE

Inhibitory kalcyneuryny (CNI *calcineurin inhibitors*)

Mechanizm działania cyklosporyny i takrolimusu pomimo różnic w budowie chemicznej jest taki sami i polega na hamowaniu enzymu fosfatazy serynowo-treoninowej – kalcyneuryny. CsA jest cyklicznym polipeptydem wyizolowanym z grzyba *Tolypocladium inflatum* w 1969 r przez J.F. Borela, zastosowanym w transplantologii klinicznej dopiero w 1978 roku przez sir R. Calne. CsA nie rozpuszcza się w wodzie, jest natomiast dobrze rozpuszczalna w tłuszczach, a więc łatwo przenika przez błonę komórkową, wewnątrz komórki łączy się z białkiem nośnikowym cyklofiliną A. Kompleks cyklosporyna-cyklofilina hamuje kalcyneurynę. Takrolimus jest antybiotykiem makrolidowym wyizolowanym ze *Streptomyces tsukubaensis*. Podobnie jak CsA jest lipofilny i łatwo dyfunduje przez błonę komórkową, gdzie w cytoplazmie łączy się z białkiem nośnikowym immunofiliną FK-BP12 (*FK-binding protein*), kompleks ten hamuje kalcyneurynę silniej niż CsA. Kalcyneuryna jest fosfatazą defosforylującą czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T (NF-AT), który aktywuje promotory genów dla wielu cytokin aktywujących limfocyty T, m. in. interleukiny 2 (IL-2), interleukiny 4 (IL-4), interferonu γ (IFN- γ), czynnika martwicy guza α (TNF- α). Wchłanianie takrolimusu jest niezależne od żółci, jest to więc lek z wyboru u chorych po transplantacji wątroby, zwłaszcza we wczesnym okresie. Biodostępność leku wynosi średnio 25% (5-93%). Biegunka zwiększa ekspozycję na takrolimus. Dostępna jest również postać takrolimusu o zmodyfikowanym uwalnianiu (takrolimus MR) oraz takrolimus o przedłużonym uwalnianiu takrolimus-LCP (*Envarsus*). Dwa ostatnie preparaty, w przeciwieństwie do klasycznej postaci takrolimusu, podaje się 1 raz na dobę. Stosowanie takrolimusu raz na dobę poprawia adherencję chorego w przyjmowaniu leków. Obecnie dostępne są na rynku generyczne postacie inhibitorów kalcyneuryny.

Obydwa CNI są metabolizowane przez cytochrom P-450 3A, (cyklosporyna głównie izoformę CYP3A4, takrolimus CYP3A5) które znajdują się w układach mikrosomalnych jelit i wątroby. Obydwa leki są też substratami dla glikoproteiny-P. Metabolizm w jelitach za pomocą glikoproteiny-P oraz CYP3A stanowi tak zwany metabolizm pierwszego przejścia. Wątroba jest postrzegana jako główne miejsce metabolizmu leków, ale metabolizm jelitowy może stanowić nawet połowę przemian inhibitorów kalcyneuryny. Obydwa leki są wydzielane głównie do żółci, w niewielkim stopniu z moczem, nie ma więc

konieczności modyfikowania dawek leków u chorych z różnym stopniem przewlekłej choroby nerek.

CNI są lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, wykazują się również dużą zmiennością między – i wewnątrzsobniczą, obligatoryjne jest więc monitorowanie ich stężeń we krwi. W przypadku cyklosporyny zalecane jest monitorowanie najniższego stężenia leku (C_0), tuż przed podaniem kolejnej dawki leku lub stężenia leku w 2 godziny od jej przyjęcia (C_2), co ma odzwierciedlać maksymalne stężenie leku we krwi. Dla takrolimusu monitorujemy stężenie progowe leku (C_0).

Interakcje inhibitorów kalcyneuryny z wieloma lekami wymagają kontroli ich stężeń we krwi oraz przewidywania potencjalnych następstw. Każdy lek, który wpływa na aktywność CYP3A, jest substratem dla Gp-P, lub też interferuje z lekiem, który na niego wpływa powinien być rozważany pod kątem interakcji z inhibitorami kalcyneuryny.

Ostra nefrotoksyczność jest istotnym działaniem niepożądanych CNI, wywołują one zależne od dawki, odwracalne zwężenie naczyń, które szczególnie dotyczy tętniczki doprowadzającej, w tym mechanizmie mogą one generować nadciśnienie tętnicze, oraz spadek przesączania kłębuszkowego. Przewlekła nefrotoksyczność jest zjawiskiem bardzo rzadkim i nie jest, jak kiedyś uważano, dominującą przyczyną progresji niewydolności przeszczepu, obecnie uważa się, że zmiany w postaci szkliwienia arterioli i włóknienia śródmiąższowego nie są swoiste dla CNI. Inhibitory kalcyneuryny mogą być przyczyną hiperkalemii, hipomagnezemia, hipokalcemii, hiperurykemii, czy kwasicy hiperchloremicznej. Podczas stosowania CNI obserwuje się też powikłania natury kosmetycznej - przerost dziąseł, hirsutyzm podczas stosowania cyklosporyny, łysienie plackowate u chorych przyjmujących takrolimus. Nietolerancja glukozy oraz rozwój cukrzycy potransplantacyjnej związane są z toksycznością CNI dla wysp trzustkowych oraz insulinoopornością, bardziej diabetogenny jest takrolimus niż cyklosporyna. Inhibitory kalcyneuryny mogą być też przyczyną powikłań neurologicznych; od drżeń grubofalowych, zaburzeń czucia, bólów głowy, bezsenności, po izolowane napady drgawkowe, opisywano również przypadki pełnoobjawowej leukoencefalopatii. Objawy te są zależne od dawki, częściej występują u chorych leczonych takrolimusem. U większości chorych występuje nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, częściej u chorych otrzymujących cyklosporynę.

CsA i TAC w połączeniu z MMF oraz GS pozwalają na osiągnięcie porównywalnego przeżycia pacjentów z czynnym przeszczepem nerki przez co najmniej pięć lat. Zaleca się jednak aby lekiem pierwszego wyboru był takrolimus, gdyż zapewnia on mniejszą częstość procesu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji. CNI należy włączać przed transplantacją albo w trakcie, nie zaleca się odroczonego podawania CNI, takie postępowanie skuteczniej zapobiega procesowi ostrego odrzucania. Wobec stosowanych obecnie zredukowanych dawek CNI nie ma dowodów, że ich późne włączenie wpływa na przebieg DGF (opóźniona czynność przeszczepu). Przy wyborze CNI należy kierować się w pierwszej kolejności ryzykiem immunologicznym dawca/biorca a w następnej kolejności zapobieganiem objawom niepożądanym.

W badaniu Symphony wykazano, że poziom takrolimusu 6,4 ng/ml po pierwszym roku i 6,5 ng/ml po 3 latach od transplantacji zapewnia lepsze przeżycie przeszczepu niż schemat ze standardową dawką CsA lub syrolimusem. Gerard Opelz na podstawie danych rejestru CTS (*Collaborative Transplant Study*) wykazał, że istotnie lepsze 5-letnie przeżycie przeszczepu nerki uzyskują biorcy, u których po roku od transplantacji poziom takrolimusu wynosił powyżej 5 ng/ml. Dane CTS wskazują także, że dawka MMF >1,5 g/dobę po roku od transplantacji zapewnia istotnie lepsze 5-letnie przeżycie przeszczepu

nerki w porównaniu z dawką poniżej 1,0 g/dobę. **Należy dążyć do utrzymania poziomu takrolimusu C₀ w granicach 5-10 ng/ml w ciągu pierwszego roku po transplantacji nerki.**

Takrolimus o zmodyfikowanym uwalnianiu TAC MR (Advagraf)

Wyniki badań randomizowanych i obserwacyjnych wykazały skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu o zmodyfikowanym uwalnianiu (TAC MR, Advagraf Astellas) porównywalną z takrolimusem stosowanym dwa razy na dobę u biorców nerki. Badanie OSAKA potwierdziło, że w europejskiej populacji biorców przeszczepu nerki takrolimus o przedłużonym uwalnianiu w dawce 0,2 mg/kg/d podawany bez indukcji wykazuje porównywalną skuteczność ze standardowym takrolimusem stosowanym dwa razy na dobę w dawce 0,2 kg/dobę. Wyższa dawka TAC MR 0,3 mg/kg/doba nie poprawiła jego skuteczności i nie przyniosła dodatkowych korzyści klinicznych. TAC MR nie okazał się efektywny w schemacie niestosowania steroidów. Klasyczny takrolimus wchłania się w początkowym odcinku jelita cienkiego, TAC MR natomiast na całej długości przewodu pokarmowego. Podawanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu prowadzi do obniżenia stężenia maksymalnego leku, co może poprawić profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). TAC MR wykazuje także mniejszą zmienność wewnątrzsobniczą w porównaniu z klasycznym TAC, oznacza to bardziej stabilny poziom leku. Rodrigo i wsp. wykazali, że duża zmienność wewnątrzsobnicza (współczynnik CV>30%) takrolimusu podawanego dwa razy na dobę jest niezależnym czynnikiem ryzyka utraty przeszczepu nerki i rozwoju dnDSA w pierwszym roku po transplantacji. Stąd należy oczekiwać, że TAC MR może poprawić przeżycie przeszczepu nerki w porównaniu z takrolimusem klasycznym. Jak dotychczas nie dostępne są jednak odległe wyniki badań porównujących obie formułacje takrolimusu. Badacze hiszpańscy (Guirado i wsp.) opublikowali 36-miesięczną obserwację 1798 biorców nerki po konwersji z TAC do TAC MR i stwierdzili bardziej stabilną czynność nerki przez 3 lata i niewielki ale istotny wzrost eGFR w porównaniu z wartością przed zmianą leczenia. Wykazano, że TAC MR może zmniejszać częstość występowania powikłań ze strony przewodu pokarmowego (badanie obserwacyjne), zwiększa adherencję pacjentów do przestrzegania zaleceń terapeutycznych. TAC klasyczny i TAC MR zostały uznane za biorównoważne, zalecana dawka i poziom leku C₀ są takie same dla obu postaci takrolimusu. W przypadku chorych *de novo* podanie TAC MR przed reperfuzją zmniejsza różnicę w ekspozycji na lek, która już w czwartej dobie jest porównywalna z TAC. Przy konwersji leczenia z TAC do TAC MR w stosunku 1:1 konieczne jest ścisłe monitorowanie poziomu leku we krwi, gdyż większość chorych może wymagać dostosowania dawki od 1-3 razy. Wydaje się, że łatwiejsze i bardziej korzystne jest wprowadzanie TAC MR od momentu transplantacji nerki, natomiast późna konwersja powinna być w pierwszej kolejności przeprowadzana w wybranych grupach pacjentów (np. z ryzykiem braku adherencji).

W Polsce jest również dostępny generyczny takrolimus o przedłużonym uwalnianiu -Dailiport (Sandoz).

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu LCPT (Envarsus)

LCPT (Envarsus, Chiesi) jest lekiem hybrydowym (podobny do leku referencyjnego ale jest innym preparatem stosowanym w innych dawkach). Lekiem referencyjnym do leku Envarsus jest Advagraf. Zastosowanie technologii MeltDose zwiększa biodostępność takrolimusu. W badaniu farmakokinetycznym ASTCOFF porównującym wszystkie formułacje takrolimusu TAC, TAC MR i LCPT stwierdzono istotnie wyższą ekspozycję na miligram leku dla LCPT, niższą dobową zmienność i wydłużony T_{max} w porównaniu z TAC i TAC MR, nie stwierdzono różnic w tych parametrach pomiędzy TAC i TAC MR. Lek

Envarsus stosowany jest raz na dobę w dawce 0,17 mg/kg mc. Jeśli konieczna jest zamiana takrolimusu na Envarsus, całkowitą dawkę dobową należy przeliczyć w stosunku 1 : 0,7 (mg:mg), podtrzymująca dawka Envarsusu powinna być o 30% mniejsza niż dawka Prografu lub Advagrafu. Envarsus należy przyjmować rano. Badanie III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe porównujące skuteczność i bezpieczeństwo nowej postaci takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (LCPT) podawanego raz na dobę z klasycznym takrolimusem stosowanym dwa razy na dobę (prograf- TBD) u *de novo* biorców nerki wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo obu leków. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z niepowodzeniem leczenia (zgon, utrata przeszczepu, odrzucanie potwierdzone biopsją, utrata z obserwacji) w ciągu 12 miesięcy. Badaniem objęto 543 biorców nerki, w tym LCPT- 268 a TBD-275. Dawka początkowa LCPT wynosiła 0,17 mg/kg mc/dobę a TBD- 0,1 mg/kg/dobę podawany w dwóch podzielonych dawkach, nie zmieniano dawkowania w ciągu 48 pierwszych godzin, następnie dawkę dostosowywano tak aby poziom leku wynosił 6-11 ng/ml w ciągu 30 dni a następnie 4-11 ng/ml. Wszyscy biorcy otrzymywali MMF 2,0/dobę, bazyliksymab jako indukcję i GS zgodnie z lokalną praktyką ośrodka. Po 12 miesiącach niepowodzenie leczenia odnotowano w 18,3 % dla LCPT i w 19,6% dla TBD (badanie spełniło kryterium *noninferiority*). Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach skuteczności i bezpieczeństwa pomiędzy grupami (NODM- LCPT-20,5%, TBD- 14,9%, NS). Docelowe poziomy takrolimusu były szybciej osiągnięte w grupie LCPT w porównaniu z TBD. Po podaniu pierwszej dawki 36,6% biorców LCPT szybko osiągnęło poziom terapeutyczny a z grupy TBD tylko 18,5% pacjentów. Więcej chorych leczonych TBD miało poziom takrolimusu poniżej 6 mg/ml (74,7%) w porównaniu z leczonymi LCPT (33,5%). Po 12 miesiącach całkowita dawka takrolimusu była o 14% niższa dla LCPT a po 24 miesiącach dawka leku Envarsus była o 24% niższa niż leku Prograf. Poziomy takrolimusu były porównywalne (5.5 vs. 5.7 ng/mL), co odzwierciedla lepsze wchłanianie nowej formułacji leku. Badanie kliniczne III fazy konwersji z TBD do Envarsusu (1:0,7) u stabilnych biorców nerki potwierdziło skuteczność i bezpieczeństwo nowej postaci takrolimusu. Po 12 miesiącach po konwersji średnia dawka LCPT była niższa o 20% a TBD o 3,6% w porównaniu z dawką przed konwersją. Poziomy takrolimusu były porównywalne w obu grupach przez 12 miesięcy obserwacji. W 2016 roku ukazała się w Transplant International (Bunnapradist S. i wsp.) łączna analiza dwóch badań III fazy obejmująca 861 biorców nerki leczonych nowym takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu (Envarsus, Chiesi) lub TBD (LCPT N=428; TBD N=433); 38% stanowili stabilni biorcy nerki a 62% biorcy *de novo*. Oceniano skuteczność LCPT w podgrupach ryzyka (rasa czarna, płeć żeńska, wiek ≥ 65). Zmniejszenie niepowodzenia leczenia (zgon, niewydolność przeszczepu, proces ostrego odrzucania potwierdzony biopsją lub utrata z obserwacji) w ciągu 12 miesięcy obserwacji odnotowano w podgrupie starszych biorców nerki ≥ 65 roku życia leczonych envarsusem w porównaniu z prografem. Lek ten wydaje się obiecujący do zastosowania u biorców >65 roku życia. Wyniki badania STRATO wykazały zmniejszenie nasilenia drżenia u biorców nerki po konwersji z TBD do Envarsusu.

Monitorowanie parametrów farmakokinetycznych takrolimusu w praktyce klinicznej

Współczynnik zmienności wewnątrzsobniczej IPV

U biorców przeszczepu utrzymanie stałej, adekwatnej ekspozycji na lek jest konieczne dla zapobiegania procesowi odrzucania i minimalizacji toksyczności leków immunosupresyjnych. Takrolimus cechuje się dużą zmiennością między- i wewnątrzsobniczą ekspozycji. Zmienność wewnątrzsobniczą (IPV- *intrapateient*

variability) takrolimusu ocenia się za pomocą współczynnika zmienności (CV%) lub odchyień standardowych poziomów leku we krwi. Niska zmienność oznacza, że poziomy leku C_0 mierzone w pewnym okresie czasu (przy nie zmienianej dawce) mieszczą się w wąskim, stałym zakresie, wysoka oznacza, że C_0 wykazuje duże wahania zarówno w górę, jak i w dół przy niezmiennym dawkowaniu leku. W przypadku niskiej ekspozycji na takrolimus może dojść do aktywacji procesu odrzucania, w przypadkach wysokiej do manifestacji objawów niepożądanych. Duża zmienność osobnicza związana jest gorszym przeżyciem przeszczepu i jego utratą, rozwojem *de novo* DSA czy szybką progresją włóknienia tkanki śródmiąższowej w obrazie biopsyjnym. U biorców nerki średni IPV dla takrolimusu powinien wynosić <30%. Na IPV mają wpływ: nieprzestrzeganie przez pacjentów zaleceń terapeutycznych, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego w postaci biegunek wymiotów, uszkodzenie wątroby (zwiększona ekspozycja na takrolimus), hipoalbuminemia i niedokrwistość (zwiększając frakcję wolnego takrolimusu). IPV związane jest także z dietą pacjenta (zawartość tłuszczu, sok grejpfrutowy, owoc pomelo), interakcjami lekowymi, ziołami stosowanymi przez pacjenta oraz niekontrolowanym stosowaniem leków generycznych. Zmniejszenie IPV można osiągnąć poprzez regularne oznaczanie poziomów leków immunosupresyjnych, nawet u biorców ze stabilną czynnością przeszczepu (raz na 3 miesiące), ocenę adherencji, edukację pacjenta dotyczącą diety. Lek należy przyjmować na czczo, co zwiększa jego biodostępność, nie należy spożywać żywności wpływającej na jelitowe lub wątrobowe enzymy CYP3A, owoców takich jak grejpfrut, pomelo, karambola czy przypraw – kurkuma i imbir, zioła – dziurawiec. W przypadkach zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego podanie podjęzykowe takrolimusu poprawia ekspozycję na lek. Pacjenci niedożywieni i z niedokrwistością wymagają szczególnego nadzoru. Należy unikać interakcji leków immunosupresyjnymi z innymi lekami metabolizowanymi przez enzymy CYP3A. Najczęściej dotyczy to makrolidów, azoli, inhibitorów proteazy. U pacjentów z potwierdzoną wysoką IVP konwersją z takrolimusu podawanego dwa razy na dobę do takrolimusu podawanego raz na dobę może przynieść poprawę.

Współczynnik C/D ratio

Wskaźnik ten oznacza stosunek poziomu leku we krwi do dobowej dawki takrolimusu. Thölking i wsp. zwrócili uwagę na zróżnicowanie szybkości metabolizmu takrolimusu, która ma istotny wpływ na losy przeszczepu. *C/D ratio* <1,05 ng/ml*1mg charakteryzuje biorców nerki szybko metabolizujących takrolimus. Osoby szybko metabolizujące takrolimus wymagają wyższej dawki leku dla osiągnięcia poziomu terapeutycznego we krwi. Około 40% biorców należy do szybko metabolizujących. U osób szybko metabolizujących takrolimus obserwowano gorszą funkcję przeszczepu nerki po 24 miesiącach oraz większe ryzyko rozwoju nefropatii BK. Dobowa wyższa dawka takrolimusu prawdopodobnie powoduje wysoki C_{max} u szybko metabolizujących pacjentów z ostrym wzrostem i spadkiem poziomu po przyjęciu leku. Nadmierna ekspozycja na takrolimus w pierwszych godzinach po przyjęciu leku może być odpowiedzialna za obserwowane działania niepożądane (np. drżenia). Nie badano dotychczas związku C_{max} z występowaniem nefrotoksyczności czy zakażeń. Rutynowe oznaczanie *C/D ratio* pozwala identyfikować w praktyce klinicznej osoby szybko metabolizujące takrolimus, bardziej narażone na wywołanie działań niepożądanych, wymagające ścisłej obserwacji i optymalizacji leczenia immunosupresyjnego.

Azatiopryna

Azatiopryna jest antymetabolitem, analogiem purynowym włączanym do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) w komórce w wyniku czego hamuje syntezę nukleotydów

purynowych, proliferację limfocytów i innych komórek szpiku. Była pierwszym lekiem immunosupresyjnym stosowanym w transplantologii. Obecnie została zastąpiona w schematach *de novo* po transplantacji narządów przez mykofenolany- silniejsze leki antyproliferacyjne. Jej stosowanie ogranicza się do szczególnych sytuacji klinicznych jak ciąża czy nietolerancja pochodnych MPA. Lek nie wymaga monitorowania stężeń we krwi. Nie jest też wydalany przez nerki, ani usuwany podczas dializy. Dobowa dawka doustna wynosi 2 – 3 mg/kg m.c. Najważniejsze powikłania związane ze stosowaniem azatiopryny dotyczą jej mielotoksyczności. Chorzy przyjmujący lek powinni mieć monitorowaną czynność szpiku. Azatiopryna sporadycznie może spowodować zapalenie wątroby i cholestazę. Rzadkim powikłaniem jest zapalenie trzustki. Na cytopenię w przebiegu stosowania azatiopryny narażone są osoby z polimorfizmem genu dla metylotransferazy tiopurynowej. Przy jednoczesnym stosowaniu azatiopryny i allopurinolu należy zredukować dawkę azatiopryny o 50-75% lub lek należy odstawić, aby uniknąć ciężkiego uszkodzenia szpiku, obserwowanego przy łączonym stosowaniu obydwu leków.

W 2015 roku została opublikowana przez Cochrane Library analiza wszystkich 23 badań klinicznych z zastosowaniem Aza lub MPA jako pierwszego leczenia immunosupresyjnego u biorców nerki. Wykazano, że MMF był bardziej skuteczny od Aza zmniejszając o 20% ryzyko utraty przeszczepu i o 30% ryzyko wystąpienia procesu odrzucania. Nie obserwowano różnic w śmiertelności biorców i czynności przeszczepionej nerki.

Mykofenolan mofetylu i sól sodowa mykofenolanu sodu

Mykofenolan mofetylu (MMF) pierwszy inhibitor IMPDH wprowadzony został do transplantologii klinicznej w 1995 roku. Wykazał się on większą skutecznością w zapobieganiu ostremu odrzucaniu, niż azatiopryna u biorców alogenicznych nerek w połączeniu z cyklosporyną A i steroidami. Drugim dostępnym na rynku inhibitorem IMPDH jest mykofenolan sodu (MPS). Obydwa preparaty są prolekami, aktywnym składnikiem z nich uwalnianym jest kwas mykofenolowy (MPA). MPS jest dojelitową formą kwasu mykofenolowego, podczas gdy wchłanianie MMF ma miejsce w żołądku (przy pH<5,0). MMF może być przyjmowany dowolnie na czczo lub w czasie posiłku, MPS należy przyjmować wg stałych zasad - z posiłkiem lub bez. MPA jest odwracalnym inhibitorem enzymu dehydrogenazy monofosforanu inozyny enzymu biorącego udział w syntezie puryn *de novo* i tworzenia nukleotydów guazynowych m. w limfocytach, które w większym stopniu, niż inne komórki są zależne od produkcji puryn *de novo* i nie posiadają alternatywnej ścieżki syntezy nukleotydów guanozyny, stąd obserwuje się selektywne działanie antyproliferacyjne leku. MMF, MPS są lekami generalnie dobrze tolerowanymi, dostępne są w tabletkach: MMF po 250 mg, 500 mg; MPS w tabletkach po 180 mg i 360 mg. Standardowa dawka u biorców nerki dla MMF wynosi 1 g dwa razy na dobę, dla MPS 720 mg dwa razy na dobę. U chorych wysokiego ryzyka immunologicznego można stosować wyższe dawki (odpowiednio 2x1.5 g oraz 2x 1.120 g) o ile nie wystąpią objawy nietolerancji leku. Dostępne są preparaty dożylnie oryginalnego MMF (CellCept), ale nie są one zazwyczaj stosowane. Po absorpcji preparaty natychmiast ulegają hydrolizie do aktywnej cząsteczki – kwasu mykofenolowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 1 do 2 godzin. Następnie MPA ulega glukuronizacji do postaci nieaktywnej glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG). Krążenie jelitowo-wątrobowe oraz deglukuronizacja MPAG do MPA w jelitach przy udziale bakterii jelitowych może powodować powstanie drugiego szczytu MPA po około 5 – 6 godzinach. Nie ma konieczności modyfikacji dawek leków przy uszkodzeniu funkcji nerek lub u chorych dializowanych. MPA nie jest lekiem o wąskim indeksie terapeutycznym nie jest więc obligatoryjne monitorowanie stężeń leku. Aczkolwiek przy objawach nadmiernej bądź

niedostatecznej immunosupresji monitorowanie stężeń leku we krwi może być przydatne (preferowane AUC niż C_0). Monitorowanie MPA ogranicza się w zasadzie do schematów z oryginalnym MMF. Niskie stężenia MPA – szczególnie w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu koreluje z ryzykiem ostrego odrzucania. Opublikowany w 2021 konsensus *Immunosuppressive Drugs Scientific Committee of the International Association of TDM and Clinical Toxicology (IATDMCT)* zaleca u dorosłych biorców nerki leczonych MMF w kombinacji z CsA lub takrolimusem, z GS lub GS docelowy poziom MPA AUC_{0–12h} w granicach 30–60 mg.h/L w pierwszym roku po KTx. Nie został określony docelowy poziom MPA AUC_{0–12h} po upływie roku od KTx. Nie ma dowodów dla stosowania MPA C_0 w celu oceny dawkowania MMF. Nie ma danych na temat TDM u leczonych EC-MPS. Większość działań niepożądanych pochodzi z przewodu pokarmowego, z biegunką występującą nawet u 30% chorych, obserwuje się również nudności, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, wymioty. Większość tych objawów zmniejsza się po redukcji dawki leku, można także rozłożyć dawkowanie leku 4 razy na dobę. Należy pamiętać też, że za część objawów ubocznych przypisywanych MPA może być odpowiedzialny takrolimus. Działania uboczne ze strony przewodu pokarmowego mogą być mniej nasilone przy stosowaniu dojelitowej postaci MPA. Pomimo względnie wybiórczego wpływu MPA na limfocyty, podczas stosowania inhibitorów IMPDH opisuje się objawy uszkodzenia szpiku (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość). MPA nie ma natomiast efektu nefrotoksycznego, neurotoksycznego, hepatotoksycznego. Podczas stosowania MPA z inhibitorami mTOR należy zachować dużą ostrożność i monitorować czynność szpiku. Cyklosporyna A obniża stężenie MPA (obniża AUC i C_{max} , podwyższa t_{max}) poprzez zmniejszenia krążenia jelitowo-wątrobowego (hamuje wydzielanie MPAG do żółci). Interakcja ta nie występuje podczas leczenia z takrolimusem i inhibitorami mTOR. Stosowanie łącznie z MMF inhibitorów pompy protonowej (PPI), zwłaszcza wysokich dawek, może wpływać ujemnie na ekspozycję MPA, dlatego też wskazane jest podawanie standardowych dawek PPI a MMF należy przyjmować jednocześnie z PPI. Nie obserwuje się tego zjawiska podczas leczenia MPS. MPA posiada właściwości teratogenne, przed planowaną ciążą lek należy odstawić.

W badaniach klinicznych rejestracyjnych i porejestracyjnych porównujących MPS z MMF wykazano równoważność terapeutyczną obu leków i porównywalny profil bezpieczeństwa. W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się aby lekiem pierwszego wyboru z leków antyproliferacyjnych były mykofenolany. Sugeruje się także przydatność kliniczną monitorowania MPA, zwłaszcza we wczesnym okresie po transplantacji.

Inhibitory mTOR- syrolimus, everolimus

Enzym mTOR jest kinazą regulującą proces podziału komórkowego. Syrolimus oraz everolimus wykazują strukturalne podobieństwo z takrolimusem, wiążą się z tym samym białkiem nośnikowym w cytoplazmie – FKBP-12, jednak wykazują odmienny mechanizm działania immunosupresyjnego – hamują kinazę mTOR hamując progresję cyklu komórkowego z fazy G1 do fazy S, tym samym zmniejsza zależną od cytokin proliferację komórek. Syrolimus dostępny jest w formie roztworu oraz tabletek, everolimus w postaci tabletek. Syrolimus podawany jest raz na dobę a everolimusa dwa razy na dobę. Syrolimus wykazuje się długim połowicznym okresem eliminacji wynoszącym średnio 62 godziny. Everolimus posiada krótszy 16-19 godzinny czas połowicznej eliminacji, wykazuje przez to korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z syrolimusem. Siła działania immunosupresyjnego inhibitorów mTOR odpowiada pochodnym kwasu mykofenolowego, wykazują one słabsze działanie immunosupresyjne, w porównaniu z inhibitorami kalcyneuryny. Inhibitory mTOR hamują również angiogenezę, proliferację komórek śródbłonna, wykazują więc właściwości przeciwnowotworowe.

Obserwuje się również ich efekt hamujący replikację wirusa CMV, BKV. Obydwa leki są substratami dla glikoproteiny-P, oraz są metabolizowane przez system enzymów mikrosomalnych CYP3A. Wykazują więc podobne interakcje lekowe co CNI. Są lekami o wąskim indeksie terapeutycznym, wymagane jest monitorowanie ich stężeń we krwi (C_0). Nie ma konieczności modyfikowania dawki leku przy zaburzeniach czynności nerek, ale jest ono konieczne przy niewydolności wątroby. Miejsce inhibitorów mTOR w transplantologii klinicznej jest ograniczone ze względu na ich niekorzystny profil objawów ubocznych. U chorych z białkomoczem podawanie inhibitorów mTOR może nasilać białkomocz, z tego względu nie jest zalecane włączanie tej grupy leków u chorych z białkomoczem > 1.0 g/dobę. Inhibitory mTOR mogą być też toksyczne dla cewek nerkowych i powodować hipokaliemię, hipomagnezemię. Powodują zaburzenia fibrogenyzy i w tym mechanizmie opóźnienie gojenie się ran oraz chłonnokotki. Inhibitory mTOR mogą też przedłużać opóźnioną czynność przeszczepu poprzez nasilenie ostrej martwicy cewek nerkowych (ATN – *acute tubular necrosis*). Opisywano również przypadki bolesnych owrzodzeń w jamie ustnej. Hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia występuje u ponad 50% chorych otrzymujących te leki, mają także potencjał diabetogenny. We wczesnym okresie stosowania syrolimusu opisano kilka przypadków fatalnie przebiegającego zapalenia płuc związanego z zakażeniem *Pneumocystis jirovecii*, stąd zalecana profilaktyka Biseptolem. Opisywano również przypadki nieinfekcyjnego śródmiąższowego zapalenia płuc o ciężkim przebiegu klinicznym. Jest ono wynikiem najprawdopodobniej reakcji nadwrażliwości tkanki płucnej na lek. Rozpoznanie stawia się na zasadzie wykluczenia, ustępuje ono typowo po 2 – 3 tygodniach od momentu odstawienia leku. Inhibitory mTOR mogą też wywołać odwracalne uszkodzenie szpiku. Mikroangiopatia zakrzepowa również może pojawić się podczas leczenia inhibitorami mTOR, łączne stosowanie ich z CNI zwiększa ryzyko rozwoju tego powikłania. Inhibitory mTOR posiadają również potencjał hepatotoksyczny, stąd zalecane jest ich monitorowanie u chorych z uszkodzeniem wątroby. Mogą powodować uporczywe obrzęki obwodowe niepoddające się standardowemu leczeniu oraz odwracalne zaburzenia spermatogenezy. Inhibitory mTOR posiadają potencjał teratogenny, dlatego leki te należy odstawić przed planowaną ciążą.

Oba te leki mają podobną skuteczność terapeutyczną. Obecnie w Europie i w Polsce stosuje się głównie EVERL. Przeprowadzone w ostatnich latach badania kliniczne wskazują dwie strategie zastosowania EVERL u biorców nerki. Jedną to stosowanie EVERL *de novo* w skojarzeniu ze zredukowanymi dawkami inhibitorów kalcyneuryny, zwłaszcza takrolimusem (z indukcją anty-CD25) i GS u biorców niskiego ryzyka immunologicznego. Podawanie ewerolimusu od pierwszej doby po transplantacji z zredukowaną dawką CNI jest porównywalnie skuteczne i bezpieczne jak schemat CNI w skojarzeniu z MPA. Drugim postępowaniem jest konwersja do ewerolimusu z eliminacją CNI pomiędzy 3 a 6 miesiącem po transplantacji u biorców nerki ze stabilną jej czynnością. Obserwuje się zachowanie dobrej czynności przeszczepu w ciągu co najmniej 5 lat po transplantacji (badanie ZEUS). Konwersja wczesna z eliminacją CNI przed upływem 3 miesięcy po transplantacji związana jest z ryzykiem procesu ostrego odrzucania i nie jest zalecana. Konwersja późna po upływie 6 miesięcy po KTx nie przynosi dodatkowych korzyści u biorców ze stabilną czynnością nerki leczonych CNI. Stosowanie ewerolimusu bez skojarzenia z CNI może zwiększać ryzyko produkcji DSA i wystąpienia procesu odrzucania zależnego od przeciwciał. W 2018 roku w JASN zostały opublikowane 12-miesięczne wyniki randomizowanego, otwartego badania TRANSFORM, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo schematu ewerolimus (poziom 3-8 ng/ml) w skojarzeniu ze zredukowaną dawką CNI ze schematem MPA ze standardową dawką CNI u ponad 2000 *de novo* biorców nerki niskiego i umiarkowanego ryzyka. Wszyscy chorzy

otrzymywali indukcję (bazyliksymab lub ATG). Poziomy takrolimusu w grupie badanej wynosiły 4-7 ng/ml do drugiego miesiąca, 2-6 ng/ml do 6 miesiąca i 2-4 ng/ml od 6 do 12 miesiąca, w grupie kontrolnej odpowiednio, 8-12 ng/ml, 6-19 ng/ml i 5-8 ng/ml. Poziomy CsA w grupie badanej wynosiły 100-150 ng/ml do 2 miesiąca, 50-100 ng/ml do 6 miesiąca i 25-50 ng/ml do 12 miesiąca. W grupie kontrolnej poziomy CsA wynosiły odpowiednio 200-300 ng/ml, 150-200 ng/ml, 100-200 ng/ml. Podczas 12 miesięcznej obserwacji schemat ewerolimus i zredukowanym CNI okazał się „*non inferiority*” w stosunku do schematu CNI i MPA, częstość procesu odrzucania, utraty przeszczepu, zgonów była porównywalna pomiędzy grupami. W grupie badanej odnotowano istotnie niższą częstość zakażenia CMV (3,6% *versus* 13,3%) i BKV (4,3% *versus* 8,0%). *De novo* DSA i odrzucanie zależne od przeciwciał obserwowano z porównywalną częstością. Przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych u 23% leczonych ewerolimusem i 11,9% otrzymujących MPA. Wyniki badania TRANSFORM po 24 miesiącach opublikowane w 2019 roku w *Am J Transplant* pozostały nie zmienione w porównaniu z 12 miesiącami.

Belatacept

Belatacept jest selektywnym blokerem kostymulacji, białkiem fuzyjnym złożonym ze zmodyfikowanej domeny zewnątrzkomórkowej antygeny-4 związanego z limfocytom cytotoksycznym T (CTLA-4) i fragmentu domeny Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Wiązanie ligandów kostymulacji CD80 i CD86 na powierzchni komórki prezentującej antygen z receptorem kostymulacji CD28 na powierzchni limfocyta T (sygnał 2) jest niezbędne do aktywacji limfocytów T. Belatacept wiąże się z ligandami kostymulacji (CD80 i CD86) komórek prezentujących antygen blokując przekazywanie sygnału. Efektem jest zahamowanie aktywacji limfocytów T poprzez ich unieczynnienie i apoptozę. Belatacept bezpośrednio moduluje funkcję limfocytów B na poziomie interakcji limfocytów B i limfocytów T_{fh} (folikularne limfocyty pomocnicze CD4). Aktywacja, różnicowanie i produkcja limfocytów B zależna jest od limfocytów T CD4 (subpopulacja limfocytów folikularnych czyli grudkowych), które kooperują z limfocytami B w centrach rozmnażania. Wywiera korzystny efekt w hamowaniu powstawania DSA i odpowiedzi humoralnej. Belatacept nie wymaga monitorowania terapeutycznego, nie wymaga modyfikacji dawki w przypadku upośledzonej czynności nerek lub dializoterapii. Belatacept nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, stąd nie opisano jego interakcji lekowych. Dawkowanie odbywa się w przeliczeniu na kg masy ciała. Lek występuje w postaci tylko dożylniej, od 16 tygodnia po transplantacji podawany jest raz na 4 tygodnie, co może korzystnie wpływać na adherencję pacjentów do zaleceń regularnego przyjmowania leków. BELA nie wpływa niekorzystnie na produkcję DSA. Lek jest przeciwwskazany u biorców EBV-seronegatywnych w dniu transplantacji lub o nieznanym statusie serologicznym EBV. Belatacept sugerowany jest jako lek alternatywny do CNI w przewlekłym leczeniu immunosupresyjnym. W rejestracyjnym badaniu III fazy (BENEFIT) był stosowany w skojarzeniu z indukcją anty-IL2, MMF i GS. Opisywane jest także stosowanie BELA w skojarzeniu z takrolimusem.

Inne leki blokujące sygnał 2

Spośród innych leków blokujących sygnał kostymulacji: abatacept, alefacept, anty-CD154, anty CD40- bleselumab (ASKP1240) okazały się nieskuteczne u biorców nerki lub miały działania niepożądane. Anty-CD28- lulizumab jest w trakcie badania klinicznego II fazy u biorców nerki. Anty-CD40 -Isalimab (CFZ533)- badanie II fazy przerwano u biorców nerki z powodu gorszej skuteczności w porównaniu z takrolimusem, podobne badanie toczy się u biorców wątroby.

Poliklonalne surowice antylimfocytarne

Obecnie dostępnymi preparatami stosowanymi w transplantologii klinicznej są dwa przeciwciała antytymocytarne (*Thymoglobulin- Sanofi i Grafalon-Neovii*) stosowane w leczeniu immunosupresyjnym indukcyjnym bądź w leczeniu epizodów ostrego odrzucania. W przypadku tymoglobuliny do immunizacji królików używane są ludzkie tymocyty, natomiast w przypadku immunoglobuliny anty-tymocytarnej Grafalon do immunizacji stosowana jest linia ludzkich limfoblastycznych komórek Jurkat-JM. Mechanizm działania immunosupresyjnego przeciwciał poliklonalnych polega na powodowaniu deplecji limfocytów T w wyniku aktywacji klasycznej ścieżki dopełniacza i lizy komórki zależnej od kompleksu ataku błonowego, bądź w wyniku fagocytozy opsonizowanych przeciwciałami limfocytów T. W celu uniknięcia zaburzeń hematologicznych, w trakcie leczenia tymoglobuliną, dawki leków o potencjale mielotoksycznym (MPA, inhibitory mTOR, azatiopryna) powinny być zredukowane lub czasowo przerywane. Surowice antytymocytarne są preparatem dożylnym o działaniu natychmiastowym, okres półtrwania wynosi 3 tygodnie. Po 2 miesiącach królicza IgG wykrywana jest u 80% leczonych, 40% pacjentów wytwarza przeciwciała, w większości w ciągu pierwszych 15 dni. Stąd nie podaje się tych leków dłużej niż 14 dni, dyskusyjne są także reterapie, aczkolwiek opisywane w literaturze, również stosowane w Polsce. Większość objawów ubocznych stosowania przeciwciał poliklonalnych jest związana z podawaniem obcogatunkowego białka, stąd często obserwowane są dreszcze, gorączka, bóle stawów. Choroba posurowicza występuje rzadko ze względu na jednoczesne podawanie innych leków immunosupresyjnych i zapobieganie wytwarzaniu przeciwciał antyidiotypowych. Podawanie przeciwciał poliklonalnych zwiększa też istotnie częstość występowania infekcji oportunistycznych a także jest czynnikiem ryzyka rozwoju PTLD. Tymoglobulina i Grafalon zastosowane w indukcji wykazują porównywalną skuteczność w hamowaniu procesu ostrego odrzucania w ciągu 12 miesięcy po transplantacji nerki, mimo odmiennego profilu immunologicznego (*Transplant Immunology 2017*). F. Burkhalter i wsp. (PLoS ONE 2016) porównali bezpośrednio w randomizowanym badaniu prospektywnym skuteczność Tymoglobuliny i ATG-F zastosowanych w indukcji u biorców nerki wysokiego ryzyka immunologicznego (obecność DSA). ATG-F otrzymało 18 biorców a Tymoglobulinę 17 pacjentów. ATG-F podawano w dawce 9 mg/kg m.c. przed reperfuzją, następnie 3 mg/kg m.c./dobę w dniach 1±4. Tymoglobulinę w dawce 1.5 mg/kg m.c. zastosowano przed reperfuzją następnie 1.5 mg/kg m.c. w dniach 1±3. Podstawowa immunosupresja obejmowała TAC+MMF+GS. W ciągu 24 miesięcy obserwacji częstość występowania odrzucania T komórkowego i ABMR była porównywalna pomiędzy grupami. Nie obserwowano rozwoju nowotworów ani PTLD. Częstość występowania zakażeń bakteryjnych i wirusowych również była podobna. Także czynność nerki przeszczepionej nie różniła się pomiędzy grupą ATG-F i otrzymującą Tymoglobulinę.

Monoklonalne przeciwciało anti-IL-2R (bazyliksymab Simulect, Novartis).

Miejscem uchwytu działania bazyliksymabu jest łańcuch α (cząsteczka CD25) receptora dla IL-2. Ulega ona ekspresji na aktywowanych limfocytach T. Efektem wiązania się przeciwciała z receptorem jest hamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od IL-2. Wykorzystuje się je do profilaktyki ostrego odrzucania. Bazyliksymab jest mysim przeciwciałem, które zostało poddane obróbce przy użyciu metod inżynierii genetycznej, tak aby znaczną część przeciwciała mysiego (75%) zastąpić fragmentem ludzkiej immunoglobuliny IgG. Powstały w ten sposób lek wykazuje się niską immunogennością, nie indukuje powstawania anty-mysich przeciwciał. W wyniku tego bazyliksymab ma długi

czas półtrwania we krwi obwodowej, nie indukuje też tzw. zespołu uwalniania cytokin. Bazyliksymab podawany jest dożylnie w dawkach po 20 mg w pierwszej i czwartej dobie po zabiegu transplantacji narządu. Taki sposób podawania leku blokuje receptor dla IL-2 przez do 60 dni. Nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych.

Monoklonalne przeciwciało anty-CD20 (rutyksymab).

Rutyksymab jest chimerycznym, mysio-ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko cząsteczce CD20 obecnej na limfocytach B. U chorych po transplantacji narządów stosowany jest ze wskazań pozarejestacyjnych. Podanie leku wywołuje szybką i długotrwałą deplecję limfocytów B. Odnowa limfocytów rozpoczyna się po 6 miesiącach, powracając do wartości prawidłowych po ok 9-12 miesiącach. W transplantologii klinicznej jest podawany z różnych wskazań jak odczulanie u chorych wysokouczulonych, w przypadku wystąpienia niezgodności w zakresie grup głównych krwi, w indukcji, w celu leczenia odrzucania humoralnego, w nawrotach FSGS lub nefropatii błoniastej. W trackie leczenia rutyksymabem należy monitorować regularnie morfologię, z oznaczaniem komórek CD19+. Stosowanie RTX, jako leku powodującego długotrwałą deplecję limfocytów B związane jest z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: hipogammaglobulinemia, zakażenia oportunistyczne (*Pneumocystis jirovecii*) i reaktywacja zakażeń wirusowych (CMV, HBV, HCV), postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML), włóknienie płuc (*RALI syndrom rituxymab associated lung injury*). Pacjentów należy ściśle monitorować w kierunku wystąpienia wymienionych powikłań. Wskazana jest profilaktyka sulfametoksazolem z trimetoprimem.

Wyniki pierwszego randomizowanego badania zastosowania RTX w indukcji u biorców nerki opublikował van den Hoogen i wsp. Jedną dawkę RTX 375 mg/m² stosowano śródoperacyjnie, schemat immunosupresji podstawowej obejmował MMF, takrolimus i GS. RTX otrzymało 136 biorców nerki a placebo 142 chorych. Pacjentów stratyfikowano jako niskiego ryzyka immunologicznego (RTX-110, placebo-108) oraz wysokiego ryzyka immunologicznego w przypadku kolejnego przeszczepu lub PRA>6% (RTX-28, placebo-34). Oceniano częstość występowania procesu ostrego odrzucania w ciągu 6 miesięcy po transplantacji. Czas obserwacji wynosił 24 miesiące. Częstość potwierdzonego biopsją ostrego odrzucania po 6 miesiącach była porównywalna (RTX 16,7% versus placebo 21,2%). Natomiast odnotowano większą częstość procesu odrzucania w grupie chorych immunizowanych nie otrzymujących RTX - 38,2% w porównaniu z otrzymującymi RTX 17,9% (p=0,004). Otrzymane wyniki wskazują, że pojedyncza dawka RTX nie zmniejsza ryzyka wystąpienia procesu ostrego odrzucania w całej populacji ale może być korzystna u biorców nerki wysokiego ryzyka immunologicznego. Terapia RTX była bezpieczna, nie stwierdzano w ciągu 24 miesięcy obserwacji zwiększonej częstości zakażeń ani nowotworów.

Ekulizumab (Soliris, Swixx BioPharma)

Jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem hamującym aktywność składowej C5 dopełniacza, zapobiega tym samym powstaniu kompleksu ataku błonowego C5b-C9. Pierwotnie lek został zarejestrowany do leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii, a następnie do leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Wprowadzony w Polsce od 2018 roku program terapeutyczny NFZ umożliwi zastosowanie ekulizumabu u biorców nerki z wywiadem aHUS w profilaktyce nawrotu od dnia transplantacji lub w leczeniu atypowego HUS, który rozwinął się po transplantacji nerki. Pacjentów należy zgłaszać do Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego (NFZ). U chorych po transplantacji

narządów stosowany bywa ze wskazań pozarejestacyjnych w profilaktyce lub leczeniu odrzucania zależnego od przeciwciał.

Rawulizumab (Ultomiris, Swixx BioPharma) jest zmodyfikowaną cząsteczką ekulizumabu o przedłużonym działaniu (podawany raz na 8 tygodni). Został dopuszczony w UE, w Polsce nie ma jeszcze programu terapeutycznego.

Bortezomib

Bortezomib jest dipeptydową pochodną kwasu borowego, silnym, odwracalnym inhibitorem proteasomu 26S. Lek jest zarejestrowany do leczenia szpiczaka mnogiego, wywołuje deplecję plazmocytów. U chorych po transplantacji narządów bywa stosowany ze wskazań pozarejestacyjnych do leczenia odrzucania zależnego od przeciwciał lub odczulania. Bortezomib jest metabolizowany w wątrobie przy udziale m. in CYP3A4, należy więc zwrócić uwagę na potencjalne interakcje. Objawami ubocznymi obserwowanymi u chorych leczonych bortezomibem są powikłania ze strony przewodu pokarmowego, małopłytkowość oraz neuropatia obwodowa.

Nowe inhibitory proteasomu to Carfilzomib – nieodwracalny inhibitor proteasomu, ma lepszy profil bezpieczeństwa, jest mniej neurotoksyczny. Ixazomib- jest preparatem doustnym.

Dobór schematu leczenia immunosupresyjnego

Należy podkreślić, że decyzja o wyborze konkretnego schematu leczenia immunosupresyjnego zależy od indywidualnych wskazań/przeciwwskazań pacjenta oraz doświadczenia ośrodka. W każdym przypadku do podstawowego schematu można dołączyć leczenie indukcyjne uwzględniając profil zagrożeń i korzyści biorcy nerki, zwłaszcza ryzyko immunologiczne.

Ocena ryzyka immunologicznego u biorców nerek w oparciu o dostępne w Rejestrach Ustawowych wyniki badań obecności aloprzeciwciał

Grażyna Moszkowska, Alicja Dębska-Ślizień, Hanna Zielińska

Poniżej zaprezentowano dostępne w polskim systemie transplantacyjnym metody oceny immunologicznej biorców oraz propozycję interpretacji wyników mającą na celu zaproponowanie protokołu immunosupresyjnego z indukcją w oparciu o ryzyko immunologiczne biorcy nerki.

Wyniki badań immunologicznych biorców oczekujących na przeszczepienie dostępne są w Ustawowych Rejestrach Transplantacyjnych na stronie <https://rejestrytx.gov.pl/tx/>. W 2021 roku uaktualniono stronę URT celem dostosowania do planowanych i systematycznie wprowadzanych od 2021r. zmian w algorytmie doboru immunologicznego do przeszczepienia nerek.

Główne zmiany w zakresie badań u biorców z Krajowej Listy Oczekujących:

Ocena immunizacji biorcy	obecny zakres badań	Propozycja
HLA	A, B, DR	A, B, C, DRB1, DRB3/4/5, DQA1/B1, DPA1/B1
Aktywacja pacjenta na liście oczekujących	PRA CDC (wynik z jednego pobrania)	PRA-CDC + Luminex screen (wynik z dwóch pobrań)
Monitorowanie immunizacji przed transplantacją	PRA CDC (4x/rok) (panel 30 dawców) Luminex screen (4x/rok) Luminex SAB (4x/rok)	PRA CDC (4x/rok) Luminex screen (4x/rok) Luminex SAB (2x/rok) Luminex C1q (2x/rok) vPRA kalkulowane z litycznych anty-HLA C1q (+) Wykluczenie efektu prozonalnego w badaniach luminex Weryfikacja IgM w CDC
Transplantacja - ujemna próba krzyżowa	Biologiczna: CM-CDC (T+B) Wirtualna: vCM przy DSA > 5 tys MFI	Biologiczna CM-CDC (T+B) oraz (B) Wirtualna: vCM przy litycznych (C1q+) DSA FCXM zalecane dla zimmunizowanych
Monitorowanie po transplantacji de novo DSA /anty-HLA/ C1q(+)	-	Odpowiednio do ryzyka np.: 7 /28 dni, 3 /6 /9/ 12 miesięcy po TX

Dobór w zakresie HLA

Rozszerzono zakres typowania HLA dawców celem umożliwienia oceny ryzyka biorców zimmunizowanych (dotąd możliwe było odniesienie jedynie do przeciwciał DSA w zakresie HLA-A,B,DR). HLA dawców typowane są metodą real time PCR z uwzględnieniem najbardziej prawdopodobnych alleli, co umożliwi precyzyjne monitorowanie DSA po transplantacji. Punktacja za brak niezgodnych HLA, bez zmian odniesiona jest do rozdzielczości na poziomie serologicznym (antygeny). Po wdrożeniu rozszerzonego typowania oczekujących na przeszczep ma obejmować również antygeny HLA- C, DQ, DP. Szczegółowe informacje z zakresu alleli HLA dostępne są w zakładce „HLA dawcy” :

Data pobrania	A* (Ag)	B* (Ag)	C* (Ag)	DRB1* (Ag)	DRB3* (Ag)	DRB4* (Ag)	DRB5* (Ag)	DQA1* (Ag)	DQB1* (Ag)	DPA1* (Ag)	DPB1* (Ag)	Data wykonania badania	Metoda		
2021-10-19	*03 *24	3 24	*07 *27	7 27	*02 *07	2 7	*07 *11	7 11	*02 52	*01 53				2021-10-19	Real time PCR (allel sequence)
	03.01 /03.02	07.02 27.05	02.02 /02.10	07.01 11.01 /11.12 /11.15 /11.19	02.02	01.03		02.01 05.05 /05.08	03.01 /03.09 /03.19	01.03	04.01				

W trakcie doboru dyżurowego HLA dawcy badane są w rozszerzonym zakresie HLA (A,B,C,DR,DQ,DP), na poziomie identyfikującym allele. Dzięki temu możliwa jest ocena czy potencjalny biorca ma preformowane DSA wobec tego dawcy (w pełnym zakresie loci) oraz w przyszłości monitorowanie wytwarzania de novo aloprzeciwciał DSA u przeszczepionego pacjenta.

HLA biorcy oznaczane jest, tymczasowo jeszcze, w zakresie HLA A, B, DR (tak jak obowiązująca reguła określania MM). W przyszłości również biorcy będą mieli oznaczane HLA w szerokim zakresie tak jak dawcy w celu sprawdzenia różnic allelicznych dawca/biorca wywołujących odpowiedź immunologiczną i wytwarzanie aloprzeciwciał przeciw odmianom allelicznym przy pozornej zgodności na poziomie antygeny.

Przedstawiona poniżej tabela przygotowana jest do wpisywania w przyszłości informacji o pozostałych *loci* HLA.

Zakładka „HLA biorcy”:

Data pobrania	A*	(Ag)	B*	(Ag)	C*	(Ag)	DRB1*	(Ag)	DRB3*	(Ag)	DRB4*	(Ag)	DRB5*	(Ag)	DQA1*	(Ag)	DQB1*	(Ag)	DPA1*	(Ag)	DPB1*	(Ag)	Data wykonania badania	Metoda	Materiał do badania	Ośrodek
2021-09-29	*02 *32	2 32	*15 *15	82 83			*03 *04	17 4															2021-10-08	SSO low res (allele freq)	krew obwodowa - EDTA	UCK Gdańsk

Ocena immunizacji u biorców:

Wszystkie badania oczekujących dostępne są w zakładce „pracownia zgodności tkankowej”, następnie „immunologia biorcy”. Podgląd badań jest możliwy po kliknięciu w nazwisko biorcy. Dostępne są kolejno badania z zakresu:

WYNIK TESTU PRZESIEWOWEGO: LUMINEX screen anty-HLA IgG:

Wynik określa jakościowo obecność (dodatni) lub brak (ujemny) przeciwciał IgG anty HLA w klasie I i II oraz przeciwciał anty-MICA. U biorców oczekujących na przeszczep wykonywany jest raz na kwartał.

LUMINEX SCREEN ANTY-HLA-IGG: WYNIK TESTU PRZESIEWOWEGO

Data pobrania	anty-HLA klasa I	MFI max	anty-HLA klasa II	MFI max	anty-MICA	MFI max	Data wykonania badania	EDTA	Ośrodek
2021-08-18	Dodatni	28095	Dodatni	898	Dodatni	1413	2021-09-24		UCK Gdańsk
2021-05-26	Dodatni	16416	Ujemny	0	Dodatni	525	2021-06-09		UCK Gdańsk
2021-02-25	Dodatni	14100	Dodatni	260	Dodatni	300	2021-02-25		UCK Gdańsk

Kolumna „MFI max” (MFI – mean fluorescence intensity) jest pośrednią, półilościową oceną natężenia obecności przeciwciał. Wartość podana w tabeli dotyczy najwyższej (maksymalnej) wartości MFI dla przeciwciała anty-HLA w badanej klasie (skala MFI od 0 do ok. 25 000)

Przeciwciała anty-MICA nie są wykrywane w przed-przeszczepowym teście cross-match. Informacja o ich obecności może być pomocna przy interpretacji odrzucania humoralnego przy braku przeciwciał anty-HLA.

W badaniu przesiewowym substratem są naturalne HLA pochodzące z hodowli komórkowej, stąd wynik badania nie jest obciążony wpływem fałszywie pozytywnych wyników będących efektem tzw. zdenaturowanych epitopów ekspozycyjnych w niektórych przypadkach w badaniu single antigen.

SPECYFICZNOŚCI PRZECIWCIAŁ anty-HLA

Pacjenci, u których uzyskano wynik dodatni w teście przesiewowym mają w następnym etapie oznaczone swoistości antygenowe przeciwciał anty-HLA (test *LuminexSAB- Single AntigenBeads*).

SPECYFICZNOŚCI PRZECIWCIAŁ ANTY-HLA

anty-HLA klasa I

Data pobrania	Locus	Specyficzności przeciwciał anty-HLA (IgG)	Data wykonania badania	EDTA
2021-08-18	A	2 (15944), 11 (19229), 23 (4535), 24 (9010), 25 (20820), 26 (18431), 29 (18172), 30 (17981), 31 (19885), 33 (20288), 34 (20979), 36 (16057), 43 (12429), 66 (19805), 68 (21781), 69 (18648), 80 (2147)	2021-09-29	tak
	B	7 (15786), 8 (10438), 13 (22775), 18 (19141), 27 (17212), 35 (20420), 37 (17186), 38 (20539), 39 (20549), 41 (22219), 44 (22789), 45 (21894), 47 (22699), 48 (21282), 49 (21121), 50 (22545), 51 (20975), 52 (17672), 53 (20432), 57 (8905), 58 (2068), 59 (16040), 60 (21563), 61 (21648), 62 (21599), 63 (7579), 64 (11154), 65 (3131), 71 (20152), 72 (22020), 73 (14773), 75 (20150), 76 (21454), 77 (21157), 78 (20779), 81 (14172)		
	C	2 (12117), 17 (2860)		
2021-05-26	A	11 (3950), 25 (5728), 26 (5211), 29 (3749), 30 (8521), 31 (8684), 33 (8041), 34 (5855), 36 (5020), 43 (2550), 66 (8281), 68 (6101), 69 (2040)	2021-06-17	tak
	B	7 (18819), 8 (10412), 13 (24230), 18 (21874), 27 (20133), 35 (22270), 37 (19074), 38 (21752), 39 (21716), 41 (23169), 44 (24374), 45 (23158), 46 (4773), 47 (24856), 48 (24126), 49 (22670), 50 (23256), 51 (22214), 62 (17340), 63 (21811), 67 (3586), 68 (2126), 69 (16895), 80 (23510), 81 (23593), 82 (23007), 83 (4006), 84 (12933), 85 (2807), 71 (22939), 72 (23213), 73 (18381), 75 (22715), 76 (22911), 77 (22369), 78 (21189), 81 (19093)		
	C	2 (12940), 8 (1792)		
2021-02-25	A	11 (1772), 25 (3422), 26 (3065), 29 (2719), 30 (5746), 31 (7652), 33 (4903), 34 (4480), 36 (4132), 66 (4221), 68 (5072)	2021-02-25	
	B	7 (17680), 13 (18388), 27 (17880), 41 (1664), 45 (1284), 47 (13851), 48 (15121), 60 (1461), 60 (18004), 61 (18101), 73 (17883), 81 (17448)		
	C	2 (12347)		

Pokaż wszystkie wiersze (7)

anty-HLA klasa II

Data pobrania	Locus	Specyficzności przeciwciał anty-HLA (IgG)	Data wykonania badania	EDTA	Ośrodek	Wpisane przez	Uwagi	dodaj
2021-08-18	DR	15 (3728), 16 (2430)	2021-10-04	tak	UICK Gdańsk	Dukat-Mazurek Anna 2021-10-05 10:58		edytuj
	DQ	2 (1835), 6 (1415)						
	DP	1 (3804), 5 (1584)						
2021-02-25	DR	15 (1277), 16 (795), 51 (357), 53 (305)	2021-02-25			<import> ? 2021-04-09 10:38		edytuj
	DQ	7 (377)						
	DP	1 (1338), 5 (564)						

Wyniki oznaczeń umieszczone są w 2 tabelach:

Tabele „Specyficzności przeciwciał anty-HLA” klasa I, klasa II

Poszczególne kolumny dotyczą odpowiednich *loci* klasy I HLA (A,B,C) oraz klasy II HLA (DR, DQ, DP).

Kolumna „specyficzności przeciwciał (MFI)” zawiera informację o swoistości przeciwciała i MFI np.:

- zapis „2(15944)” w wierszu dla *locus* A oznacza obecność w surowicy przeciwciała anty HLA A2 o wartości MFI 15944
- zapis „15(3728)” w wierszu dla *locus* DR oznacza obecność w surowicy przeciwciała anty HLA DR 15 o wartości MFI 3728

Wyniki dotyczące liczby swoistości przeciwciał anty-HLA klasy I i/lub II (tj. liczby antygenów HLA wobec których chory ma przeciwciała) oraz wartości MFI są informacją o stopniu zimmunizowania potencjalnego biorcy.

Kolumna „EDTA” z sygnaturą „tak” oznacza, że wyniki badań SAB są wolne od efektu prozonalnego (wyniki fałszywie negatywne w konsekwencji interferencji składowych endogennego dopełniacza lub anty-HLA IgM), dzięki zastosowaniu preanalitki surowic z EDTA. Zgodnie z zaleceniami, od tego roku wszystkie wyniki SAB powinny uwzględniać efekt prozonalny.

Utrzymano na chwilę obecną **virtualny cross match (vXM)** oparty na wartości MFI (*cut-off*) dla przeciwciał anty-HLA, które są swoiste wobec konkretnego dawcy (DSA; donor specific antibodies) z zakresu HLA-A,B,DR. Docelowo, vXM wykluczający próbę biologiczną CM-CDC oparty będzie na prezentowanych poniżej DSA aktywujących dopełniacz w pełnym zakresie *loci*HLA.

NIEAKCEPTOWALNE NIEZGODNOŚCI anty-HLA / VIRTUALNE PRA


NIEAKCEPTOWALNE NIEZGODNOŚCI ANTY-HLA / VIRTUALNE PRA / ANTY-DHLA						
Data pobrania	Locus	C1q [+] Specyficzności przeciwciał anty-HLA (IgG) wiążące dopełniacz	Data wykonania badania	Ośrodek	Wpisane przez	Virtualne PRA [%]
2021-08-24	A	1 (22554), 36 (18040)	Klasa I wynik dodatni - screen dodatni 2021-06-30	UCK Gdańsk	Zielińska Hanna 2021-07-07 21:20	82
	B	(0)	Zielińska Hanna			
	C	1 (3799), 2 (12459), 5 (5628), 6 (19738), 9 (7236), 10 (6314), 14 (6277), 15 (1319), 16 (7191), 17 (14980), 18 (2362)	Klasa II wynik ujemny - screen dodatni 2021-06-30			
	DR	(0)	Zielińska Hanna			
	DQ	(0)				
	DP	(0)				

W tym miejscu znajdują się wyniki badań specyficzności przeciwciał **anty-HLA wiążących dopełniacz C1q [+]** w badaniu Luminex C1qScreen™. Badania wykonywane są 2x w roku względem surowicy, w której równolegle oceniono anty-HLA. Obecność tych przeciwciał uznaje się za czynnik najwyższego ryzyka odrzucania humoralnego, stąd docelowo DSA C1q[+] mają stanowić podstawę dla ustanowienia nieakceptowalnych niezgodności przy doborze pary dawca-biorca.

Stwierdzona obecność DSA C1q(+) wobec zgłoszonego dawcy będzie pierwszym filtrem (vXM) decydującym i niedopuszczeniem pacjenta do biologicznej próby krzyżowej CM-CDC. Celem jest zwiększenie szansy zimmunizowanych biorców na transplantację wykluczanych obecnie z biologicznej próby krzyżowej z powodu obecności DSA o nieustalonym ryzyku. Jednocześnie należy podkreślić, że transplantacja u biorcy z DSA nielitycznymi w momencie transplantacji jest zawsze transplantacją wysokiego ryzyka. Przyjmując ryzyko, należy szczególnie w tych przypadkach monitorować zgodnie z przyjętym schematem DSA po przeszczepie z uwzględnieniem badań DSA C1q[+], a także *de novo* anty-HLA.

Zakres obecnych anty-HLA C1q [+] u biorcy w naturalnej konsekwencji przekłada się na szansę transplantacji, stąd są one podstawą dla wirtualnego PRA. Poziom vPRA jest wyliczany w oparciu o częstość populacyjną HLA 10000 Europejczyków, wobec których biorca posiada anty-HLA C1q [+]. Do wyliczenia vPRA służy aplikacja Eurotransplant Reference Laboratory dostępna pod adresem <https://www.etrl.org/vPRA.aspx>.

← → ↻ etrl.org/vPRA.aspx

 Eurotransplant Reference Laboratory
Virtual PRA Calculator

Information

Unacceptable antigens:

Unacceptable antigens can only be entered divided by a space or a comma.

Frequency of donors within the Eurotransplant area harbouring unacceptable antigens: **36,080% (3608 out of 10000, ETRL HLA database version 3.0)**

PRA CDC (Panel Reactive Antibodies Complement Dependent Cytotoxicity)

PRA – CDC					
Data pobrania	PRA-CDC %	PRA-CDC (DTT) %	anty-HLA IgM	Data wykonania badania	Ośrodek
2021-09-29	83	67	obecne	2021-10-19	UCK Gdańsk
2021-07-07	97			2021-08-03	UCK Gdańsk
2021-04-14	0			2021-05-05	UCK Gdańsk

Badanie wykonywane u oczekujących co 3 miesiące. Wyniki w skali od 0 % do 100% określają stopień zimmunizowania pacjenta na podstawie odsetka dodatnich reakcji z panelem limfocytów od 30 losowych dawców. W teście wykrywane są przeciwciała wiążące komplement *in vitro*, jednak badanie ma wiele ograniczeń wpływających na ostateczny wynik: losowy panel limfocytów, poziom ekspresji antygenów HLA, jakość użytego komplementu, subiektywna (mikroskopowa) ocena testu, źródło komórek ubogie w limfocyty B a w konsekwencji słaba wykrywalność anty-HLA klasy II. Niskie stężenia oraz przeciwciała przeciw rzadkim swoistościom HLA mogą być niewykryte. Słaba czułość metody serologicznej CDC sprawia, że ocena immunizacji na tej podstawie jest głęboko niedoszacowana. Wyniki powinny być interpretowane wraz z anty-HLA określonymi testami Luminex. Podstawową zaletą testu jest oznaczenie przeciwciał wiążących komplement w wysokich mianach i dobra korelacja z szansą na ujemną próbę krzyżową biologiczną CM-CDC.

Dodatkowo, każdy zimmunizowany PRA-CDC >50%, ma wykonywany test **PRA-CDC z DTT** (ditiotreitolem), który poprzez działanie uszkodzające na wiązania dwusiarczkowe **obecne w IgM** anty-HLA, niweluje ich wpływ na wynik badania. Jeśli uzyskujemy redukcję PRA-CDC w badaniu z DTT o >10%, u biorcy odnotowuje się obecność przeciwciał klasy IgM (tabela).

Jest to ważny etap, ponieważ utrzymująca się obecność przeciwciał DSA IgM (nie będąca konsekwencją niedawnej immunizacji) nie przekłada się na zwiększone ryzyko transplantacji. Biorcy, u których stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgM, obligatoryjnie podczas doboru pary dawca-biorca będą mieli wykonaną próbę krzyżową CM-CDC również z uwzględnieniem przeciwciał IgM (CM-CDC DTT). W przypadku ujemnego wyniku CM-CDC DTT, ryzyko immunologiczne takiej transplantacji określone jest jako standardowe.

Dobór dawca – biorca do przeszczepu

Wyniki oznaczenia przeciwciał anty-HLA dla poszczególnych chorych zgłoszonych na Krajową Listę Oczekujących są zapisane w bazie danych Rejestrów Ustawowych w „karcie zgłoszenia chorego”. Wpisane wartości są wykorzystane w czasie procedury doboru potencjalnych biorców po zgłoszeniu dawcy.

Ostateczna decyzja o przeszczepieniu nadal oparta jest o ujemny wynik biologicznej próby krzyżowej CDC (uniknięcie nadostrego odrzucania). Jednak w celu poprawy wyników transplantacji związanych z obecnością aloprzeciwciał niewykrytych w teście, a wpływających na ostre odrzucanie zależne od przeciwciał (AMR) oraz odległe wyniki, konieczna jest przed-przeszczepowa identyfikacja pacjentów podwyższonego ryzyka immunologicznego.

Zgodnie z dalej obowiązującymi wytycznymi Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji POLTRANSPLANT z dn. 21.01.2016r. badania wykonane w surowicach nie starszych niż 6 miesięcy stanowią podstawę do tzw. vXM, w którym antygeny HLA dawcy zestawiane są z przeciwciałami anti-HLA potencjalnych biorców z listy KLOw celu określenia czy wcześniej oznaczone przeciwciała są swoiste wobec dawcy (DSA) i jaka jest ich wartość MFI.

Na świecie wciąż nie osiągnięto konsensusu co do wartości (*cut-off*)MFI przeciwciał anti-HLA swoistych dla dawcy (DSA), która określałaby nieakceptowalne niezgodności wobec dawcy. Algorytm doboru w różnych ośrodkachtransplantacyjnych opiera się na własnym doświadczeniu i w oparciu o postęp wiedzy.

Na podstawie dostępnej literatury oraz wytycznych (*Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevant alloantibodies in allotransplantation* BSHIT/BTS) przyjęto, że MFI>5000 dla DSA jest wartością predykcyjną dla dodatniego biologicznego XM FCXM (czulszego niż XM CDC) i dlatego potencjalny biorca z MFI >5000 dla DSA, jako vXM pozytywny nie pojawi się na liście do cross match'u biologicznego i musi czekać na innego dawcę (z innymi antygenami HLA).

- Chory z obecnymi DSA (MFI>5000) nie pojawi się na ostatecznej liście typowania tkankowego, ale będzie jedynie widoczny na pierwotnej liście w pracowni zgodności tkankowej z informacją „vXM jest pozytywny”, a obok w kolumnie pojawią się informacje o DSA (swoistości i MFI). Chory taki nie pojawi się na liście ostatecznej czyli po XM CDC (biologicznym) jako, że nie będzie on wykonywany. Informacja o pozytywnym vXM oraz specyficznościach przeniesie się także do karty zgłoszenia chorego w KLO w zakładce „lista dodatnich CM historycznie”.
- Chory z DSA 2000-5000 MFI pojawi się na liście typowania tkankowego z informacją „vXM pozytywny” oraz informacją o swoistościach i MFI obecnych DSA. Będzie wykonany XM CDC (biologiczny). Jeśli cross-match CDC (biologiczny) będzie negatywny, lekarz dokonujący wyboru z listy podejmie decyzję o wyborze chorego do przeszczepienia nerki. Informacja o pozytywnym vXM oraz specyficznościach przeniesie się także do karty zgłoszenia chorego w KLO w zakładce „lista typowań”.
- Chory z DSA <2000MFI pojawi się na liście typowania tkankowego z informacją „vXM negatywny” oraz swoistością i MFI DSA i będzie miał wykonany cross-match CDC (biologiczny). Jeśli cross-match CDC (biologiczny) będzie negatywny, lekarz dokonujący wyboru z listy podejmie decyzję o wyborze chorego do przeszczepienia nerki. Informacja o negatywnym vXM, ale o obecnych przeciwciałach anti HLA wobec dawcy przeniesie się do karty zgłoszenia chorego w KLO w zakładce „lista typowań”

Na podstawie przyjętych przedziałów (*cut-off*)wartościMFI dla DSA przyjęto cztery poziomy ryzyka odrzucania immunologicznego i zaproponowano odpowiednie postępowanie immunosupresyjne (Tab.1.)

Tabela 1. Wskazania do indukcji przeciwciałami poliklonalnymi i monoklonalnymi (anty CD25 IL2R) w zależności od poziomu ryzyka immunologicznego

poziom ryzyka	MFI	Opis	przeciwciała poliklonalne	anty CD25 IL2R
I	Ab anty HLA niewykrywalne	Standardowe ryzyko odrzucania	nie wskazane	decyzja o podaniu zależy od innych czynników
II	DSA <2 000	Minimalne ryzyko nadostrego odrzucania (HR –Hyperacute Rejection) związane z niskim stężeniem DSA, ale wyższe niż w standardowym ryzyku odrzucania	do rozważenia w przypadku wcześniejszych transplantacji, transplantacji straconych w wyniku AMR i w przypadku XM CDC (+) w poprzednich typowaniach (widoczne w KLO zakładce "lista typowań")	wskazane podanie jeśli nie ma czynników wymienionych w kolumnie obok
III	DSA 2000-5000	Niskie ryzyko HR, ale zwiększone ryzyko wczesnego odrzucania typu humoralnego (AMR) z uszkodzeniem graftu	Wskazane	
IV	DSA >5000	Przeciwwskazanie do transplantacji pacjent czeka na innego dawcę (z innymi HLA)		

*inne postępowanie dotyczy chorych bardzo dużego ryzyka immunologicznego opisanych w podrozdziale "Chorzy do retransplantacji i z PRA CDC >80%"

Przy przeszczepie biorców z II i III poziomu ryzyka (DSA > 2000 lub 2000 – 5000 MFI) możliwa jest dokładniejsza ocena ryzyka immunologicznego poprzez wykonanie retrospektywnego XM w cytometrze przepływowym FCXM (w dniu przeszczepienia, surowica biorcy i limfocyty dawcy, które były użyte do XM CDC).Ujemny FCXM z limfocytami T i B, przy wykrytej wyłącznie metodą Luminex SAB obecności DSA IgG klasy I lub II klasyfikuje biorcę do grupy standardowego ryzyka immunologicznego. Do standardowego ryzyka immunologicznego odrzucania należy potencjalny biorca, u którego stwierdza się metodą Luminex SAB obecność aloprzeciwciał, które nie są DSA, a wynik FCXM jest ujemny (wg Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevantalloantibodies in allotransplantation” BSHIT/BTS, Tab.1.). Uzyskanie tej dodatkowej informacji może pozwolić na modyfikację immunosupresji w kolejnych dniach, poprzez podanie lub niepodanie kolejnych dawek przeciwciał poliklonalnych.

Jak wcześniej wspomniano, planowana jest zmiana podstawy vXM z DSA(MFI) na DSA C1q[+]. Obecny widok rejestrów w zakresie biorców wytypowanych do przeszczepienia jest przygotowany na implementację nowych zasad.

Dawca																		
Imię, nazwisko	PESEL, wiek	Grupa krwi	Masa ciała [kg]	A	B	C	DRB1	DRB3	DRB4	DRB5	DQA1	DQB1	DPA1	DPB1				
		O	80.00	*03 (3) *24 (24)	*07 (7) *27 (27)	*02 (2) *07 (7)	*07 (7) *11 (11)	*02 (52)	*01 (53)		*02 *05	*03 (7) *03 (9)	*01	*04 (4)				
6. Biorca jednoczasowego przeszczepu nerki i innego narządu																		
CM- CDC T&B	CM- CDC B	Uwagi	Ryzyko	Nazwisko, imię / Ośrodek	PESEL, wiek	Grupa krwi	Masa ciała [kg]	Suma punktów	Punkty za HLA / liczba niezgodności HLA	Data surowicy	DSA aktualne (MFI) / data ostatniego badania	DSA MAX MFI (historyczne / data badania)	luminex screen [MFI max. tys.] - data ostatniego badania	PRA-CDC ostatnie / maksymalne (daty)	DSA C1q	Nr tx	Narządy do tx	liczba dodatnich CM historycznie
1	ujemny	dodatni	standardowe			O	41.50	25	2 / 5	2021-09-07	DR7 (1893) 2021-07-27, DQ7 (1608) 2021-07-27, DQ9 (656) 2021-07-27	C2 (967) 2021-02-06, C7 (1759) 2021-02-06, DR7 (3050) 2021-05-06, DR1 (1580) 2021-05-06, DR52 (620) 2020-11-15, DQ7 (1345) 2020-11-15, DQ9 (6233) 2021-05-06	I ki neg 0,0 II ki poz 0,1 MIC neg 0,0	0% 2021-09-07 90% 2020-12-25		1	N, T	24
Lista biorców do badania z DTT (weryfikacja anty-HLA IgM)																		
CM- CDC T&B	CM- CDC B	Uwagi	Ryzyko	Nazwisko, imię / Ośrodek	PESEL, wiek	Grupa krwi	Masa ciała [kg]	Suma punktów	Punkty za HLA / liczba niezgodności HLA	Data surowicy	DSA aktualne (MFI) / data ostatniego badania	DSA MAX MFI (historyczne / data badania)	luminex screen [MFI max. tys.] - data ostatniego badania	PRA-CDC ostatnie / maksymalne (daty)	DSA C1q	Nr tx	Narządy do tx	liczba dodatnich CM historycznie
1	ujemny	dodatni	wysokie			O	55.50	29	12 / 4	2021-09-27	A4 (3432) 2021-08-16, C7 (544) 2021-08-16, DR52 (2805) 2021-08-16, DQ7 (1294) 2020-08-03, DQ9 (2077) 2020-08-03, DR4 (632) 2020-03-30	A4 (6183) 2018-01-22, C7 (712) 2021-05-24, DR1 (1389) 2020-08-25, DR52 (6240) 2021-05-24, DR53 (722) 2020-05-30, DQ7 (1294) 2020-08-03, DQ9 (2077) 2020-08-03, DR4 (632) 2020-03-30	I ki poz 9,2 II ki poz 0,9 MIC neg 0,0	50% 2021-08-16 53% 2021-05-24		3	N	6
Ryzyko wysokie C-M T&B (ujemny) I C-M B (dodatni) oraz ostatni wynik DSA KLASY II > 2000 MFI																		

Pacjent z listy „Biorca jednoczasowego przeszczepu nerki i innego narządu. Pozornie trudny przykład. Klinicysta musi ustalić przyczynę wyniku PRA 90% - może masywna infekcja i krzyżowa reakcja, wtedy ignorujemy. Do 1. tx a więc może być immunizacja transfuzjami lub ciążami. Po sprawdzeniu w zakładce „immunologia biorcy” widać, że rzeczywiście PRA 90% było incydentalnie tylko 1 x , a więc ignorujemy. Luminex dodatni, ale DSA MFI < 2000 wobec loci A,B,DR. Dodatni CM-CDC B nie jest bezwzględny przeciwwskazaniem do tx (zgodnie z wytycznymi BSHI). Stąd ryzyko „standardowe”. Pacjentka zgłoszona jest do tx N+T, z częstymi swoistościami HLA. Często brana do CM-CDC (69x) w tym, jako dodatni CM, jest 24x. Być może nie była wysoko na liście „punkty preferencyjne”, a trzustka nie była do tx, więc asekuracyjnie ktoś zaznaczył CM dodatni, żeby lista była bardziej przejrzysta.

Pacjent z „Listy biorców do badania z DTT, w celu weryfikacji anty-HLA IgM”. Lista ta generuje się w systemie wtedy, gdy chory ma PRA CDC >50%, a Luminex niski lub ujemny. W takiej sytuacji jest podejrzenie, że ma aloprzeciwciała IgM, uważane za nieszkodliwe. W tym przypadku w kolumnie 3. wykazano, że CM-CDC limf. B z DTT nie znosi reakcji dodatniej, a więc są to przeciwciała IgG, klinicznie ważne. Ponieważ dodatkowo obecne są DSA kl.II >2000 MFI pacjent został zakwalifikowany jako „wysokie ryzyko”

Ciąg dalszy powyższej listy biorców dobieranych do zgłoszonego dawcy wygląda następująco:

Punkty preferencyjne																			
	CM-CDC T&B	CM-CDC B	Uwagi	Ryzyko	Nazwisko, imię / Ojciec	PESEL, wiek	Grupa krwi	Masa ciała [kg]	Suma punktów	Punkty za HLA /liczba niezgodności	Data surowicy	DSA aktualne (MFI) / data ostatniego badania	DSA MAX MFI (historyczne / data badania)	Luminex screen (MFI max. tys.) / data ostatniego badania	PRA-CDC ostatnie / maksymalne (daty)	DSA C1q	Nr tx	Narządy do tx	liczba dodat histo
1	ujemny DTT ujemny	dodatni DTT dodatni		wysokie	[Redacted] Polskiego	453	O	55.50	29 screephy	12 / 4	2021-09-27	A24 (3492) 2021-08-16, C7 0448 (2021-09-16, D82 (2826) 2021-08-16, D17 1700) 2021-08-16	A24 (6183) 2018-01-22, C7 1713) 2021-05-24, D811 (1359) 2020-08-03, D82 (2594) 2021-05-24, D823 (723) 2020-03-30, D17 (2594) 2020-08-03, D19 (2997) 2020-08-03, D14 (632) 2020-05-30	I ki poz 9,2 II ki poz 0,9 MIC neg 0,0 2021-08-16	50% 2021-09-16 53% 2021-09-24		3	N	6
2	ujemny	ujemny	brak aktualnych /historycznych wyników screen anty HLA	nieznane	[Redacted] Wyspiańskiego	42	O	58.00	28 screephy	19 / 2	2021-09-28			I ki II ki MIC	0% 2021-09-28 0% 2021-09-28		1	N	
3	ujemny	ujemny		standardowe	[Redacted] Styczniowego	53	O	102.00	27 screephy	10 / 5	2021-09-27			I ki neg 0,0 II ki neg 0,0 MIC neg 0,3 2021-08-16	0% 2021-07-05 0% 2021-07-05		1	N	
4	ujemny	dodatni		standardowe	[Redacted] Zurawia	60	O	70.00	26 screephy	22 / 3	2021-09-15	509 (452) 2021-06-28	D09 (452) 2021-06-28	I ki neg 0,0 II ki poz 1,7 MIC neg 0,0 2021-06-28	20% 2021-08-04 63% 2019-08-26		1	N	

Kolejność na liście ustalana jest wg sumy punktów. Tym razem na pierwszym miejscu pojawia się ponownie pacjentka z „Listy biorców do badania z DTT” zakwalifikowana do grupy ryzyka „wysokiego” (wyjaśnienie jw). Pacjent nr 2 z powodu braku aktualnych/historycznych wyników Luminex screen nie może mieć określonego ryzyka. Pacjenci nr 3. i 4. na podstawie wyników CM-CDC oraz DSA < 2000 MFI zaliczeni do grupy standardowego ryzyka.

Zamierzeniem zmian jest udostępnienie kompletnej informacji klinicyście o indywidualnym ryzyku immunologicznym biorcy ułatwiający podjęcie decyzji o transplantacji. Uzupełniono informacje z zakresu udziału dopasowania HLA w ogólnej liczbie punktów alokacji, wyników badań anty-HLA screen i DSA historycznych jak i DSA wiążących dopełniacz (DSA C1q), w perspektywie vPRA. Wynik próby krzyżowej CM-CDC został rozdzielony na wynik uzyskany wobec pełnej puli limfocytów izolowanych z węzłów chłonnych dawcy, jak i puli limfocytów B. Wobec biorców z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgM, próba krzyżowa wykonywana jest dodatkowo w wariancie z DTT.

Wprowadzone zmiany umożliwiają **szacowanie ryzyka immunologicznego**, opracowanego na podstawie wytycznych BSHI. Powód zakwalifikowania do danej grupy ryzyka widoczny jest w rejestrach po wskazaniu pola ryzyka u biorcy. Poniżej przedstawiono zasady dla oszacowanego ryzyka potencjalnych biorców przeszczepu:

RYZIKO STANDARDOWE:

- ✓ CM-CDC T&B (ujemny) i CM-CDC B (ujemny) oraz DSA < 2000 MFI lub DSA nieobecne (screen negatywny)
- ✓ CM-CDC T&B (ujemny) i CM-CDC B (dodatni) oraz DSA < 2000 MFI lub DSA nieobecne (screen negatywny)
- ✓ CM-CDC T&B (ujemny) i CM-CDC B (brak wyniku) oraz DSA < 2000 MFI
- ✓ Biorcy do re-transplantacji: CM-CDC T&B (ujemny) i CM-CDC B (ujemny) oraz screen negatywny (aktualny, min. 200 dni)

RYZIKO ŚREDNIE:

- ✓ wszystkie nieujęte w ryzyku standardowym i wysokim

RYZIKO WYSOKIE

- ✓ CM-CDC T&B (ujemny) i CM-CDC B (dodatni) oraz ostatni wynik DSA KLASY II > 2000 MFI

Zasada do WSZYSTKICH kategorii ryzyka. Jeśli u biorcy:

1. CM-CDC T&B jest dodatni, a z DTT jest ujemny, wynik CM rozpatrujemy jako ujemny.
2. CM-CDC B jest dodatni, a z DTT jest ujemny, wynik CM rozpatrujemy jako ujemny.
DSA aktualne i historyczne równocenne
3. **RYZIKO NIEZNANE – brak badań** (brak możliwości przypisania ryzyka w sytuacji):
 - Brak wykonanych bieżących badań screen u biorcy (ostatnie 200 dni)
 - Obecne wyniki badań screen (+) u biorcy ale brak wykonanych w tej surowicy badań single antigen
 - Badania screen wykonane > 200 dni temu
 - CM-CDC T&B (ujemny) i CM-CDC B (BRAK WYNIKU) oraz DSA KLASY II > 2000 MFI

Chorzy do retransplantacji i z PRA CDC >80% - grupa bardzo wysokiego ryzyka immunologicznej utraty przeszczepu.

Potencjalni biorcy na liście KLO, którzy zgłoszeni są do re-transplantacji oraz chorzy z PRA CDC >80% (obecnie traktowani jako „przeszczep obligatoryjny” przy ujemnym wyniku próby krzyżowej CDC) grupy bardzo wysokiego ryzyka immunologicznej utraty przeszczepu (highly increased risk for immunological graft loss). Chorzy ci powinni być objęci odrębnym postępowaniem przed i po transplantacyjnym, takim jak: odczulanie, dobry dobór w rozszerzonym układzie HLA (A,B,C,DR,DQ,DP), dokładne zdefiniowanie nieakceptowanych niezgodności UAMs, dobór dawca - biorca poprzez odpowiednie programy np. Acceptable Mismatch Program Eurotransplantu, Heidelberg Algorithm, próba krzyżowa FCXM + CDC, surowica świeża (z dnia przeszczepu), monitorowanie DSA przed- i po transplantacji, biopsje protokolarne.

Zgodnie z wytycznymi Niemieckiego Towarzystwa Immunogenetycznego (Süsal C. i wsp. Tissue Antigens 2015, 86: 317-324) jeżeli potencjalny biorca należy do grupy bardzo wysokiego ryzyka immunologicznego (np. pacjent do re-transplantacji, dodatni w I lub II

kasie HLA w testach komórkowych CDC lub testach fazy stałej, a także pacjent do pierwszego przeszczepienia, ale dodatni w klasie I oraz II HLA w testach komórkowych CDC lub w testach fazy stałej) to dla określenia UAM należy przyjąć niższą wartość MFI (3000 DSA) aniżeli dla pozostałych grup poziomu ryzyka immunologicznego (5000 DSA) oraz przyjąć odrębne postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

W Polsce, w chwili obecnej, jeśli pacjent z tej grupy ryzyka dojdzie do etapu typowania i będzie miał ujemny CM- CDC oraz ujemny vXM, to powinien otrzymać indukację przeciwciałami poliklonalnymi oraz ewentualnie IVIG (dodatkowe działania przekraczają ramy tego opracowania).

Pacjenci do retransplantacji, którzy po dokładnym zbadaniu testami komórkowymi (CDC) i fazy stałej(Luminex) nie wykazują obecności przeciwciał(lub niskie, poniżej 2000MFI) i nie mają DSA - mimo, że dostępne badania immunologiczne wskazują na ryzyko standardowe,biorąc jednak pod uwagę zjawisko pamięci immunologicznej oraz dobór w ograniczonym układzie HLA A,B,DR (bez HLA C, DQ, DP), należy rozważyć protokół immunosupresji jak w III poziomie ryzyka wg Tab.1.

Lekarz podejmujący ostateczną decyzję o wyborze biorcy powinien wziąć także pod uwagę sumaryczną wartość (cumulative value) wszystkich, nawet niskich, DSA. Wiedza o źródle, czasie trwania i natężeniu immunizacji chorego pozwoli dodatkowo oszacować immunologiczne ryzyko wpływające na czas przeżycia przeszczepu.

Podsumowanie

Przy ocenie poziomu ryzyka należy pamiętać, że nie ma jednego, idealnego testu pozwalającego oszacować stan immunizacji potencjalnych biorców nerki. Dopiero kombinacja różnych testów (komórkowych i fazy stałej) pozwala na odpowiednią kategoryzację i bezpieczne tzn. standardowego ryzyka, przeszczepienie. Dobra współpraca diagnosty laboratoryjnego z klinicystą pozwala zinterpretować znaczenie wykrytych przeciwciał anty-HLA w kontekście historycznej i bieżącej przeszłości immunizacyjnej potencjalnego biorcy (transplantacje, transfuzje, ciążę, infekcje, szczepienia, leczenie przeciwciałami) oraz technicznych ograniczeń związanych ze stosowanymi metodami badawczymi.

Piśmiennictwo

- Susal C et al. Determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients: recommendations of the German Society for Immunogenetics Tissue Antigens, 2013, 82, 83-92
- Susal C et al. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. Tissue Antigens, 2013, 82, 83–92
- Schinstock CA et al. Interpreting Anti-HLA Antibody Testing Data: A Practical Guide for Physicians. Transplantation 2016;100: 1619–1628
- Wettstein D et al. HLA antibody screening in kidney transplantation: current guidelines. Langenbecks Arch Surg (2014) 399:415–420
- Marfo K et al. Pretransplant Immunologic risk assessment of kidney transplant recipients with donor specific anti-Human Leukocyte Antigens antibody. Transplantation 2014, 98, 10, 1082-88

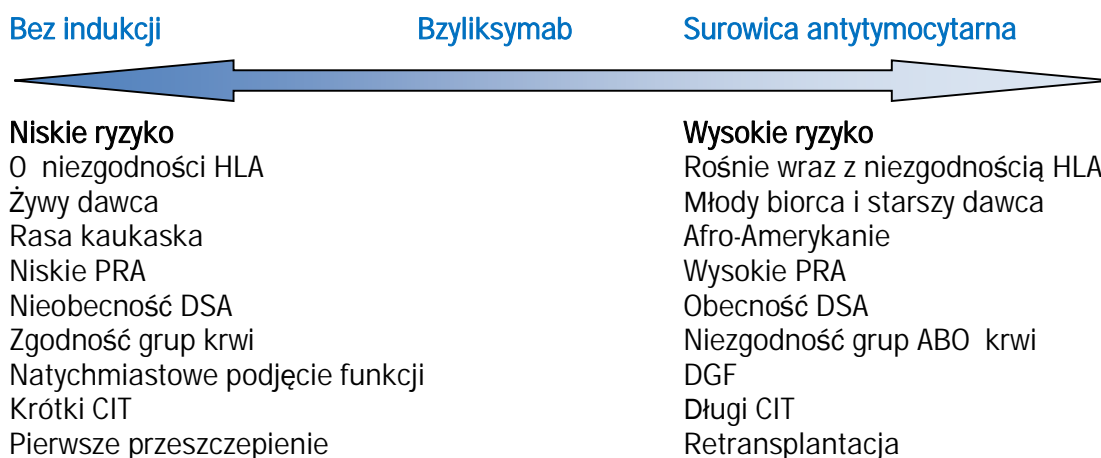
- Moszkowska G, Zielińska H, Zieliński M, Dukat-Mazurek A, Dębska-Zielkowska J, Lewandowska D, Durlik M, Dębska-Ślizień A, Trzonkowski P. ImmuneAlgorithmOptimization for Organ Transplantation in Poland. *Transplant Proc.* 2020 Sep;52(7):2026-2032. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.082. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32279916.
- Bouquegneau A, Loheac C, Aubert O, Bouatou Y, Viglietti D, Empana JP, Ulloa C, Murad MH, Legendre C, Glotz D, Jackson AM, Zeevi A, Schaub S, Taupin JL, Reed EF, Friedewald JJ, Tyan DB, Süsal C, Shapiro R, Woodle ES, Hidalgo LG, O'Leary J, Montgomery RA, Kobashigawa J, Jouven X, Jabre P, Lefaucheur C, Loupy A. Complement-activating donor-specificanti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematicreview and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018 May 25;15(5):e1002572. doi: 10.1371/journal.pmed.1002572. Erratum in: *PLoS Med.* 2018 Jul 27;15(7):e1002637. PMID: 29799874; PMCID: PMC5969739.
- *British Transplantation Society Guidelines, The detection &characterisation of clinically relevant antibodies in allotransplantation,* <https://bshi.org.uk/members/resources/policies-and-guidelines/> 30.11.2021

Na ryzyko wystąpienia procesu ostrego odrzucania obok przedstawionego powyżej stopnia immunizacji składają się takie czynniki jak: niezgodność w układzie HLA (zwłaszcza DR), młody wiek biorcy, starszy wiek dawcy, rasa, dawca o rozszerzonych kryteriach, zmarły dawca vs żywy dawca, retransplantacja, długi czas niedokrwienia zimnego, wystąpienie opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF), niezgodność ABO.

Zastosowanie leczenia indukcyjnego

Decyzja o zastosowaniu leczenia indukcyjnego powinna być oparta o ocenę ryzyka immunologicznego dawca/biorca. Leczenie indukcyjne wskazane jest u chorych wysokiego ryzyka immunologicznego, przy PRA>50% preferowane są leki powodujące deplecję limfocytów. Indukcja zalecana jest także u chorych umiarkowanego ryzyka immunologicznego (preferowane anty-CD25). Stosowane jest również w schematach minimalizacji GS lub redukcji CNI. Leczenie indukcyjne zmniejsza ryzyko wystąpienia procesu ostrego odrzucania przeszczepu. Stosowanie leczenia indukcyjnego wykazuje duże różnice pomiędzy krajami i ośrodkami transplantacyjnymi. Podkreśla się, że decyzja o zastosowaniu indukcji i jej rodzaju powinna być indywidualizowana w oparciu o profil zagrożeń i korzyści biorcy przeszczepu. Leczenie indukcyjne deplecyjne związane jest z większą częstością powikłań (leukopenia, infekcje, nowotwory), nie ma także przekonujących dowodów korzystnego wpływu na przeżycie przeszczepu nerkowego w odległej obserwacji. W badaniach randomizowanych bazyliksymab vs placebo stwierdzono istotnie mniejszą częstość procesu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji nerki przy zastosowaniu indukcji, nie obserwowano jednak różnic w przeżywalności pacjenta i przeszczepu. Badanie randomizowane bazyliksymab vs rATG u chorych umiarkowanego i podwyższonego ryzyka wykazało istotnie mniejszą częstość procesu ostrego odrzucania po 12 miesiącach w grupie leczonej rATG, efekt ten utrzymywał się po 5 latach obserwacji, natomiast przeżycia pacjentów i przeszczepów po 5 latach były porównywalne pomiędzy grupami (Brenan i

wsp.). Wyniki opublikowanych prac wskazują, że u umiarkowanie uczulonych biorców nerki indukcja ATG w porównaniu z bazyliksymabem jest związana ze zmniejszeniem występowania dnDSA i ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał po transplantacji. W 2016 roku Opelz na podstawie rejestru CTS opublikował w NDT skuteczność i bezpieczeństwo indukcji za pomocą przeciwciał poliklonalnych (rATG) i monoklonalnych anti-IL2 w oparciu o dane 38311 biorców pierwszego przeszczepu nerki od zmarłego dawcy (2004-2013). Indukcję otrzymało 59% biorców, w tym 63% biorców podwyższonego ryzyka (jeden lub więcej kryteriów wiek<30 lat lub >60 lat, ostatnie PRA>0%, CIT>24h, 5 lub 6 niezgodności HLA, Afroamerykanin, niezgodność ABO) i 53% biorców niskiego ryzyka. rATG otrzymało 9% biorców a anti-IL-2 -50% biorców. Większość chorych otrzymywała trójlekowy schemat immunosupresji obejmujący takrolimus, MMF i GS. Zarówno rATG, jaki i anti-IL-2 zmniejszyły ryzyko utraty przeszczepu oraz ryzyko wystąpienia procesu ostrego odrzucania u pacjentów podwyższonego ryzyka w porównaniu z niestosowaniem indukcji. Natomiast u biorców niskiego ryzyka żadna z zastosowanych indukcji nie miała wpływu na wystąpienie procesu odrzucania lub utraty przeszczepu. Częstość hospitalizacji z powodu infekcji była podwyższona zarówno u otrzymujących rATG, jak i anti-IL-2. Na podkreślenie zasługuje informacja, że w porównaniu z populacją, która otrzymała przeszczep w latach 1994-2003, u biorców z lat 2004-2014 otrzymujących rATG nie stwierdzono podwyższonej częstości występowania chłoniaków non-Hodgkin w porównaniu z chorymi nie otrzymującymi indukcji. Zdaniem Autorów leczenie indukcyjne powinni otrzymywać tylko biorcy podwyższonego ryzyka, biorcy niskiego ryzyka nie odnoszą dodatkowych korzyści. W przedstawionej publikacji Opelza zastosowano model analizy regresji *propensity score* dla zmniejszenia błędu nierandomizowanego doboru chorych do badanych grup.



Działania niepożądane leków immunosupresyjnych

Działanie	Cyklosporyna	Takrolimus	Syrolimus	Everolimus	Mykofenolan mofetylu	Mykofenolan sodu	AZA	GS
Nefrotoksyczność	+++	++	+/- nasila toks. CNI	+/- nasila toks. CNI	-	-	-	-
Mielotoksyczność								
Anemia	-	-	++	+	+	+	+	-
Leukopenia	-	-	+	+	+	+	+	-
Trombocytopenia	HUS	HUS	++	++	+	+	+	-
Ryzyko sercowo-naczyniowe								
Zaburzenia lipidowe	++	+	+++	+++	-	-	-	++
Nadciśnienie	+++	+	-	-	-	-	-	+
Zaburzenia metabolizmu glukozy								
Cukrzyca potransplantacyjna	++	+++	+	+	-	-	-	(++) nasila dz. CNI
Zaburzenia nerwowo-mięśniowe								
	++	+++	-	-	-	-	-	+/-
Zmiany kosmetyczne								
Hirsutyzm	+	-	-	-	-	-	-	-
Łysienie	-	+	-	-	-	-	+/-	+/-
Otyłość	-	-	-	-	-	-	-	++
Trądzik	-	-	-	-	-	-	-	+
Przerost dziąseł	+	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia pokarmowe								
	+/-	+	-	-	++	+	-	-
INNE								
Stomatitis	+/-	-	++	+	-	-	-	-
Lymphocele	-	-	+	+	+	+	-	-
Gojenie ran	-	-	+	+	-	-	-	+/-
Osteoporoza	+/-	-	-	-	-	-	-	++
Zahamow. wzrostu	-	-	-	-	-	-	-	+

PODSTAWOWE PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI W PRZESZCZEPIANIU NERKI

IMMUNOSUPRESJA Z ZASTOSOWANIEM TRZECH LEKÓW

1. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI

Cyklosporyna A + Mykofenolan mofetylu + GS

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

Zasady dalszego stosowania leków:

a. Prednizon: najczęstszą doustną dawką początkową jest 0,5 mg/kg m.c. następnie dawka jest obniżana do osiągnięcia 10 mg/d po 3 miesiącach, 5mg po 6 miesiącach. Niektóre ośrodki stosują metyloprednizolon w dawkach odpowiednio niższych (4 mg metyloprednizolonu = 5 mg prednizonu).

b. Mykofenolan mofetylu: Lepszą ekspozycję na MPA w skojarzeniu z CsA uzyskuje się przy początkowej dawce MMF co najmniej 2.5 g/dobę (stosowano dawki do 4,0 g/dobę). Wyniki badań randomizowanych (badania APOMYGRE, FDCC i Opticept przeprowadzone z zastosowaniem oryginalnego MMF- CellCept) wykazują, że terapeutyczne monitorowanie MPA poprawia jego skuteczność w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji. Dostosowanie dawki leku do AUC MPA zmniejsza ryzyko procesu ostrego odrzucania. Wskazane jest oznaczenie MPA w 3, 7, między 10 a 14 dobą po transplantacji, dodatkowo przy zmianie leczenia immunosupresyjnego u pacjentów nie otrzymujących indukcyj, w 2-lekowych schematach immunosupresji, przy redukcji CNI, w schematach bez CNI, przy opóźnionej czynności przeszczepu, wystąpieniu ostrego odrzucania, wystąpieniu działań niepożądanych, u chorych wysokoimmunizowanych, u dzieci i młodocianych, przy zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, przy interakcjach lekowych. MPA C₀ wykazuje niską korelację z AUC, dlatego oznaczanie AUC jest bardziej wskazane, istnieją wzory na obliczanie AUC MPA na podstawie 3 pobranych próbek LSS (0, 30 min, 2 h po przyjęciu MMF), można skorzystać z systemu Bayesian (20 min, 1 h, 3 h). Docelowa zalecana ekspozycja MPA AUC₀₋₁₂ wynosi 30–60 mg*h/l przy stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny. Jeżeli ośrodek oznacza tylko C₀, to powinno ono wynosić C₀ >1,3 mg/L (zalecane 3-5 mg*h/l). Ekspozycja na MMF wzrasta w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji nawet o 90%, dlatego wczesna redukcja dawki nie jest wskazana. Ze względu na wpływ

cyklosporyny na krążenie wątrobowo-jelitowe MPA ekspozycja na MMF jest niższa niż przy leczeniu takrolimusem. Nie wykazano ścisłej korelacji MPA AUC z wystąpieniem działań niepożądanych MMF.

c. Cyklosporyna A: monitorowanie stężeń cyklosporyny w czasie C_0 lub C_2 jest obowiązkowe (obecnie częściej wykonywane jest C_0). Zalecane poziomy C_2 (bez względu na metodę oznaczania): 0–3 miesiące – 1000–1500 ng/ml, 3–6 miesięcy – 800-1000 ng/ml, powyżej 6 miesięcy 400-600 ng/ml. Zalecane poziomy C_0 to 200-300 ng/ml przez pierwsze 3 miesiące, stopniowo obniżać dawkę do poziomu 100-150 ng/ml po 6 miesiącach, w późniejszym okresie utrzymywać poziom 75-125 ng/ml (zazwyczaj dawka podtrzymująca 2-6 mg/kg m.c./dobę). W razie konieczności podania dożylnego CsA należy podać 1/3 dawki stosowanej doustnie.

2. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI:

Cyklosporyna A + Mykofenolan sodu + GS

CsA + GS jak w protokole z MMF. Standardowa dawka dobowa MPS wynosi 1440 mg (2 x 720 mg) i jest równoważna 2,0 MMF. Poziom C_0 MPA nie wykazuje korelacji z AUC przy leczeniu MPS, dlatego jeżeli istnieją wskazania do terapeutycznego monitorowania należy oznaczać AUC MPA 12-godzinne (krew pobierana po 40 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 godzinach) lub LSS pięciopunktowe. Należy wziąć pod uwagę, że opracowane dla MMF skrócone wzory LSS – do oznaczania AUC MPA nie mogą mieć zastosowania do obliczania AUC MPA dla MPS. W przypadku MPS T_{max} MPA osiągane jest później, natomiast AUC równoważnych dawek MMF i MPS jest porównywalne.

3. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI:

Takrolimus +MMF + GS

1.

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

4. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI:

Takrolimus MR + MMF i GS

Dzień	Takrolimus MR	Takrolimus MR
Przed zabiegiem	0,1 mg/kg m.c.	-----
1 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c.	1 x 0,25mg/kg m.c. p.o.
2 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c. p.o.	1 x 0,20 mg/kg m.c.
3 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c.	1 x 0,20 mg/kg m.c.
4 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c.	1 x 0,20 mg/kg m.c.
5 doba	C ₀ 12 – 15 ng/ml	C ₀ 12 – 15 ng/ml
6 i kolejne	jw.	jw.

Takrolimus stosowany dwa razy na dobę podawany jest w dawce 0,1 mg/kg m.c. przed operacją, w pierwszej dobie 2x0,1 mg/kg m.c. W oparciu o przeprowadzone badania farmakokinetyczne zaleca się obecnie dawkę takrolimusu MR 0,1 mg/kg przed operacją i 0,2 mg/kg w pierwszej dobie, zwiększa to ekspozycję na lek w pierwszych 3 dobach. Dawka przed operacją powinna być podana w ciągu 12 godzin przed reperfuzją, natomiast dawka pooperacyjna powinna być zastosowana w odstępie co najmniej 4 godzin od dawki przed reperfuzją ale nie dłużej niż 12 godzin po reperfuzji. Oznaczenia farmakokinetyczne należy wykonać po pierwszej dawce pooperacyjnej podanej rano. Jeśli pierwsza dawka TAC MR jest podawana dopiero po zabiegu operacyjnym, powinna uwzględniać 30% niższą biodostępność w pierwszej dobie w porównaniu z TAC. Kolejna dawka powinna być równa standardowemu dawkowaniu, od 4 doby biodostępność jest identyczna z preparatem takrolimus.

Zasady dalszego stosowania leków:

a. Prednizon: dawkowanie niższe niż w leczeniu CsA. Po osiągnięciu poziomu terapeutycznego takrolimusu we krwi należy stopniowo zmniejszać dawki prednizonu tak aby osiągnąć dawkę dobową 10 mg po 4 tygodniach i 5 mg po 3 miesiącach.

b. MMF: zalecaną do stosowania w skojarzeniu z takrolimusem dawką MMF jest 2,0 g/dobę (2x1,0). Ekspozycja na MPA przy takrolimusem może być wyższa o około 20% niż przy leczeniu CsA, przy stosowaniu tej samej dawki MMF. Zasady TDM dla MPA są takie same jak przy skojarzeniu MMF z CsA. Zalecane AUC dla MPA jest takie samo AUC_{0-12} 30–60 mg*h/l, a $C_0 > 1,9$ ng/L (zalecane 3-5 mg*h/l). Zbyt niskie dawki MMF niezależnie od stosowanego inhibitora kalcyneuryny zwiększają ryzyko wystąpienia ostrego odrzucania. Spulowane wyniki 3 badań farmakokinetycznych MMF z zastosowaniem leku CellCept (Symphony, FDCC i OptiCept) wykazały, że wyższe AUC MPA przy niższych stężeniach takrolimusu korelują z lepszą czynnością nerek i to niezależnie od stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej.

c. Takrolimus/Takrolimus MR: dalsze dawkowanie na podstawie monitorowania poziomów we krwi (poziom C_0), które w pierwszym miesiącu powinny wynieść 12–15 ng/ml, następnie 8–12, a od 3 do 12 miesiąca 5–10 ng/ml. W terapii przewlekłej nie należy utrzymywać poziomu leku poniżej 5 ng/ml (5-8 ng/ml). Ponieważ takrolimus i

MMF 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 takrolimus.

5. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI LCPT + MMF i GS

Stosowanie MPA i GS tak jak w schematach z TAC i TAC MR

Dzień	Envarsus
Przed zabiegiem	0,09 mg/kg m.c.
1 doba	1 x 0,17 mg/kg m.c.
2 doba	1 x 0,17 mg/kg m.c.
3 doba	1 x 0,17 mg/kg m.c.
4 doba	1 x 0,17 mg/kg m.c.
5 doba	CO 12 – 15 ng/ml
6 i kolejne	jw.

6. SCHEMAT IMMUNOSUPRESJI

Takrolimus/Takrolimus MR + Mykofenolan sodu+ GS

Zalecana dawka MPS 720 mg dwa razy na dobę (1440 mg na dobę). Dawkowanie Takrolimusu/Takrolimusu MR i GS tak jak w schematach z MMF.

7. IMMUNOSUPRESJA Z ZASTOSOWANIEM CZTERECH LEKÓW (INDUKCJA)

Tego typu schematy wykorzystywane są u chorych podwyższonego ryzyka immunologicznego oraz po przeszczepieniu trzustki i nerki. Stosuje się **leczenie indukcyjne środkami powodującymi deplecję limfocytów: przeciwciałami poliklonalnymi** (Tymoglobulin lub Grafalon) lub lub środkami blokującymi receptor dla interleukiny 2 (anty-CD25)- przeciwciałem monoklonalnym bazyliksymab (*Simulect*) oraz skojarzone podawanie trzech leków:

- Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT/Cyklosporyna A + MPA (MMF/MPS) + GS

lub rzadziej

- Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT/Cyklosporyna A + mTORi (syrolimus/ewerolimus) + GS

Leczenie indukcyjne z wykorzystaniem przeciwciał poliklonalnych

Przeciwciała poliklonalne dostępne w Polsce to Thymoglobulin (*Sanofi*) Grafalon (*Neovii*). Wraz z indukcją podaje się jeden z inhibitorów kalcyneuryny w skojarzeniu z pochodnymi kwasu mykofenolowego oraz steroidy. Zamiast pochodnych kwasu mykofenolowego rzadziej stosuje się inhibitory mTOR.

Globulina antytymocytarna + Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT/Cyklosporyna A + MMF/MPS + GS

Preparaty globuliny. Rozpoczęcie podawania preparatu globuliny przed rewaskularyzacją zapewnia lepszą profilaktykę uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego i ostrego odrzucania niż podawanie jej po zabiegu. Wlew dożylny globuliny w roztworze 0,9% NaCl należy 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.

Tymoglobulina

Przed rozpoczęciem podawania Tymoglobuliny zaleca się zastosowanie premedykacji. Na godzinę przed rozpoczęciem podawania Tymoglobuliny należy podać:
- dożylnie dzienną dawkę kortykosteroidów, optymalnie 250 mg-500mg, ale nie mniej niż 2mg/kg m.c. metylprednizolonu
- dożylnie dzienną dawkę leku/ów przeciwhistaminowego/yh (anty H1)

Uwaga: Nie obowiązuje zalecana poprzednio próba uczuleniowa (ani w postaci dożylniej ani śródskórnej).

Minimalny czas podawania dziennej dawki Tymoglobuliny wynosi 6 godzin dla pierwszego wlewu i 4 godziny dla kolejnych. Zaleca się wydłużenie czasu podawania do co najmniej 8, a najlepiej 12 godzin w celu minimalizacji efektu pierwszej dawki. Tymoglobulin podaje się w powolnej infuzji do dużej żyły, wskazane jest założenie wkłucia centralnego. Możliwe jest również podanie do żyły obwodowej z równoczesnym stosowaniem heparyny i hydrokortyzonu w roztworze infuzyjnym 0,9% NaCl w celu zminimalizowania ryzyka zakrzepowego zapalenia żył.

Dawkowanie Tymoglobuliny w zapobieganiu procesowi ostrego odrzucania (indukcja):

1,5 mg/kg m.c./dobę x 3 – 14 dni (najczęściej 5 dni)
Dawka sumaryczna nie powinna być niższa niż 6 mg/kg m.c.

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

Monitorowanie w oparciu o liczbę krwinek białych (WBC) :

WBC > 3,0 • 10 ⁹ /l:	podać kolejną dawkę
3,0 • 10 ⁹ /l > WBC > 2,0 • 10 ⁹ /l	pomiąć kolejną dawkę
WBC < 2,0 • 10 ⁹ /l:	zaprześcić podawania

Monitorowanie w oparciu o liczbę płytek (PLT):

PTL > 75 • 10 ⁹ /l:	podać kolejną dawkę
75 • 10 ⁹ /l > PLT > 50 • 10 ⁹ /l:	pomiąć kolejną dawkę
PLT < 50 • 10 ⁹ /l:	zaprześcić podawania

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

Monitorowanie w oparciu o liczbę CD3+

CD3+ > 50 kom/μl	zwiększyć kolejną dawkę
CD3+ > 20 kom/μl	podać kolejną dawkę
CD3+ < 20 kom/μl	pomiąć kolejną dawkę

Grafalon (dawnyATG Fresenius S)

Uwaga: Nie obowiązuje próba uczuleniowa

Godzinę przed podaniem Preparatu Grafalon należy podać premedykację tak jak przy wlewie Tymoglobuliny.

Dawkowanie Grafalonu:

2-5 mg na kg m.c./dobę; najczęściej 3-4 mg/kg m.c. przez 5-14 dni

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

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

MMF/MPS: jak w leczeniu standardowym. Ponieważ dawkowanie MPA jest również pośrednio monitorowane w oparciu o WBC, w przypadku spadku liczby WBC redukcję dawkowania rozpocząć od MPA, nie od Tymoglobuliny lub Grafalonu. Redukcja dawki lub zaprzestanie podawania Tymoglobuliny lub Grafalonu i jednocześnie utrzymanie dawkowania MPA jest niezgodne z celem indukcji.

Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT/Cyklosporyna A: doustnie w zwykłych dawkach do osiągnięcia przez pacjenta poziomów terapeutycznych we krwi (cyklosporyny (C₀, C₂) lub takrolimusu (C₀). Wprawdzie w KDIGO 2009 nie zaleca się odraczania włączenia CNI, to jednak w niektórych ośrodkach preferuje się włączenie inhibitora kalcyneuryny dopiero 2–3 dni przed zakończeniem stosowania globuliny antytymocytarnej. W czasie bezmoczności w celu uniknięcia nefrotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny stosuje się niższe dawki CNI lub opóźnienie ich wprowadzenia. Należy wówczas ostatniego dnia stosowania globuliny antytymocytarnej podać pełną dawkę inhibitora kalcyneuryny.

Przy stosowaniu Tymoglobuliny lub Grafalonu wskazana jest profilaktyka anty-CMV u wszystkich biorców poza biorcą seronegatywnym otrzymującym narząd od seronegatywnego dawcy.

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

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

Schemat z użyciem Bazyliksymabu (Simulect):

Bazyliksymab + Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT/Cyklosporyna A + MMF/MPS + GS

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

Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT/Cyklosporyna A – jak w standardowym schemacie 3-lekowym

MMF/MPS – jak w standardowym schemacie 3-lekowym

GS – jak w standardowym schemacie 3-lekowym.

INNE PROTOKOŁY IMMUNOSUPRESJI PO PRZESZCZEPIENIU NEREK

Schemat: Cyklosporyna A + AZA + GS

Dzień	GS	AZA	CsA
-1	-----	3 mg/kg m.c. p.o.	5mg/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.	5mg/kg m.c. p.o. albo 2 mg/kg m.c. i.v. wlew/2 godz.
2	MP 250mg i.v.	2 mg/kg m.c.	2 x3- 5mg/kg m.c. p.o.
3	Prednizon 0,5mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c.	C ₀ 200-300 ng/ml C ₂ 1000-1500 ng/ml
4	Prednizon 0,5 mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c.	
5 i dalsze	Prednizon 0,5 mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c.	

Dawka azatiopryny ustalana jest zależnie od liczby leukocytów i płytek

Zasady dalszego stosowania leków:

a. Prednizon: dawkowanie początkowe wg zasad jak w protokole Cyklosporyna A + MMF. Redukcję dawek Prednizonu przeprowadzać wolniej tak aby do dawki 10 mg/d dojść po około 6 miesiącach.

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 CsA, rozważyć zamianę na MPA.

c. Cyklosporyna A według zasad jak wyżej jak w schemacie z MMF

Schemat: Takrolimus/Takrolimus MR + AZA + GS

Dzień	Steroidy	Takrolimus	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.	2 x 0,1 mg/kg m.c. p.o.	3 mg/kg m.c. p.o.
2	MP 125 mg i.v.	2 x 0,10 mg/kg m.c.	3 mg/kg m.c.
3	MP 125mg i.v.	2 x 0,1 mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c.
4	Prednizon 20mg p.o.	2 x 0,1mg/kg m.c.	2 mg/kg m.c.
5	Prednizon 20mg p.o.	C 0 12 – 15 ng/ml	2 mg/kg m.c.
6 i kolejne	Prednizon 20 mg p.o.	jw.	jw.

Dawka azatiopryny ustalana jest zależnie od liczby leukocytów i płytek.

Takrolimus MR (GS i AZA jak w schemacie z Takrolimusem)

	Takrolimus MR	Takrolimus MR
Przed zabiegiem	0,1 mg/kg m.c. p.o	-----
1 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c. p.o.	1 x 0,25mg/kg m.c. p.o.
2 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c. p.o.	1 x 0,2 mg/kg m.c.
3 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c.	1 x 0,2 mg/kg m.c.
4 doba	1 x 0,2 mg/kg m.c.	1 x 0,2 mg/kg m.c.
5 doba	C 0 12 – 15 ng/ml	CO 12 – 15 ng/ml
6 i kolejne	jw.	jw.

Pierwsza dawka Takrolimusu MR, jeśli jest podawana dopiero po zabiegu operacyjnym, powinna uwzględniać 30% niższą biodostępność w pierwszej dobie w porównaniu z Takrolimusem. Kolejna dawka powinna być równa standardowemu dawkowaniu, od 4 doby biodostępność jest identyczna z preparatem Takrolimus. W oparciu o przeprowadzone badania farmakokinetyczne zaleca się obecnie dawkę takrolimusu 0,1 mg/kg przed operacją i 0,2 mg/kg w pierwszej dobie, zwiększa to ekspozycję na lek w pierwszych 3 dobach. Dawka przed operacją powinna być podana w ciągu 12 godzin przed reperfuzją, natomiast dawka pooperacyjna powinna być zastosowana w odstępie

co najmniej 4 godzin od dawki przed reperfuzyją ale nie dłużej niż 12 godzin po reperfuzyji. Oznaczenia farmakokinetyczne należy wykonać po pierwszej dawce pooperacyjnej podanej rano.

Zasady dalszego stosowania leków:

a. **Takrolimus/Takrolimus MR** – dostosować dawkę tak aby osiągnęte stężenia leku były takie jak podczas stosowania z MMF.

b. **Prednizon**: dawki można zmniejszać szybciej niż podczas stosowania z CsA. Po 3 miesiącach może to być 5mg/d.

c. **Azatiopryna** jest stosowana wg ogólnych zasad.

Schemat: Takrolimus/Cyklosporyna A + everolimus + GS z lub bez indukcji

Ewerolimus: Dawka początkowa wynosi 2x 0,75 mg w skojarzeniu z cyklosporyną A i 2x 1,5 mg w kombinacji z takrolimusem. Przy stosowaniu takrolimusu konieczna jest większa dawka ewerolimusu w porównaniu z CSA dla otrzymania porównywalnej ekspozycji na lek.

Kontrole stężenia ewerolimusu we krwi na czczo po 4–5 dniach od wdrożenia lub ewentualnej zmiany dawkowania, zalecany poziom 3-8 ng/ml.

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

Indukcja: Bazyliksymab 20 mg i.v., dzień "0" i dzień 4.

Dzień	Everolimus	Indukcja + CsA docelowe poziomy	CsA docelowe poziomy (bez indukcji)	Takrolimus docelowe poziomy
„0”	Ewerolimus	2x 0,75 mg	2x 0,75 mg	2x1,5mg
7	C0 3-8 ng/ml	C0 100-200 ng/ml C2 600-800 ng/ml	C0 200-300 ng/ml C2 1100-1300 ng/ml	7-9 ng/ml
28	C0 3-8 ng/ml	C0 100-150 ng/ml C2 500-700 ng/ml	C0 200-300 ng/ml C2 900-1200 ng/ml	5-8 ng/ml
Miesiąc 3	C0 3-8 ng/ml	C0 75-100 ng/ml C0 400-600 ng/ml	C0 100-150 ng/ml C2 500-700 ng/ml	4-7 ng/ml
Miesiąc 6	C0 3-8 ng/ml	C0 50-75 ng/ml C2 300-500 ng/ml	C0 50-100 ng/ml C2 400-600 ng/ml	4-7 ng/ml
Miesiąc 12	C0 3-8 ng/ml	C0 25-75 ng/ml C2 300-500 ng/ml	C0 25-75 ng/ml C2 300-500 ng/ml	4-7 ng/ml

Schemat: Cyklosporyna A + Syrolimus + GS

Uwaga: Rejestracja leku obejmuje stosowanie takiego schematu, a następnie wycofanie CsA po 3 miesiącach. Istnieją jednak liczne doniesienia o długotrwałym stosowaniu syrolimusu w połączeniu zarówno z Cyklosporyną lub Takrolimusem w zredukowanych dawkach.

Cyklosporyna: dawki jak w protokole Cyklosporyna z MMF.

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

GS: dawkowanie jak w protokołach Cyklosporyna z MMF (0,5 mg/kg m.c.)

Należy monitorować stężenie syrolimusu i CsA we krwi.

Zalecane stężenia Syrolimusu to 4-12 ng/ml. Stężenia cyklosporyny 150-400 ng/ml.

Po odstawieniu cyklosporyny zalecane stężenia Syrolimusu to 12-20 ng/ml.

Schemat: Takrolimus/Takrolimus MR + Syrolimus + GS

Uwaga: Rejestracja Syrolimusu nie obejmuje stosowania takiego protokołu

Takrolimus/Takrolimus MR: 0,2 mg/kg mc/dobę

GS: dawkowanie jak w protokołach Takrolimus + MMF

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

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

Protokoły immunosupresyjne z inhibitorami mTOR (Syrolimus/Ewerolimus) bez inhibitorów kalcyneuryny

Schemat: Indukcja+ Syrolimus + MMF/MPS + GS

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

MMF: 2 x 0,5

MPS: 2x 360 mg

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

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

Schemat: Indukcja + Ewerolimus + MMF/MPS + GS

W protokołach bez CNI z zastosowaniem Ewerolimusu i MMF zalecane dawki MMF to 2x500 mg, poziom ewerolimusu 6-10 ng/ml. Ewerolimus + MPS: MPS 2x360 mg, poziom Ewerolimusu 6-10 ng/ml.

Schemat: Belatacept +MMF/MPS + GS + indukcja Bazyliksymab

Belatacept stosowany jest w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i kwasem mykofenolowym (MMF lub MPS). Zalecane jest zastosowanie w okresie okołoperacyjnym indukcji przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi dla interleukiny 2 (IL2). Lek jest przeciwwskazany u biorców EBV-seronegatywnych w dniu transplantacji lub o nieznanym statusie serologicznym EBV. Belatacept nie wymaga monitorowania terapeutycznego, nie ma potrzeby oznaczania poziomu leku we krwi. Belatacept nie wymaga modyfikacji dawki w przypadku upośledzonej czynności nerek lub dializoterapii. Belatacept nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, stąd nie opisano jego interakcji lekowych. Dawkowanie odbywa się w przeliczeniu na kg masy ciała, nie modyfikuje się dawki przy zmianach masy ciała mniejszych niż 10%. Lek występuje w postaci tylko dożylniej, od 16 tygodnia po transplantacji podawany jest raz na 4 tygodnie.

Tabela. Dawkowanie leku Belatacept, lek podawany jest dożylnie

Dawkowanie w fazie początkowej	Dawka
Dzień przeszczepienia, przed implantacją (dzień 1)	10 mg/kg m.c.
Dzień 5, 14, 28	10 mg/kg m.c.
Koniec 8. tygodnia i 12. tydzień po przeszczepieniu	10 mg/kg m.c.
Dawkowanie w fazie podtrzymującej	Dawka
Co 4 tygodnie (+/- 3 dni), rozpoczynając od końca 16. tygodnia po przeszczepieniu	10 mg/kg m.c.

PROTOKOŁY UZUPEŁNIAJĄCE

Leczenie z wyłączeniem inhibitorów kalcyneuryny (CNI)

Protokoły z niestosowaniem CNI obarczone są dużym ryzykiem rozwoju procesu odrzucania. W chwili obecnej nie zaleca się schematów *de novo* bez inhibitorów kalcyneuryny. Nie należy także odstawiać CNI u biorców ze stabilną czynnością nerki ze względu na zbyt wysokie ryzyko procesu ostrego odrzucania, który wpływać może negatywnie na odległą czynność przeszczepu. Główną przyczyną późnej utraty przeszczepu jest przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał spowodowane zbyt małą immunosupresją. Podkreśla się, że obok braku adherencji pacjentów do zaleceń regularnego przyjmowania leków, schematy immunosupresji z minimalizacją, zwłaszcza CNI, przyczyniają się do utrzymywania się przewlekłej aktywnej reakcji immunologicznej w przeszczepie. Inhibitory kalcyneuryny, a zwłaszcza takrolimus zapewniają adekwatną immunosupresję, zapobiegają ostremu odrzucaniu oraz hamującą produkcję DSA.

Zamiast CNI próbuje się obecnie stosować mTORi lub belatacept, należy podkreślić, że tylko u biorców niskiego i umiarkowanego ryzyka immunologicznego.

Ewerolimus

Badanie wczesnej konwersji (4,5 miesiąca po transplantacji) przeprowadzono u stabilnych biorców niskiego ryzyka zastępując cyklosporynę ewerolimusem (z MPS). W badaniu tym (ZEUS) eGFR wyjściowo był porównywalny w obu grupach (CsA-62,7 ml/min, EVERL- 63,7 ml/min) a następnie był istotnie wyższy w grupie EVERL po 24 miesiącach (o 7,8 ml/min, $p=0,004$) a także po 36 miesiącach (o 7,3 ml/min, $p=0,01$) w porównaniu z grupą CsA. Białkomocz był istotnie wyższy w grupie leczonej EVERL po 24 miesiącach (0,479 vs 0,137) i po 36 miesiącach (0,445 vs 0,140) w porównaniu z otrzymującymi CsA. Częstość procesu odrzucania w grupie EVERL była istotnie wyższa niż w grupie CsA (13% vs 4,8%, $p=0,015$). Budde i wsp. przedstawili także 5-letnie wyniki badania ZEUS. Z 300 zrandomizowanych chorych 221(73.7%) zakończyło 60 miesięcy obserwacji. Czynność nerki mierzona eGFR (Nankivell) uległa poprawie o $+3.7\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ ($p=0.041$) w grupie EVERL po 60 miesiącach w porównaniu z wzrostem o $+9.8\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ po 12 miesiącach. Wszyscy pacjenci, którzy pozostali na terapii EVERL ($n=61$) mieli większą poprawę czynności nerki o $+7.3\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ ($p<0.001$). Poprawę GFR stwierdzano u 69% chorych otrzymujących EVERL w porównaniu z 46% leczonymi CsA ($p=0.007$). Po 5 latach eGFR wynosił 66.2 mL/min dla EVERL versus 60.9 mL/min dla CsA. BPAR stwierdzono u 21(13.6%) leczonych EVERL vs. 11(7.5%) leczonych CsA ($p=0.095$) od dnia randomizacji do 60-go miesiąca. Częstość zgonów, utraty przeszczepu, nowotworów, infekcji i hospitalizacji była porównywalna pomiędzy grupami. Stwierdzono większą częstość występowania dnDSA w grupie leczonej EVERL. Autorzy wskazują, że wczesna konwersja na EVERL u *de novo* biorców nerki niskiego i umiarkowanego ryzyka immunologicznego z odstawieniem CNI przedstawia nowe podejście terapeutyczne zachowania lepszej czynności nerki przeszczepionej przez okres 5 lat bez pogorszenia skuteczności i bezpieczeństwa. Większa częstość procesu ostrego odrzucania nie miała negatywnego wpływu na odległe wyniki. Nadal toczą się badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wczesnej konwersji z inhibitorów kalcyneuryny do ewerolimusu. W 2017 roku opublikowane zostały wyniki randomizowanego badania ELEVATE, w którym biorców nerki leczonych inhibitorami kalcyneuryny (takrolimusem lub cyklosporyną A) konwertowano do ewerolimusu 10-14 tygodni po transplantacji. Pierwszorzędowy punkt końcowy zmiany eGFR po 12 miesiącach był porównywalny w obu grupach. Częstość procesu odrzucania była niższa w grupie CNI w porównaniu z ewerolimusem ale dotyczyło to tylko podgrupy takrolimusu. U pacjentów leczonych CsA częstość procesu odrzucania była porównywalna do ewerolimusu. Odstawienie leku z powodu nietolerancji było istotnie wyższe w grupie ewerolimusu. Częstość występowania *de novo* DSA miała tendencję wzrostu w grupie ewerolimusu. Otrzymane wyniki sugerują aby nie wykonywać wczesnej konwersji z takrolimusu do ewerolimusu, można ją rozważyć u biorców leczonych CsA. Meta-analiza 11 badań klinicznych (PLoS ONE 2017) obejmujących 1633 biorców nerki konwertowanych do ewerolimusu z CNI wykazała po 12 miesiącach obserwacji istotnie większą poprawę eGFR (o 5,36 ml/min, $p= 0.0005$) w porównaniu z CNI i tendencję w kolejnych 5 latach. Częstość utraty przeszczepu i śmiertelność były porównywalne. Natomiast w grupie EVERL ryzyko procesu ostrego odrzucania i zaprzestania leczenia były istotnie wyższe w porównaniu z CNI, odpowiednio o $\text{HR}=1.82$ i $\text{HR}= 2.63$. Pacjenci leczeni EVERL mieli większą częstość występowania anemii, hiperlipidemii, hypercholesterolemii, hipokalemii, proteinurii, stomatitis, owrzodzeń jamy ustnej i trądzika.

Belatacept

Alternatywnym lekiem do CNI jest belatacept, zarejestrowany w UE ale w Polsce niedostępny. Podsumowano 7-letnie wyniki randomizowanego badania (BENEFIT), w którym stosowano belatacept *de novo* w dwóch dawkach MI (*more intensive*) i LI (*less intensive*) z MMF i glikokorykosteroidami i porównywano z grupą otrzymującą cyklosporynę A u biorców przeszczepu nerki od żywego lub zmarłego standardowego dawcy. Spośród 666 biorących udział w oryginalnym badaniu 447 ukończyło 84-miesięczną obserwację. Belatacept MI otrzymywało 219 biorców, belatacept LI- 226 osób a CsA- 215 pacjentów. Stwierdzono redukcję o 43% ryzyka zgonu lub utraty przeszczepu w obu grupach leczonych BELA w porównaniu z otrzymującymi CsA. Po 84 miesiącach skumulowana częstość potwierdzonego biopsją procesu ostrego odrzucania wynosiła 24.4%, 18.3%, 11.4% odpowiednio dla grupy MI, LI i CsA. Średni szacowany GFR (wzór MDRD) wynosił po 84 miesiącach 70.4 ml/min dla belataceptu MI, 72.1 ml/min dla belataceptu LI i 44.9 ml/min dla CsA ($p < 0,0001$ belatacept vs CsA). GFR był w obu grupach belataceptu stale wyższy niż w grupie CsA od 3 do 84 miesiąca po transplantacji. Obserwowano stały wzrost eGFR o 1.30 ml/min na rok w grupie MI, o 1.39 ml/min na rok w grupie LI oraz stały spadek o 1.04 ml/min na rok w grupie CsA przez 84 miesiące badania. Skumulowana częstość rozwoju DSA po 36, 60 i 84 miesiącach wynosiła odpowiednio 1.2%, 1.9%, and 1.9% dla MI, 3.4%, 4.6%, and 4.6% dla LI oraz 8.7%, 16.2%, and 17.8% dla CsA. Częstość DSA była istotnie niższa dla obu terapii BELA w porównaniu z CsA ($P < 0.001$). Częstość ciężkich infekcji wynosiła 10.6, 10.7, and 13.3 zdażeń na 100 pacjento-lat, a nowotworów 2.1, 1.8, i 2.6 na 100 pacjento-lat odpowiednio u leczonych MI, LI i CsA. Po upływie 24 miesięcy nie obserwowano nowych zachorowań na PTLD u leczonych BELA. Badanie potwierdziło, że belatacept zapewnia lepsze przeżycie pacjentów i przeszczepów oraz lepszą funkcję przeszczepionej nerki w porównaniu z CsA i jest bezpieczny w 7 letniej obserwacji a więc może być skuteczną terapeutyczną opcją przewlekłego leczenia immunosupresyjnego.

Przedstawiono także odległe wyniki badania BENEFIT-EXT, w którym brali udział pacjenci otrzymujący nerki od dawcy o rozszerzonych kryteriach. Podobnie jak w badaniu BENEFIT biorcy randomizowani byli do 3 grup leczonych belataceptem MI i LI oraz grupy kontrolnej otrzymującej cyklosporynę. Spośród 578 pacjentów 374 zakończyło 7 lat obserwacji. Ryzyko zgonu lub utraty przeszczepu było porównywalne pomiędzy leczonymi BELA i CsA. Natomiast obserwowano lepszą czynność nerki, średni eGFR po 7 latach wynosił 53.9 ml/min, 54.2 ml/min i 35.3 ml/min odpowiednio w grupach MI, LI i CsA ($p < 0.001$). Częstość *de novo* DSA była istotnie niższa dla BELA ($p \leq 0.0001$). Badanie wykazało, że u biorców nerek od dawcy o rozszerzonych kryteriach przewlekłe leczenie belataceptem zapewnia porównywalne z CsA przeżycie pacjenta i lepszą czynność nerki oraz jest bezpieczne. Grynio i wsp. opublikowali w AJKD w 2017 roku 3-letnie wyniki randomizowanego badania, w którym biorców nerki leczonych CNI konwertowano w okresie 6-36 miesięcy po KTx do belataceptu ($n=84$), grupa kontrolna ($n=89$) kontynuowała leczenie CNI. Wyjściowy eGFR wynosił 35-75 ml/min. Przeżycie pacjenta i przeszczepu oraz częstość epizodów ostrego odrzucania były porównywalne pomiędzy grupami, w grupie BELA obserwowano większą częstość zakażeń wirusowych, nie odnotowano żadnego przypadku PTLD. W grupie BELA raportowano istotnie wyższy przyrost roczny eGFR w porównaniu z leczonymi CNI (1,9 ml/min vs 0,07 ml/min, $p=0,01$). Zdaniem Autorów konwersja z CNI do BELA jest bezpieczna, prowadzi do poprawy czynności przeszczepu. Podobne wyniki opublikował Budde i wsp. w 2021r w JASN. Przedstawili wyniki wielośrodkowego randomizowanego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo konwersji z CNI na BELA u stabilnych biorców nerki 6-60

miesiący po KTx (badanie 3 fazy NCT01820572). W badaniu wzięło udział 446 biorców w tym 223 otrzymało BELA a 223 kontynuowało CNI. 24-miesięczne przeżycie z czynnym przeszczepem wynosiło 98% w grupie BELA i 97% w grupie CNI. W grupie BELA częstość potwierdzonego biopsją procesu ostrego odrzucania wynosiła 8% vs. 4% w grupie CNI, częstość dnDSA wyniosła 1% vs. 7% odpowiednio w grupie BELA i CNI. Czynność nerki mierzona eGFR była lepsza w grupie BELA (55.5 vs. 48.5 mL/min^{1.73} m² w CNI). Reasumując konwersja na BELA z CNI wiązała się z porównywalną przeżywalnością pacjenta i przeszczepu, lepszą funkcją nerki, mniejszą częstością dnDSA ale numerycznie większą częstością procesu ostrego odrzucania.

Immunosupresja jednofarmakowa (monoterapia) Cyklosporyna lub Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT

U osób z dobrą czynnością przeszczepionej nerki, które nigdy nie miały procesu odrzucania, z leukopenią, nietolerancją pokarmową lub ciężkimi objawami niepożądanymi innych leków monoterapia bywa koniecznością, nie jest ona jednak zalecana.

LECZENIE EPIZODÓW OSTREGO ODRZUCANIA

Rozpoznanie procesu ostrego odrzucania powinno być oparte na badaniu biopsyjnym. Ocena morfologiczna z dodatkowym barwieniem w kierunku C4d pozwala na rozpoznanie rodzaju odrzucania: odrzucanie T komórkowe (zależne od limfocytów T) czy odrzucanie zależne od przeciwciał (ABMR) i jego ciężkości. W przypadku podejrzenia odrzucania ABMR należy oznaczyć DSA w surowicy pacjenta. Ostre odrzucanie komórkowe stanowi około 70% wszystkich przypadków ostrego odrzucania, około kilkunastu procent to postać zależna od przeciwciał (ABMR) nie odpowiadająca na standardowe leczenie, a około 25% przypadków ostrego odrzucania to postać mieszana komórkowa i humoralna. Klasyfikacja banfijska wyróżnia obecnie ostre odrzucanie T komórkowe, przewlekłe aktywne odrzucanie T komórkowe, aktywne odrzucanie zależne od przeciwciał ABMR, przewlekłe aktywne ABMR oraz przewlekłe ABMR.

Leczenie odrzucania T komórkowego

1. Lekiem z wyboru jest Metylprednizolon (MP- Solumedrol).
2. Standardowa dawka MP/Solumedrolu wynosi 500 mg podana we wlewie dożylnym w ciągu 1 godziny (używane są od 250 mg do 1000 mg).
3. Standardowe leczenie obejmuje 3 pulsy metylprednizolonu podawane najczęściej przez 3 kolejne dni.
4. Po epizodzie odrzucania należy podwyższyć podstawową immunosupresję, włączyć glikokortykosteroidy, jeśli pacjent nie otrzymywał ich przewlekłe.
5. W przypadku niezadowalającej poprawy czynności nerki można przedłużyć leczenie MP o dalsze dwie dawki. Zazwyczaj ponad 75% przypadków ostrego odrzucania komórkowego odpowiada na leczenie pulsami GS.
6. Brak poprawy po 5-dniowym leczeniu świadczy o steroidooporności i jest wskazaniem do leczenia surowicą antylimfocytarną.
7. W leczeniu steroidoopornych epizodów ostrego odrzucania występujących po upływie 6 miesięcy po przeszczepieniu u chorych współpracujących, ze względu na bardzo małą szansę ich odwrócenia przez MP, należy obok stosowania przeciwciał rozważyć zmiany w protokole immunosupresji (zamiana azatiopryny na MMF/MPS, CsA na Takrolimus).
8. U chorych dużego ryzyka zakażenia CMV leczonych pulsami GS także rozważyć profilaktykę anty-CMV.

W większości ośrodków transplantacyjnych (ankieta TTS przeprowadzona w 128 ośrodkach na świecie) stosuje się także leczenie przewlekłego aktywnego odrzucania T komórkowego. Intensywność terapii często uzależniana jest od nasilenia IF/TA. Najczęściej podawane są pulsy glikokortykosteroidów.

Leczenie epizodów ostrego odrzucania przeciwciałami poliklonalnymi

Uwaga: Wskazane jest potwierdzenie rozpoznania na podstawie oceny morfologicznej wycinka nerki. Przy stosowaniu leków powodujących deplecję limfocytów wdrożyć profilaktyczne leczenie anty-CMV.

Stosowanie przeciwciał poliklonalnych

Thymoglobulina

Zasady wlewu i monitorowania patrz schemat 4-lekowy.

Dawkowanie Tymoglobuliny:

- 1,5 mg/kg m.c./dobę x 7 dni- 14 dni

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

Grafalon (dawny ATG Fresenius)

Zasady wlewu i monitorowania patrz schemat 4-lekowy.

Dawkowanie preparatu Grafalon:

- 3-5 mg/kg m.c./doba przez 5-14 dni

Subkliniczne ostre odrzucanie T komórkowe

SCR rozpoznawane jest w biopsjach protokolarnych przy stabilnej czynności przeszczepu. Najczęściej występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji. W około 1/3 przypadków morfologicznie jest to odrzucanie IA (BANFF), reszta jest rozpoznawana jako zmiany graniczne (podejrzanie ostrego odrzucania T komórkowego), odrzucanie naczyńniowe IIA jest bardzo rzadkie. Takrolimus i MMF stosowane w immunosupresji podtrzymującej wydają się zapobiegać SCR. Autorzy KDIGO zalecają leczenie ostrego subklinicznego odrzucania (SCR) i zmian granicznych. W tego typu zmianach zalecane jest leczenie glikokortykosteroidami (2x 250 mg i.v. do 3x500 mg i.v.). Ostatnie dane literaturowe wskazują, że fenotyp zmian granicznych spełniający kryteria Banff 2019 rokuje pogorszeniem funkcji przeszczepu, co przemawia za ich leczeniem.

Subkliniczne odrzucanie zależne od przeciwciał

Opublikowane w 2015 roku przez Loupy i wsp. wyniki 1001 biopsji protokolarnych wykonanych po 12 miesiącach od transplantacji nerki wykazały występowanie subklinicznego odrzucania T komórkowego w 13% a subklinicznego ABMR w 14% przypadków. W dalszej 7-letniej obserwacji subkliniczne ABMR było czynnikiem ryzyka pogorszenia czynności przeszczepu i jego utraty, niezależnie od wyjściowego statusu DSA, eGFR i białkomoczu. Subkliniczne odrzucanie T-komórkowe nie prowadziło do pogorszenia czynności przeszczepu ale nasilało powstawania *de novo* DSA. Nie ma konsensusu dotyczącego diagnostyki i leczenia subklinicznego ABMR. Postępowanie jest personalizowane. W 2021 w *Transplantation* Filippone i Farber opublikowali następujące rekomendacje:

1. Subkliniczne ABMR opisywane jest u 40% biorców z DSA obecnymi przed transplantacją, jeśli mają wykonaną biopsję w pierwszym roku po KTx.
2. Subkliniczne ABMR opisywane jest u 40% biorców z dnDSA w biopsjach wykonanych w momencie wykrycia dnDSA.
3. Subkliniczne ABMR obarczone jest złym rokowaniem co do czynności przeszczepu bez względu na to czy DSA są przetrwałe czy *de novo*.
4. Wskazane jest wykonanie protokolarnej biopsji w momencie pojawienia się dnDSA.

5. W przypadku rozpoznania subklinicznego ABMR wskazana maksymalizacja immunosupresji podtrzymującej (poziom takrolimusu >5–7 ng/mL, powrót do GS, jeśli były odstawione, maksymalna dawka antymetabolitów).
6. Towarzyszące odrzucanie T-komórkowe, zmiany graniczne powinny być leczone.
7. Nie zaleca się rutynowego leczenia redukującego przeciwciała (PE, IVIG, rytuksymab), powinno ono być ograniczone do przypadków bez stwierdzanych zmian przewlekłych.
8. Należy ocenić adherencję pacjenta w przypadku pojawienia się dnDSA.

Ponieważ biopsja jest zabiegiem inwazyjnym poszukuje się biomarkerów w moczu i surowicy, które pozwolą na rozpoznanie subklinicznego odrzucania i leczenie (chemokiny, dd-cfDNA).

Leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał (ABMR)

Przeciwciała przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (*DSA donor specific antibodies*) obecnych na komórkach śródbłonna przeszczepu są odpowiedzialne za uszkodzenie i rozwój zapalenia mikrokrążenia. DSA są produkowane przez komórki plazmatyczne, które mogą pochodzić z okresu sprzed transplantacji lub powstawać po transplantacji z komórek B pamięci lub naiwnych. Limfocyty T pomocnicze są konieczne do zapoczątkowania pierwotnej odpowiedzi B-komórkowej, która generuje powstawanie komórek plazmatycznych. Przeciwciała anti-HLA przed transplantacją powstają najczęściej w wyniku uczulenia na antygeny poprzedniego przeszczepu a także przetoczeń krwi i przebytej ciąży. Rozwój *de novo* DSAs po transplantacji obserwuje się u 15%–30% pacjentów nieimmunizowanych. *De novo* DSAs są najczęściej skierowane przeciwko klasie 2 HLA, pojawiają się po pierwszym miesiącu po KTx, średnio 4-5 lat po KTx. Czynniki ryzyka rozwoju *de novo* DSA to retransplantacja, młody wiek biorcy, niezgodność HLA (zwłaszcza w DR i DQ) pomiędzy dawcą i biorcą, brak adherencji ze strony biorcy, niedostateczna immunosupresja, zapalenie (np. zakażenie wirusowe), przebyte odrzucanie T-komórkowe, graftektomia poprzedniego przeszczepu.

Wiązanie DSA z antygenami na komórkach śródbłonna alloprzeszczepu prowadzi do aktywacji układu dopełniacza na drodze klasycznej i powstania kompleksu atakującego błonę, uszkodzenia śródbłonna i rozwoju zapalenia.

Rozpoznanie ABMR oparte jest na ocenie wyniku biopsji nerki przeszczepionej na podstawie klasyfikacji Banff. Ostatnia klasyfikacja z Banff określa kryteria rozpoznania aktywnego, przewlekłego aktywnego i przewlekłego ABMR.

Próby leczenia aktywnego i przewlekłego aktywnego ABMR oparte są na oddziaływaniu na odpowiedź humoralną na antygeny alloprzeszczepu na różnych jej etapach poczynając od rozpoznania antygeny poprzez sygnał kostymulacji, oddziaływanie na limfocyty B, plazmocyty, układ dopełniacza, eliminację krążących DSA.

Nie opracowano dotychczas optymalnych metod leczenia ABMR. Brak rekomendacji związany jest z niedostępnością wyników randomizowanych badań klinicznych a także ich niepowodzeniem w wykazaniu skuteczności leczenia ABMR. Większość informacji na temat skuteczności leczenia ABMR oparta jest na prospektywnych lub retrospektywnych obserwacjach lub seriach przypadków.

W 2020 roku został opublikowany konsensus ekspertów Światowego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczący leczenia ABMR u biorców nerki. Dotychczas żadna terapia ABMR nie została zatwierdzona przez FDA lub EMA. Eksperti przedyskutowali różne terapie mające na celu hamowanie produkcji DSA, uszkodzenia nerki i zachowanie jej czynności ale ich rekomendacje oparte są tylko na opinii z powodu braku wyników badań randomizowanych. Większość autorów zaleca rozpoczęcie leczenia ABMR pulsami

glikokortykosteroidów, immunosupresja podstawowa powinna obejmować prednizon, takrolimus i mykofenolan mofetylu (MMF).

Aktywne ABMR związane z DSA sprzed transplantacji (zazwyczaj występuje we wczesnym okresie po KTx, pierwszy miesiąc) zaleca się leczyć zabiegami plazmaferezy PE (codziennie lub co drugi dzień 4-6 zabiegów) oraz dożylnymi immunoglobulinami w dawce 100 mg/kg m.c po każdym zabiegu plazmaferezy lub IVIG 2,0 g/kg m.c. po zakończeniu zabiegów plazmaferezy. Wlewy IVIG można powtarzać po 4 tygodniach (liczba wlewów nie jest określona, w piśmiennictwie opisuje się do 3-4). Taki sam schemat postępowania zaleca się w aktywnym ABMR związanym z *de novo* DSA. W przewlekłym aktywnym ABMR można rozważyć IVIG, nie są rekomendowane zabiegi plazmaferezy. Zabieg plazmaferezy usuwa DSA a także dopełniacz, po jednym zabiegu PE zredukowane jest o 80-85% stężenie C3 utrzymujące się ponad 48 godzin. IVIG neutralizują krążące przeciwciała, wywierają także efekt immunomodulacyjny, modyfikują komórkową i humoralną odpowiedź immunologiczną, hamują aktywność składowych dopełniacza C3b i C4b, hamują sekrecję i aktywność cytokin, hamują proliferację i aktywację limfocytów T i B, aktywację komórek śródbłonna, zwiększają apoptozę limfocytów B.

W przypadku nieskuteczności tego postępowania w aktywnym ABMR leczeniem drugiego rzutu może być rytuksymab (375 mg/m² zazwyczaj 1 lub 2 dawki), przeciwciało przeciwko cząsteczce CD20 obecnej na powierzchni limfocytów B (pre-B, dojrzałe B, nieobecny na plazmocytach). Liza limfocytów B odbywa się w mechanizmie ADCC-cytotoksyczności zależnej od przeciwciał, CDC-cytotoksyczności zależnej od dopełniacza, pobudzenia apoptozy limfocytów B. Spadek liczby limfocytów B obserwuje się po 1-3 dobach od podania leku, deplecja utrzymuje się przez 1-6 miesięcy. Wyniki pierwszego, wieloośrodkowego randomizowanego badania III fazy skuteczności rytuksymabu (RTX) w leczeniu ostrego ABMR opublikowali badacze francuscy. Pacjentom z potwierdzonym biopsją ostrym ABMR stosowano terapię pulsami GS, zabiegi plazmaferezy i wlewy immunoglobulin IVIG oraz w piątej dobie podawano jedną dawkę RTX 375 mg/m² (N=19) lub placebo (N=19). Złożony punkt końcowy obejmował utratę przeszczepu lub brak poprawy czynności nerki w 12 dobie. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Niepowodzenie leczenia w 12 dobie było porównywalne w obu grupach (RTX 52,6%, placebo- 57,9%, NS). W obu grupach obserwowano poprawę czynności nerki w ciągu 12 miesięcy obserwacji. Poprawa obrazu histopat w obu grupach dotyczyła zmian zapalnych po 6 miesiącach, natomiast progresję zmian przewlekłych po 12 miesiącach odnotowano tylko w grupie placebo. Spadek MFI dla DSA w 12 dobie był porównywalny w obu grupach, po 12 miesiącach obserwowano trend do niższego MFI w grupie leczonej RTX ale różnica nie była istotna statystycznie. Badanie wykazało, że dodanie jednej dawki RTX do PE, GS i IVIG w leczeniu ABMR nie poprawia odległych 12-miesięcznych wyników. Stosowane są także łączone terapie PE+ IVIG+ rytuksymab. Moresco i wsp. opublikowali wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania, w którym pacjentom z przewlekłą glomerulopatią przeszczepu (przewlekłe aktywne ABMR) i DSA (n=13) zastosowano 4 dawki IVIG (po 0,5 g/kg m.c.) i jedną dawkę RTX 375 mg/m², grupa kontrolna (n=12) otrzymywała placebo. Po 12 miesiącach obserwacji nie stwierdzono różnicy w czynności przeszczepu mierzonej spadkiem eGFR, wielkości białkomoczu, MFI dla dominującego DSA a także obrazu morfologicznego biopsji nerki ocenianego wg klasyfikacji Banff. Zdaniem autorów w przewlekłej glomerulopatii przeszczepu z obecnymi DSA terapia IVIG z RTX nie przynosi korzyści. Również Pinerio i wsp. nie wykazali skuteczności kombinowanej terapii PE (średnio 6 zabiegów) +IVIG (200 mg/kg po każdej PE) +RTX (2 dawki) przewlekłego aktywnego ABMR. W czasie 24 miesięcznej retrospektywnej obserwacji przeżycie przeszczepu było porównywalne z grupą nie leczoną, natomiast w grupie leczonej obserwowano większą częstość infekcji i hospitalizacji. W ostatnio opublikowanym randomizowanym badaniu RituxiCAN-C4

przeprowadzonym w 7 ośrodkach Wielkiej Brytanii autorzy nie wykazali skuteczności RTX w przewlekłym ABMR w porównaniu z optymalizacją immunosupresji.

Wydaje się, że bardziej skuteczny może być obinutuzumab, rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Obinutuzumab charakteryzuje się zwiększoną cytotoxicznością komórkową zależną od przeciwciał, w porównaniu do przeciwciał nie modyfikowanych metodami glikoinżynierii, w równoważnych dawkach. W chwili obecnej stosowany jest w badaniach klinicznych w odczulaniu.

Inną próbą terapii ABMR jest oddziaływanie na plazmocyty. Selektywny, odwracalny inhibitor proteazomu 26S bortezomib powoduje deplecję plazmocytów (bezpośrednie hamowanie wzrostu i pośrednie- apoptoza plazmocytów). Eskandary i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie BORTEJECT (*Bortezomib in Late AntibodyMediated Kidney Transplant Rejection Trial*) w którym zastosowano dwa cykle bortezomibu (każdy: 1.3 mg/m² iv w dniach 1, 4, 8, 11) w leczeniu przewlekłego ABMR (n=21) w porównaniu z placebo (n=23). Podczas 24-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono skuteczności bortezomibu w hamowaniu progresji eGFR, wielkości białkomoczu, poprawie obrazu morfologicznego i molekularnego biopsji nerki czy redukcji DSA. Natomiast obserwowano toksyczność leku ze strony przewodu pokarmowego i układu nerwowego. Nowy inhibitor nieodwracalny proteazomu carfilzomib, cechujący się mniejszą toksycznością znalazł zastosowanie w pierwszym badaniu odczulania chorych immunizowanych. Prawdopodobnie będzie również zastosowany w leczeniu ABMR.

Splenektomia może być traktowana jako terapia ratunkowa w leczeniu ostrego ABMR, usuwany jest narząd bogaty w plazmocyty.

Interleukina 6 (IL-6) jest prozapalną cytokiną uczestniczącą w powstawaniu, dojrzewaniu i aktywacji limfocytów T, B i plazmocytów, stąd wydaje się odgrywać rolę w produkcji DSA i rozwoju AMR. Autorzy amerykańscy opublikowali wyniki zastosowania tocilizumabu, monoklonalnego przeciwciała przeciwko receptorowi dla IL-6 u 36 biorców nerki z rozpoznaniem przewlekłym AMR (obecne DSA i obraz glomerulopatii przeszczepu w obrazie histopatologicznym). Pacjenci wcześniej nie odpowiedzieli na standardowe leczenie AMR obejmujące IVIG, rytuksymab i plazmaferezy. Tocilizumab był podawany we wlewie raz w miesiącu przez 6-25 miesięcy. Po dwóch latach obserwowano stabilizację czynności przeszczepu, poprawę obrazu morfologicznego bioptatu przeszczepu i redukcję DSA. Sześćoletnie przeżycie przeszczepu wynosiło 80% a pacjenta 91%. Stosowanie leku było bezpieczne. Monoklonalne przeciwciało przeciwko IL6, clazakizumab został zastosowany w leczeniu późnego ABMR w badaniu II fazy u biorców przeszczepu (n=10 grupa badana, n=10 grupa placebo). Wykazano istotną redukcję DSA, poprawę obrazu morfologicznego i molekularnego bioptatu nerki i spowolnienie spadku eGFR w czasie 12 miesięcznej obserwacji. Zakażenia obserwowano u 25% biorców i u 10% uchyłkowość przewodu pokarmowego. Obecnie toczy się randomizowane badanie kliniczne III fazy IMAGINE z udziałem 350 pacjentów skuteczności clazakizumabu w leczeniu przewlekłego aktywnego ABMR u biorców nerki.

Ekulizumab jest monoklonalnym przeciwciałem anti-C5, zapobiega powstaniu kompleksu atakującego błonę i w tym mechanizmie zapobiega uszkodzeniu komórek zależnemu od dopełniacza. Z danych literaturowych opisu serii przypadków wynika, że ekulizumab może być skuteczny we wczesnym aktywnym ABMR, natomiast nieskuteczny w przewlekłym aktywnym ABMR gdyż najczęstszy fenotyp późnego ABMR przebiega z *de novo* DSA, zazwyczaj klasy II, nie wiążących dopełniacza, w subklasach IgG2 lub IgG4, może rozwijać się bez aktywacji dopełniacza. W pilotażowym randomizowanym badaniu

Kulkarni i wsp. obserwowali 15 biorców neki z przewlekłym aktywnym ABMR, 5 spośród nich otrzymywało przez 6 miesięcy ekulizumab, pozostałych 10 było grupą kontrolną. Po 12 miesiącach pacjenci leczeni prezentowali lepszą czynność nerki, natomiast ekulizumab nie wpływał na ekspresję transkryptów uszkodzenia śródbłonna w biopsjach przeszczepu. Zdaniem autorów ekulizumab może wpływać na stabilizację czynności przeszczepu ale konieczne są dalsze badania. W transplantologii podejmuje się również próby hamowania układu dopełniacza na wcześniejszym etapie aktywacji kaskady stosując inhibitor C1 esterazy. Montgomery i wsp. zastosowali inhibitor C1 esterazy w pilotażowym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu w terapii aktywnego ABMR. Lek otrzymało 9 biorców a 9 placebo. Wszyscy otrzymali standardową terapię ABMR w postaci PE i IVIG. Grupa otrzymująca C1 INH wykazała trend w kierunku stopniowej poprawy funkcji przeszczepu w ciągu 6 miesięcy, w kontrolnych biopsjach żaden pacjent z grupy leczonej nie rozwinął glomerulopatii przeszczepu a w grupie placebo- 3 biorców. Eskandary i wsp. opublikowali wyniki badania 1 fazy z zastosowaniem monoklonalnego przeciwciała anti-C1s (BIVV009) u 10 biorców z aktywnym późnym ABMR, z obecnością DSA. Biorcy otrzymali 4 dawki leku w odstępach 4-tygodniowych. Po 7 tygodniach obserwacji od zakończenia terapii nie stwierdzono redukcji DSA, zmniejszenia zapalenia mikrokrążenia ani poprawy czynności nerki.

Co raz większe zainteresowanie w zapobieganiu i leczeniu procesu odrzucania budzi hamowanie szlaku kostymulacji. Belatacept bezpośrednio moduluje funkcję limfocytów B na poziomie interakcji limfocytów B i limfocytów T_{fh} (folikularne CD4). Aktywacja, różnicowanie i produkcja limfocytów B zależna jest od limfocytu T CD4 (subpopulacja limfocytów folikularnych czyli grudkowych), które kooperują z limfocytami B w centrach rozmnażania. W prospektywnym pilotażowym badaniu BELACOR belatacept zastosowano u 49 biorców umiarkowanego ryzyka immunologicznego (MFI 500-3000). Dobrana grupa historyczna leczona była inhibitorem kalcyneuryny. Po roku żaden pacjent nie rozwinął ABMR, natomiast częstość odrzucania T komórkowego była wyższa niż w grupie kontrolnej (25,4% vs 5,64%). W grupie badanej obserwowano częściej całkowity zanik DSA klasy II (81% vs 42%). Autorzy uważają, że belatacept może być korzystną opcją terapeutyczną dla biorców z preformowanymi DSA, ponieważ nie zwiększa ryzyka ABMR. Konwersję z takrolimusu na belatacept przeprowadził Kumar i wsp. u 19 biorców nerki z przewlekłym aktywnym ABMR, rozpoznanym średnio 44 miesiące po KTx. W ciągu 29 miesięcy obserwacji po konwersji w porównaniu dobraną grupą kontrolną stwierdzono poprawę eGFR, zahamowanie zapalenia mikrokrążenia w kontrolnej biopsji, analiza ekspresji genów w tkance nerkowej wykazała poprawę wskaźników ABMR. Autorzy podkreślają, że konwersja na belatacept związana była ze stabilizacją funkcji przeszczepu.

Obiecującym lekiem blokującym sygnał kostymulacji jest przeciwciało anti-CD40, iscalimab. Metodą inżynierii genetycznej do cząsteczki CFZ533 wprowadzono mutację N297A (pozbawienie N glikozylacji w regionie zawiasowym) powodującą niezdolność wiązania przeciwciała z receptorem Fcγ₂, co uniemożliwia cytotoksyczność zależną od przeciwciała (ADCC) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (CDC). Iscalimab hamuje szlak kostymulacji i aktywację komórek CD40+, w tym limfocytów B, hamuje zależną od limfocytów T aktywację limfocytów B, hamuje powstawanie ośrodków rozmnażania w narządach limfatycznych, proliferację limfocytów B, powstawanie komórek B pamięci. Hamuje produkcję DSA i autoprzeciwciała. Po obiecujących wynikach badań I fazy u ludzi zaplanowano duże randomizowane badanie II fazy CIRRUS1 (*Study of Efficacy, Safety, Tolerability, Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) of an Anti-CD40 Monoclonal Antibody, CFZ533, in Kidney Transplant Recipients ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03663335 , II b*). Terapię iscalimabem porównywano ze standardowym schematem GS+MMF+Takrolimus. Zaplanowano włączenie 681 biorców Na początku

września firma Novartis ogłosiła przerwanie badania, ponieważ analiza dotychczasowych wyników wykazała, że iskalimab jest mniej skuteczny niż standardowa terapia. Trwają obecnie pogłębione analizy tego badania. Podobne badanie nadal toczy się u biorców wątroby.

Nową opcją terapeutyczną jest IgG endopeptydaza, enzym otrzymany ze *Streptococcus pyogenes*, rozcinający ludzką IgG na fragmenty F(ab') i Fc i w tym mechanizmie hamujący cytotoxycychność zależną od dopełniacza oraz cytotoxycychność zależną od przeciwciał. Wyniki badania 1-2 fazy przeprowadzonego w USA i Szwecji zastosowania IgG endopeptydazy w odczulaniu potencjalnych biorców przeszczepu nerki zostały opublikowane w NEJM przez Jordana i wsp. U 25 wysokoimmunizowanych chorych podano IgG endopeptydazę bezpośrednio przed transplantacją, w ciągu 6 godzin od podania obserwowano zaniknięcie przeciwciał anti-HLA na okres 1-2 tygodni. ABMR rozwinęło się u 10/25 biorców w ciągu 2 tygodni-5 miesięcy po transplantacji, we wszystkich przypadkach opisano odpowiedź na leczenie. Toczy się badania kliniczne z zastosowaniem IgG endopeptydazy w leczeniu aktywnego ABMR.

Przewlekłe aBMR nie cechuje się aktywnością immunologiczną i dlatego nie zaleca się intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego, jedynie leczenie zachowawcze nefroprotektoryjne. Reasumując poza stosowaniem we wczesnym aktywnym ABMR PE i IVIG, które stały się standardowym postępowaniem nie mamy skutecznych metod zapobiegania i leczenia ABMR. Żadna przedstawiona terapia nie ma rejestracji do leczenia ABMR u biorców przeszczepu.

Ponieważ nie mamy skutecznych metod leczenia aktywnego i przewlekłego aktywnego ABMR bardzo duży nacisk jest kładziony na zapobieganie tym procesom, w zasadzie już od dnia transplantacji:

1. Unikanie transplantacji u pacjentów z DSA.
2. Wskazany jest jak najlepszy dobór dawca/biorca w klasie II HLA.
3. Optymalna immunosupresja obejmująca takrolimus, MMF i GS, ekspozycja na takrolimus w pierwszym roku po KTx > 5-7 ng/ml. Wskazana zmienność wewnątrzsobnicza takrolimusu <40% i czas <40% poza granicami poziomu terapeutycznego.
4. Alternatywny lek- belatacept
5. Kontrola przestrzegania przez pacjentów zaleceń przyjmowania leków immunosupresyjnych i wczesna interwencja, edukacja biorców.
6. Diagnostyka i leczenie subklinicznego odrzucania TCMR i ABMR.
7. Unikanie minimalizacji immunosupresji u pacjentów z ryzykiem *de novo* DSA.
8. W razie konieczności minimalizacji immunosupresji- monitorowanie DSA.
9. ABMR zależne od *de novo* DSA powinno być zdiagnozowane wcześniej, przed wystąpieniem dysfunkcji przeszczepu nerki- biopsja protokolarna, monitorowanie DSA- biopsja w przypadku rozwoju dnDSA.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE Z NIESTOSOWANIEM LUB ODSZTAWIENIEM GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

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

Ograniczenie stosowania glikokortykosteroidów

W wytycznych KDIGO 2009 zaleca się, aby GS odstawiać we wczesnym okresie po zabiegu przeszczepienia nerki (do 7 doby). W użyciu są dwa protokoły: całkowite unikanie steroidów (*steroid avoidance*) lub bardzo krótkie ich podawanie, nie dłużej jednak niż do 7 doby (*steroid „induction”*). W tych protokołach rekomenduje się leczenie indukcyjne z zastosowaniem przeciwciał mono- lub poliklonalnych. Uważa się, że krótkie do 7 doby stosowanie GS jest korzystniejsze niż ich niepodawanie. GS we wczesnym okresie okołoperacyjnym zapobiegają aktywacji komórek prezentujących antygen APC i limfocytów T, zmniejszają odczyn niedokrwienno-reperfuzyjny, zabezpieczają osiągnięcie stężeń terapeutycznych leków immunosupresyjnych a przy indukcji surowicą antytymocytarną zapobiegają odczynom związanym z uwalnianiem cytokin. Wczesne odstawianie GS wydaje się bezpieczniejsze niż późne (po 3 miesiącach) gdyż GS mogą hamować zjawisko powstawania tolerancji immunologicznej na przeszczep poprzez hamowanie sygnału apoptotycznego z limfocytów T. Uważa się również, że odstawienie GS może zwiększać ryzyko wystąpienia odrzucania, gdyż GS zwiększają ekspresję receptorów na limfocytach, jednocześnie zmniejszając ekspresję i uwalnianie wielu cytokin prozapalnych. Podawanie GS przez długi okres, a następnie ich odstawienie, powoduje zwiększone uwalnianie cytokin, co może doprowadzać do aktywacji limfocytów T i procesu ostrego odrzucania. Wydaje się jednak, że odstawienie steroidów (*steroid withdrawal*) u chorych niskiego ryzyka immunologicznego, u których nie stwierdzano procesu ostrego odrzucania, może być również korzystne po upływie 1 do 6 miesięcy od wykonania transplantacji nerki lub nawet później (powyżej 12 miesiąca), zwłaszcza u chorych otrzymujących takrolimus. W przypadku odstawiania GS w pierwszych 3 miesiącach od zabiegu transplantacji zalecane jest stosowanie indukcji z zastosowaniem przeciwciał mono- lub poliklonalnych. Przy odstawianiu GS po upływie 3 miesięcy od zabiegu transplantacji indukcja przeciwciałami nie jest konieczna. W większości badań randomizowanych i nierandomizowanych odstawienie GS związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia procesu ostrego odrzucania, co nie zawsze przekłada się na gorsze przeżycie przeszczepu. Zawsze należy rozważyć korzyści płynące z eliminacji działań niepożądanych GS, a zwłaszcza poprawy profilu sercowo-naczyniowego i zmniejszenia częstości występowania PTDM. **Należy pamiętać, że u biorców nerki po odstawieniu GS zmienia się ekspozycja na TAC, opisywane są wyższe poziomy TAC w surowicy, dlatego dla osiągnięcia takiego samego poziomu TAC co przy stosowaniu GS należy zredukować dawkę leku. Podkreśla się także u chorych bez GS tendencję do hiperpotasemii oraz leukopenii, która prowadzi do redukcji dawek MMF.**

Opublikowana w 2012 (NDT) przez Pascuala metaanaliza 9 randomizowanych badań klinicznych (N=1934) niestosowania lub wczesnego (w ciągu 2 tygodni po KTx) odstawiania GS u biorców przeszczepu nerki leczonych inhibitorem kalcyneuryny (CsA lub TAC), MMF i otrzymujących indukcję thymoglobuliną lub anti-IL2. Częstość zgonów i utraty przeszczepu była porównywalna z grupą kontrolą i nie obserwowano różnicy pomiędzy leczonymi CsA a TAC. Częstość występowania procesu ostrego odrzucania była wyższa w grupie leczonej CsA (RR=1,59), natomiast dla leczonych TAC nie obserwowano istotnego wzrostu częstości AR (RR=1,06). W grupie nieleczonej GS stwierdzono mniejszą

częstość występowania cukrzycy potransplantacyjnej (PTDM), istotność statystyczną uzyskano tylko w podgrupie leczonej CsA (RR=0,54), nie w podgrupie TAC (RR=0,75). Stężenie kreatyniny, jej klirens, stężenie cholesterolu i trójglicerydów były porównywalne dla leczonych i nieleczonych GS. Zdaniem autorów niestosowanie lub wczesne odstawianie GS (w ciągu 2 tygodni po KTx) z zastosowaniem indukcji i CNI jest bezpieczne u biorców nerki ale wymierne korzyści są niejednoznaczne. Autorzy podkreślają, że żadne RCT nie miało dłuższego czasu obserwacji niż 5 lat a negatywny efekt niepodawania GS może być późny. Ukazała się jedna obserwacja 10-letnia (CJASN 2012) badania opublikowanego przez Matas i wsp. w 2004 roku w Ann Surg. Badaniem objęto 1241 biorców, w tym 791 od żywego dawcy, pacjenci otrzymywali indukcję thymoglobuliną przez 5 dni, GS przez pierwsze 5 dni a podstawowy schemat immunosupresji obejmował CNI+ MMF lub SIR. Średni czas obserwacji dla LD wyniósł 63 miesiące a dla DD 36 miesięcy. 10-letnie przeżycie pacjenta LD wynosiło 71% a DD 62%, przeżycie przeszczepu LD -61% a DD-51% i było porównywalne z 10-letnim przeżyciem pacjentów zarejestrowanych w USRDS. 10-letnia częstość procesu ostrego odrzucania wynosiła 25% dla DD i 31% dla LD, 10-letnia częstość IF/TA wynosiła 39% dla DD i 47% dla LD. Wśród biorców bez cukrzycy częstość występowania NODAT była istotnie niższa w porównaniu z historyczną kohortą leczoną GS. Również częstość występowania zaćmy, CMV, martwicy tkanek były niższe. Wniosek autorów: Przeżycie 10-letnie pacjentów i przeszczepów w schemacie z szybkim odstawianiem GS (po 5 dniach) jest akceptowalne i porównywalne z populacją USRDS. Ponad 80% biorców pozostawało w czasie obserwacji bez GS ze stabilną czynnością nerki przeszczepionej. Schemat bez GS istotnie redukuje występowanie działań niepożądanych typowych dla GS. W 2013 roku (*Clinical Transplant 2013*) ukazała się kolejna metaanaliza 15 badań randomizowanych obejmujących 3250 biorców nerki, u których GS odstawiono w ciągu pierwszych 7 dni po transplantacji. W porównaniu z pacjentami leczonymi GS stwierdzono istotnie większą częstość występowania procesu ostrego odrzucania przeszczepu nerki (RR=1,46, p=0,04), w subanalizie porównującej CsA z TAC wykazano, że ostre odrzucanie występowało częściej jedynie w grupie leczonej CsA. Częstość występowania procesu ostrego odrzucania była wyższa w grupie bez GS w porównaniu z grupą z GS w sytuacji stosowania indukcji w obu grupach, natomiast częstość ta była porównywalna jeżeli indukcję stosowano tylko w grupie bez GS albo nie stosowano w żadnej grupie, co sugeruje, że indukcja zmniejsza ryzyko wystąpienia procesu odrzucania u chorych z wczesnym odstawieniem GS. W przypadkach, kiedy GS odstawiano w ciągu pierwszych 3 dni po transplantacji obserwowano istotnie większą częstość występowania opóźnionej funkcji przeszczepu (DGF). W grupie z odstawieniem GS raportowano mniejszą częstość rozwoju PTDM i niższe stężenia cholesterolu. G.Opelz (*Am J Transplant 2013*) na podstawie danych z rejestru CTS (n=41 953) przeanalizował związek pomiędzy dawką GS a zgonem pacjenta z czynnym przeszczepem w okresie 2-5 lat po transplantacji nerki, wykonanej w latach 1995-2010. Wyższa dawka GS po roku od transplantacji była istotnie związana ze zwiększoną śmiertelnością ogólną oraz zgonami z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i infekcji (ale nie rozwojem nowotworów) w okresie 2-5 lat po przeszczepieniu. Związek ten pozostawał istotny także dla biorców z optymalną czynnością nerki (P kreat <130 µmol/L), u których nigdy nie obserwowano procesu odrzucania i którzy prawdopodobnie mogliby wcale nie otrzymywać GS. W ośrodkach, w których odstawiano GS w ciągu drugiego roku po transplantacji obserwowano mniejszą częstość zgonów z czynnym przeszczepem z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i infekcji. Suszynski i wsp. (*Am J Transplant 2013*) przedstawił 10-letnie wyniki prospektywnego randomizowanego badania u 440 biorców nerki porównując trzy schematy podtrzymującej immunosupresji, w których odstawiono GS po 5 dniach od transplantacji, wszyscy pacjenci otrzymali indukcję thymoglobuliną. Po 10 latach

przeżycie pacjentów i przeszczepów otrzymujących CsA/MMF lub niski SIR/wysoki TAC albo wysoki SIR/niski TAC było porównywalne pomiędzy grupami. Również częstość występowania ostrego i przewlekłego odrzucania była porównywalna. Biorcy leczeni skojarzeniem TAC z SIR częściej prezentowali PTDM i niedokrwistość w porównaniu z grupą CsA/MMF. W 2015 roku Pirsch i wsp. opublikowali 5-letnie wyniki randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą oceniającego występowanie PTDM w grupie wczesnego odstawienia GS (do 7 doby, CSWD) w porównaniu z utrzymaniem GS (CCS) u biorców nerki leczonych TAC+MMF. Po 5 latach częstość PTDM wymagającego leczenia była w obu grupach porównywalna (CSWD 22,5% vs. CCS 21,5%). W wieloczynnikowej analizie tylko wiek biorcy był czynnikiem ryzyka rozwoju PTDM. Autorzy podkreślają, że wczesne odstawienie GS ma ograniczony wpływ na redukcję częstości występowania PTDM w porównaniu ze stosowaniem 5 mg prednisonu od 6 miesiąca do 5 lat po transplantacji.

Mourad i wsp. opublikowali w *Transplantation* (2017) wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania ADVANCE oceniającego wpływ dwóch strategii minimalizacji GS u *de novo* biorców nerki leczonych takrolimusem MR i MMF na rozwój cukrzycy potransplantacyjnej. Wszyscy biorcy otrzymywali indukcyjną bazyliksymabem, randomizacja dotyczyła podawania GS, w ramieniu 1 (n=528) stosowano jeden śródoperacyjny bolus iv GS (0-1000 mg, w zależności od polityki ośrodka), a następnie obniżaną dawkę GS, które odstawiano 10 dnia po KTx. W ramieniu 2 (n=553) pacjenci otrzymywali jedynie bolus GS śródoperacyjnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania PTDM wg kryteriów *American Diabetes Association* (2010) do 24 tygodnia po transplantacji. PTDM obserwowano z porównywalną częstością w obu ramionach (17,4% vs 16,6%; P = 0,579). Przeżycie pacjentów, przeszczepu, czynność nerki były porównywalne pomiędzy ramieniem 1 i 2. Natomiast częstość procesu ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją i procesu odrzucania były istotnie wyższe w ramieniu 2 w porównaniu z 1 (13,6% vs 8,7%, P = 0,006 oraz 25,9% vs 18,2%, P = 0,001, odpowiednio). Zdaniem Autorów TAC MR z MMF i bazyliksymabem oraz minimalizacją GS zapewnia niską częstość PTDM w ciągu 24 tygodni leczenia po KTx. Mniejszą częstość odrzucania obserwuje się u biorców otrzymujących GS do 10 dnia po KTx. Lancet w 2016 roku opublikował wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania Harmony, w którym oceniano zastosowanie różnych schematów indukcji w szybkim odstawianiu GS u chorych niskiego ryzyka immunologicznego (nieobecne DSA, PRA<30%). Biorców nerki randomizowano do trzech ramion: A- bazyliksymab, niska dawka TAC, MMF i utrzymanie GS, ramię B- jak A i szybkie odstawienie GS w 8 dniu i ramię C- szybkie odstawienie GS z indukcyjną rATG. W okresie 2008-2013 zrandomizowano 615 biorców nerki odpowiednio w ramionach: A (206), B (189) i C (192). Częstość procesu odrzucania była porównywalna pomiędzy grupami, rATG nie zredukowała jej w porównaniu z ramieniem A i B (11,2%, 10,6% i 9,9% odpowiednio ramię A, B, C). Szybkie odstawienie GS było związane z niższą częstością PTDM w porównaniu z grupą kontrolną (A-39%, B-24%, C-23%). Roczne przeżycie pacjenta i przeszczepu było porównywalne pomiędzy grupami. rATG nie wykazało większej skuteczności niż bazyliksymab w zapobieganiu procesowi ostrego odrzucania po szybkim odstawieniu GS. Szybkie odstawienie GS z zastosowaniem indukcji okazało się bezpieczne i zmniejszyło częstość PTDM. Aref i wsp. w 2021 roku w *WJT* opublikował metaanalizę 39 randomizowanych badań z niestosowaniem, wczesnym lub późnym odstawianiem GS. Autorzy stwierdzili dużą heterogenność badanych populacji pod względem wieku, rasy, ryzyka immunologicznego. Autorzy potwierdzili, że schematy wolne od GS zapewniają porównywalne przeżycie pacjenta i przeszczepu z mniejszą liczbą współchorobowości spowodowanej m.i. toksycznym działaniem GS.

Podsumowując, chociaż od 3 dekad stosowane są protokoły z odstawianiem lub niestosowaniem GS nadal nie jest jasne, czy korzyści z odstawienia GS przewyższają ryzyko procesu ostrego odrzucania a przede wszystkim rozwoju zmian przewlekłych. Sugeruje się, że odstawienie GS może powodować subkliniczny proces zapalny, który prowadzi do włóknienia śródmiąższowego i zaniku cewek (IF/TA) a w odległej obserwacji ujawni się jako przewlekła dysfunkcja przeszczepu. Nadal nie ma jasności, czy immunosupresja bez GS jest korzystniejsza od przewlekłego stosowania dawki 5 mg prednizonu. Wydaje się, że należy schematy bez GS ograniczać do wybranych grup chorych z uwzględnieniem bilansu zagrożeń i korzyści. Autorzy opracowania są zwolennikami przewlekłego stosowania GS w dawce nie przekraczającej 5 mg prednizonu u dorosłych biorców nerki.

Niewiele jest doniesień literaturowych o rozwoju ABMR u biorców bez GS w porównaniu z otrzymującymi GS, część z nich nie wykazuje zwiększonej częstości występowania DSA, natomiast w przypadku rozpoznania ABMR wskazane jest ponowne włączenie GS. Pacjenci wysokiego ryzyka immunologicznego nie są kandydatami do odstawiania GS.

Leczenie bez stosowania steroidów (*steroid avoidance protocol*). Indukcja bazyliksymab lub globulina anti-T + inhibitor kalcyneuryny + MMF/MPS bez GS. Większe doświadczenie uzyskano ze stosowaniem Takrolimusu, jakkolwiek podawano również CsA.

Stosowane są także schematy z inhibitorami mTOR zamiast MPA: indukcja + inhibitor kalcyneuryny + SIR/EVERL.

Schemat leczenia z „indukcją” steroidami do 7 doby (*steroid „induction”*). Indukcja przeciwciałami jak wyżej: bazyliksymab lub globulina anti-T + inhibitor kalcyneuryny (wskazany TAC) + MMF/MPS + Solumedrol przynajmniej w jednej dawce (250–1000 mg iv), zazwyczaj jeszcze 1–5 dawek glikokortykosteroidów iv lub doustnie do 7 dnia po transplantacji. Zamiast MMF/MPS można zastosować SIR/EVERL.

Schemat leczenia z szybkim odstawianiem steroidów – do 3 miesiąca (*early steroid withdrawal protocol*). Indukcja przeciwciałami jak wyżej Bazyliksymab lub globulina anti-T + inhibitor kalcyneuryny (wskazany TAC) + MMF/MPS + steroidy jak w schemacie z pełną dawką takrolimusu. Zaleca się obniżanie dawki o 2,5 mg/ dwa tygodnie do ich całkowitego odstawienia. Zamiast MMF/MPS można zastosować SIR/EVERL.

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

Wskazania. U chorych nie uczulonych (PRA sporadycznie do 10%), bez lub najwyżej z jednym steroidowrażliwym epizodem ostrego odrzucania we wczesnym okresie po transplantacji, ze stabilną czynnością przeszczepu, dobrze tolerujący CNI i MPA. CsA, C₀ przed upływem roku po odstawieniu GS w granicach 180–200 ng/ml lub C₂ CsA około 800 ng/ml, C₀ takrolimusu 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 CNI we krwi tj. jeśli różnice stężeń w kolejnych oznaczeniach przekraczają 20% przy tej samej dawce inhibitora kalcyneuryny, w czasie ciąży, u chorych którzy przeżyli więcej niż jeden epizod ostrego odrzucania, wysokoimmunizowanych. Jeśli występują wskazania do odstawienia GS rozważyć całościową zmianę protokołu immunosupresji np. wymienić Azatioprynę

na MMF/MPS lub CsA na Takrolimus/Takrolimus MR, można także zastosować CsA/TAC + SIR/EVERL

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

ZAMIANA (KONWERSJA) STOSOWANYCH LEKÓW

Zasady konwersji Azatiopryna – MMF/MPS

Wskazania:

- Nawracające epizody ostrego odrzucania pomimo adekwatnego leczenia CNI + GS u pacjentów z dobrą tolerancją azatiopryny.
- Przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał
- Konieczność zmniejszenia dawek CNI.

Sposób konwersji:

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

Zasady konwersji MMF/MPS – Azatiopryna

Wskazania:

- Objawy niepożądane lub toksyczne: W przypadku pojawienia się leukopenii nie należy zamieniać leku, natomiast trzeba zmniejszyć dawkę MMF/MPS.
- Wystąpienie biegunek wymaga rewizji diety: na próbę wykluczyć mleko, zmienić wodę mineralną na inną nie gazowaną, nie zawierającą magnezu, spróbować diety bezglutenowej. Stosować leczenie objawowe.
- Planowana ciąża.

Sposób wykonania:

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

Zasady konwersji MMF – MPS lub MPS – MMF

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

Zasady konwersji Takrolimus – Takrolimus MR

Zmiana dokonywana jest w stosunku 1:1, należy wykonywać wcześniej po konwersji oznaczenia takrolimusu MR aż do osiągnięcia docelowego poziomu leku we krwi. Zazwyczaj pacjenci wymagają 1-3 dostosowań dawki.

Takrolimus MR cechuje się poprawianą farmakokinetyką osiągając niższe stężenia maksymalne w ciągu doby. W badaniach farmakokinetycznych opisywana jest mniejsza o 25% ekspozycja na TAC MR w porównaniu z TAC stąd u dużej części pacjentów stwierdza się niższe poziomy C_0 i AUC i wynikającą z tego konieczność podwyższenia dawki o 10%-25%.

Zasady konwersji Takrolimus/Takrolimus MR – LCPT

Całkowitą dawkę dobową takrolimusu należy przeliczyć w stosunku 1 : 0,7 (mg:mg), zazwyczaj dawka podtrzymująca Envarsusu jest o około 30% mniejsza niż dawka takrolimusu. Envarsus zaleca się przyjmować rano. Należy oznaczyć minimalne stężenia takrolimusu przed zmianą leczenia i w ciągu dwóch tygodni po zmianie. Należy modyfikować dawkę do momentu uzyskania podobnej jak przed zamianą ekspozycji na lek.

Zasady konwersji Cyklosporyna – Takrolimus/Takrolimus MR /LCPT

Wskazania:

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

Sposób wykonania:

Odstawić CsA, odczekać 12–24 godziny, wdrożyć leczenie Takrolimusem lub Takrolimusem MR wg zasad jak wyżej tj 0,1 mg/kg m.c. dwa razy na dobę Takrolimusu lub 0,2 mg/kg m.c. raz na dobę Takrolimusu MR, LCPT 0,17 mg/kg m.c. raz na dobę a następnie utrzymywać terapeutyczne poziomy we krwi.

Zasady konwersji Takrolimus/Takrolimus MR/LCPT – Cyklosporyna A

Wskazania:

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

Sposób wykonania:

Odstawić Takrolimus, odczekać 12 godzin. Odstawić Takrolimus MR/ LCPT, odczekać 24 godziny. Wdrożyć leczenie Cyklosporyną w dawce 3 mg/kg m.c. dwa razy dziennie, po trzech dniach sprawdzić poziom CSA w krwi i dostosować dawki wg wskazań ogólnych.

LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH KLINICZNYCH

Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM)

Cukrzyca jest czynnikiem ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, zgonu z tych przyczyn, zakażeń bakteryjnych i śmiertelności z powodu zakażeń a także procesu odrzucania przeszczepu. Do leków diabetogennych należą GS, inhibitory kalcyneuryny, inhibitory mTOR. Azatiopryna, MPA i belatacept nie wpływają na metabolizm glukozy, ten ostatni prawdopodobnie ma działanie ochronne. ATG nie wpływa na kontrolę glikemii, natomiast na temat bazyliksymabu nie ma dostarczających dowodów, że jest diabetogeny. W opublikowanych w 2014 roku zaleceniach (Sharif i wsp) *Proceedings from*

an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions autorzy przedstawiają rekomendacje dotyczące cukrzycy potransplantacyjnej. Proponują powrót do poprzedniej nazwy PTDM zamiast NODAT (*new onset diabetes after transplantation*) ponieważ większość biorców nie ma dokładnej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej przed KTx. Należy wykluczyć przemijającą potransplantacyjną hiperglikemię z rozpoznania PTDM (pierwsze 4-6 tygodni po KTx). Stres operacyjny, duże dawki GS (zależna od dawki insulinooporność i zwiększona glukoneogeneza w wątrobie), duże dawki inhibitorów kalcyneuryny (zmniejszona sekrecja insuliny- bezpośredni wpływ na komórki β) powodują we wczesnym okresie po operacji hiperglikemię (zwłaszcza wieczorną). Rozpoznawać PTDM należy u biorców ze stabilną czynnością nerki, podtrzymującą immunosupresją, bez infekcji, lub procesu odrzucania. W celu rozpoznania PTDM należy wykonać test OGT (*Oral Glucose Tolerance Tests*), glikemia poposiłkowa i HbA1c są badaniami pomocniczymi. Częstość PTDM u biorców nerki wynosi od 4% do 25% w zależności od badanych populacji. Wskazana jest identyfikacja pacjentów z czynnikami ryzyka PTDM. W doborze schematu leczenia immunosupresyjnego należy kierować się uzyskaniem jak najlepszego przeżycia pacjenta i przeszczepu, bez względu na ryzyko rozwoju PTDM, czy już istnienie cukrzycy. Niestosowanie GS lub wczesne odstawianie nie dostarcza jednoznacznie korzystnych wyników. W badaniu DIRECT opublikowanym przez F.Vincenti w 2007 roku częstość występowania PTDM była niższa u biorców nerki leczonych CsA w porównaniu z takrolimusem (26.0% vs 33.6%, $p = 0.046$) w ciągu 6 miesięcy obserwacji po KTx. W ostatniej dekadzie dawkowanie TAC w schematach immunosupresji jest niższe. Niewiele jest badań porównujących częstość PTDM po konwersji z TAC na CsA. W 2018 w *Am J Transplant* Wissing i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania oceniającego remisję PTDM po konwersji z TAC do CsA. W grupie CsA było 41 biorców (czas trwania PDM 23 miesiące), pozostałych 39 (czas trwania PTDM 16 miesięcy) przez 12 miesięcy otrzymywało nadal TAC. Po 12 miesiącach w grupie CsA 14 biorców było bez PTDM a w grupie TAC tylko 4 ($p=0.01$). W grupie CsA 39% zaprzestało stosowania leków hipoglikemizujących a w grupie TAC jedynie 13%. Po 12 miesiącach biorcy leczeni CsA mieli istotnie niższe poziomy HbA1c ($6.0 \pm 0.9\%$ vs $7.1 \pm 1.7\%$; $P = .002$). Z badania wynika, że konwersja do CsA u części chorych poprawia metabolizm glukozy i może prowadzić do ustąpienia PTDM. Zwraca uwagę w przedstawionym badaniu mała liczebność grup i stosowane już nieaktualne kryteria ADA z 2005 roku. Sommer i wsp. przeprowadzili *post hoc* analizę dwóch randomizowanych badań klinicznych (ZEUS i HERAKLES) konwersji z CsA do ewerolimusu, w której nie stwierdzili różnic w częstości występowania PTDM, jej ciężkości przebiegu czy progresji już istniejącej cukrzycy. Analiza Cochrane opublikowana w 2016 roku stosowania prednizolonu u biorców nerki wykazała mniejsze ryzyko rozwoju PTDM u osób z odstawieniem GS w porównaniu z tymi, którym utrzymano leczenie ($RR = 0.77$), bez wpływu na 5-letnie przeżycie pacjenta i przeszczepu ale zwiększoną częstością procesu odrzucania w grupie bez GS. Terrec i wsp. w retrospektywnym badaniu 103 biorców, u których wykonano konwersję z takrolimusu na belatacept co najmniej po 6 miesiącach po KTx stwierdzili poprawę parametrów glikemii i poprawę funkcji przeszczepu w ciągu 6 miesięcy po transplantacji. Największą metaanalizę wpływu leków immunosupresyjnych na rozwój PTDM u biorców narządów unaczynionych opublikował Koth. i wsp. w 2021 roku. Uwzględniono 206 badań obejmujących 75595 biorców otrzymujących takrolimus, 51242- Cyklosporynę 3020- Syrolimus. Ryzyko rozwoju PTDM było wyższe dla takrolimusu ($OR = 1.4$ 95%CI: 1.0–2.0) i syrolimusu ($OR = 1.8$; 95%CI: 1.5–2.2) niż dla cyklosporyny. Częstość PTDM po roku od Tx wynosiła 12.3%, w tym dla CsA- 9.9%, dla takrolimusu -14.9%, a dla syrolimusu - 9.5%. Częstość PTDM po 2-3 latach wynosiła 18.1%, dla CsA -15.3%, dla takrolimusu- 20.7% a dla syrolimusu- 20.8%. Częstość występowania PTDM w czasie 5-10 lat po Tx wynosiła 12.6% dla CsA, 19.9% dla takrolimusu i 19.2% dla syrolimusu. Częstość

występowania PTDM po 2-3 latach po Tx wynosiła 17% dla KTx, 19% dla LTx i 22% dla HTx. Czynniki ryzyka PTDM były wiek, BMI, zakażenie HCV, rasa (Afroamerykanie). Takrolimus miał działanie diabetogenne silniejsze w ciągu 2-3 lat po transplantacji, natomiast diabetogenność syrolimusu utrzymywała się w ciągu 5-10 lat od transplantacji. W opublikowanym w 2021 roku stanowisku Hecking i wsp. podkreślają, że immunosupresja powinna przede wszystkim zapewniać dobrą czynność przeszczepionego narządu bez względu na ryzyko PTDM. Zgodnie z rekomendacjami KDIGO 2009 takim lekiem jest takrolimus. Wiadomym jest, że dobrze funkcjonująca nerka przeszczepiona zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Autorzy podkreślają także nowe możliwości leczenia cukrzycy inhibitorami SGLT2 lub agonistą GLP1-R. Niskie dawki GS, zmniejszona ekspozycja na takrolimus, konwersja na belatacept mogą być opcją terapeutyczną w PTDM ale rośnie ryzyko procesu ostrego odrzucania.

Nawrót kłębuszkowego zapalenia nerek lub glomerulopatia „de novo”

Opublikowane daneUSRDS obejmujące lata 1990-2003, w których analizowano wpływ leczenia immunosupresyjnego na utratę przeszczepu wykazały, że żaden ze stosowanych leków: cyklosporyna, takrolimus, prednizon, mykofenolan mofetylu, azatiopryna, syrolimus nie wpływa na ryzyko utraty przeszczepu z powodu rozwoju glomerulopatii w nerce przeszczepionej. Nie wykazano także różnicy pomiędzy cyklosporyną a takrolimusem oraz MMF a azatiopryną we wpływie na utratę przeszczepu. W wyborze schematu immunosupresji u biorcy nerki nie należy się kierować ryzykiem utraty przeszczepu z powodu nawrotu. W przypadku nawrotu lub rozwoju *de novo* glomerulopatii (bez odrzucania) nie należy odstawić Cyklosporyny, ze względu na ryzyko nasilenia się białkomocz. Wdrożyć terapię nefroprotekcijną. Opublikowane dane rejestru ANZDATA (*Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*) obejmujące 479 biorców z nawrotem nefropatii IgA, FSGS, MN i MPGN wykazały, że istotnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko nawrotu jest stosowanie w schematach immunosupresji glikokortykosteroidów od dnia przeszczepienia. Inne leki immunosupresyjne nie miały wpływu na nawrót glomerulopatii. Szczególnie intensywnego skojarzonego leczenia wymaga nawrót FSGS, gdyż obarczony jest dużym ryzykiem wczesnej utraty nerki przeszczepionej. Stosuje się plazmaferezę, duże dawki cyklosporyny A (stabilizacji aktywności cytoszkieletu podocytów) w skojarzeniu z GS, zalecany poziom CsA to 250-350 ng/ml. Inne terapie to cyklofosfamid, rytusymab. RTX wykazuje bezpośredni wpływ na remodeling cytoszkieletu podocyta - hamuje ekspresję SMPDL-3b (sfingomielino-fosfodiesteraza 3b) na podocytach i aktywność AMS (sfingomielinaza) co wpływa protekcyjnie na aktywność cytoszkieletu podocyta i jego remodeling. Opisywana jest całkowita lub częściowa remisja u 64% biorców nerki. W monitorowaniu nawrotu pierwotnej nefropatii błoniastej podnosi się znaczenie rokownicze obecności przeciwciał przeciwko rozpuszczalnemu receptorowi dla fosfolipazy A2 (PLA2R). Obok leczenia nefroprotekcijnego w MN stosuje się inhibitory kalcyneuryny, GS, leki alkilujące (cyklofosfamid, chlorambucil- należy odstawić MMF). Opisuje się 80% skuteczność terapii rytuksymabem. RTX rekomendowany jest jako terapia pierwszego wyboru w nawrocie MN bez względu na obecność anty-PLA2R. Wczesna interwencja terapeutyczna poprawia rokowanie. RTX najlepiej jest włączać przy wzroście białkomoczu do 1,0/dobę, terapia RTX nie wymaga modyfikacji leczenia immunosupresyjnego. Nie ma skutecznych metod zapobiegania nawrotowi ani leczenia IgAN. U chorych z wywiadem IgAN w nerkach własnych nie należy odstawić GS. Dołączenie MMF (u chorych, którzy tego leku nie otrzymywali) nie poprawia rokowania w nawrocie IgAN. Zalecane jest postępowanie nefroprotekcyjne takie samo jak w IgAN nerek własnych. Nie ma ustalonych schematów leczenia idiopatycznego MPGN. Stosuje się puls glikokortykosteroidów. W przypadkach

złogów monoklonalnych Ig opisywana jest skuteczność rytuksymabu (hamowanie produkcji przeciwciał) a w nefropatii C3 ekulizumabu (hamowanie układu dopełniacza). W przypadku nawrotu zapalenia naczyń z przeciwciałami ANCA lub toczenia układowego rumieniowatego albo kzn z anty-GBM stosuje się takie samo postępowanie jak w terapii tych schorzeń w nerkach własnych. Pacjenci z SLE powinni otrzymać MMF w schemacie leczenia immunosupresyjnego po TPN. Atypowy HUS wymaga badań genetycznych układu dopełniacza przed transplantacją. W przypadku niekorzystnych mutacji w profilaktyce i leczeniu aHUS skuteczny jest ekulizumab dostępny w programie lekowym NFZ.

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

Leki immunosupresyjne wpływają na rozwój nowotworów w mechanizmie bezpośredniego efektu onkogenego lub pośrednio poprzez oddziaływanie na układ immunologiczny lub nasilenie replikacji proonkogennych wirusów. Cyklosporyna A i takrolimus zwiększają ekspresję TGF β co promuje inwazję guza i powstawanie przerzutów, hamują naprawę nici DNA, nasilają ekspresję VEGF sprzyjając angiogenezie nowotworowej, zwiększają aktywność IL6, która odgrywa rolę w proliferacji limfocytów zakażonych EBV i rozwoju PTLD, hamują apoptozę, indukują mitochondrialne reaktywne rodniki tlenowe. MPA ma działanie antyproliferacyjne zarówno *in vivo* jak i *in vitro* przez co wywiera efekt przeciwnowotworowy, ponadto indukuje apoptozę, hamuje molekuly adhezyjne ograniczając rozsiew guza. Na modelach mysich monoterapia MMF nie promuje wzrostu guza w dawkach odpowiednich do stosowanych w leczeniu u ludzi. MPA nie wywiera bezpośredniego efektu onkogenego. Azatiopryna hamuje syntezę puryn, interferuje z syntezą i metabolizmem RNA i DNA, hamuje naprawę nici DNA. Wykazano, że Aza powoduje zwiększone ryzyko rozwoju raka skóry poprzez synergistyczne działanie z promieniowaniem UV w aktywacji wolnych rodników tlenowych generujących mutagenезę. Kinaza mTOR odgrywa wiodącą rolę w regulacji wzrostu i proliferacji wielu komórek ale przede wszystkim limfocytów, śródbłonek i guzów, odgrywa także rolę w regulacji białek cyklu komórkowego cykliny D1 i c-myc oraz hamuje aktywator transkrypcji STAT3. Poza bezpośrednim wpływem na wzrost komórek guza mTOR działają na HIF-1 α i VEGF. Zaburzenie sygnału HIF w komórkach śródbłoneka zmniejsza produkcję VEGF i upośledza angiogenezę. Inhibitory mTOR łączą w sobie efekt immunosupresyjny (antyproliferacyjny) z przeciwnowotworowym. Zastosowanie belataceptu, zwłaszcza w wyższej dawce w przeprowadzonych badaniach klinicznych III fazy związane było z większą częstością występowania PTLD, zwłaszcza centralnego układu nerwowego. Okazało się, że PTLD u leczonych belataceptem rozwijało się w grupie biorców EBV-seronegatywnych i było związane z zakażeniem EBV *de novo* i spowodowaną hamowaniem sygnału kostymulacji niedostateczną obroną organizmu przed tym zakażeniem. Belatacept nie może być stosowany u chorych EBV-seronegatywnych lub o nie znanym statusie serologicznym EBV. Przeciwciała powodujące deplecję limfocytów (surowica antytymocytarna, anty-CD3) zwiększają częstość występowania nowotworów, przede wszystkim związanych z zakażeniem wirusowym. Są to głównie chłoniaki i nieczerniakowe nowotwory skóry. Przeciwciało monoklonalne anty-CD25 nie zwiększa częstości występowania nowotworów. GS wywierają efekt antyapoptotyczny i promujący proliferację komórek wielu rodzajów guzów. GS nasilają oporność komórek na apoptozę w guzach litych, inaktywują limfocyty T i B, zmniejszają ekspresję antygenów HLA klasy I i hamują nadzór immunologiczny podawane nawet w niewielkich dawkach. Wszystkie te bezpośrednio i pośrednio mechanizmy proonkogenne mogą przyczyniać się do rozwoju nowotworów po

transplantacji. W 2016 roku Opelz opublikował w NDT analizę wpływu stosowania mTORi *de novo* u biorców nerki od zmarłego dawcy na rozwój nowotworów. Podsumowano dane *Collaborative Transplant Study* obejmujące 78 146 biorców nerki (1999–2013), z których 4279 otrzymywało mTOR inhibitory, 73 867 nie leczono mTORi. SIR (standaryzowany współczynnik występowania -*standardized incidence ratio*) w porównaniu z dobraną populacją ogólną był niższy u leczonych mTORi w porównaniu z nie leczonymi dla nieczerniakowych raków skóry (NMSC) (SIR 5.1 versus 6.1; $P = 0.019$) ale nie dla innych nowotworów (SIR 1.6 versus 1.7; $P = 0.35$). W analizie regresji z wykorzystaniem metodologii *propensity score* stwierdzono trend do mniejszej częstości NMSC w grupie mTORi (HR 0.77; $P = 0.063$) ale nie dla innych nowotworów (HR 0.94; $P = 0.59$). Istotnie korzystny wpływ mTORi obserwowano jedynie w redukcji częstości raka skóry podstawno-komórkowego (HR 0.56; $P = 0.004$) ale nie płasko-nabłonkowego (HR 0.87; $P = 0.54$). W 2018 roku badacze australijscy na podstawie danych z rejestru ANZDATA (*Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry*) opublikowali odległe wyniki występowania nowotworów u biorców nerki otrzymujących ewerolimus *de novo* lub wcześniej konwertowanych do EVERL. W ciągu 9 lat obserwacji u 192 biorców otrzymujących EVERL częstość występowania nowotworów i zgonów z powodu nowotworów była porównywalną z grupą 87 biorców leczonych schematem trójlekowym z CNI. Analiza w podgrupach wykazała jedynie redukcję 56% częstości występowania nieczerniakowych raków skóry w grupie EVERL w porównaniu z otrzymującymi CNI. Opublikowana w 2021 roku przez Zeng i wsp. metaanaliza randomizowanych badań klinicznych (27 RCT, 5,747 biorców nerki) konwersji z CNI do mTORi wykazała mniejszą częstość występowania nowotworów (RR 0.74; $P=0.04$) u biorców konwertowanych do mTORi. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań inhibitory mTOR można rekomendować w profilaktyce nawrotu HCC po transplantacji wątroby oraz w rakach skóry, zwłaszcza podstawnokomórkowych. Jednak wiele badań obserwacyjnych i opisów przypadków wskazuje na skuteczność inhibitorów mTOR w zmniejszaniu częstości lub spowalnianiu przebiegu choroby nowotworowej (n.p. mięsak Kaposiego), dlatego u chorych z przebyłym nowotworem lub nowotworem *de novo* sugeruje się stosowanie mTORi. W opublikowanej w 2021 w BJCP metaanalizie 32 badań oceniającej związek ekspozycji na MPA z ryzykiem nowotworów u biorców przeszczepów stwierdzono, że stosowanie MPA było związane z istotnie niższym ryzykiem rozwoju nowotworów w porównaniu z azatiopryną (RR = 0.66, $P < .001$) lub brakiem ekspozycji na inną dodatkową terapię (RR = 0.85, $P = .04$). Nie stwierdzono różnicy w ryzyku rozwoju nowotworów pomiędzy ekspozycją na MPA i mTORi (RR = 1.54, $P = .07$). Zalecenia modyfikacji immunosupresji w momencie rozpoznania nowotworu mogą obejmować odstawienie, redukcję dawki lub zmianę na inną klasę leku. Wieloośrodkowe badanie obserwacyjne 180 biorców z rozpoznaniem nowotworem wykazało redukcję śmiertelności o 55% przy zastosowaniu optymalnego leczenia onkologicznego bez względu na stosowany rodzaj immunosupresji, dodatkowo w grupie, której włączono mTORi redukcja śmiertelności wyniosła 76%. Włączenie mTORi zaleca się po 30 dniach od onkologicznego zabiegu operacyjnego ze względu na złe gojenie się ran. Inhibitory punktu kontrolnego (*Immune checkpoint inhibitors*), terapia hormonalna, inhibitory kinazy tyrozynowej, cisplatyna są często stosowane w leczeniu guzów litych, ich bezpieczeństwo nie jest w pełni znane u biorców przeszczepów a wiąże się z nefrotoksycznością, milotoksycznością i procesem odrzucania. Inhibitory punktu kontrolnego mogą powodować proces odrzucania, uszkodzenie nerki przeszczepionej, natomiast inhibitory kinazy tyrozynowej wydają się bezpieczne po transplantacji.

Rekomendowane schematy:

Biorca z nowotworem w wywiadach lub rozwój nowotworu de novo

Nowotwór w wywiadzie

Przeciwciało anti- CD25 u pacjentów z planowanym odstawianiem CNI

CsA/TAC + mTORi + GS

lub

CsA/TAC + MMF/MPS + GS

Po 3-6 miesiącach odstawić CNI (tylko chorzy niskiego ryzyka immunologicznego)

i starać się zostawić chorego na mTORi lub MMF/MPS + GS ewentualnie mTORi +

MMF/MPS + GS

rozwój nowotworu de novo:

zwykle pacjent w chwili rozpoznania nowotworu otrzymuje MMF/MPS + CNI + GS

późna konwersja MMF/MPS lub CNI na mTORi - próba pozostawienia chorego na

mTORi+GS, lub mTORi + MMF/MPS + GS (u chorych niskiego ryzyka

immunologicznego)

Biorca z tuberous sclerosis complex/lymphangiomyomatosis/angiomyolipoma

Przeciwciało anti-CD25 + CsA/TAC + mTORi +GS

lub

Przeciwciało anti-CD25 +TAC/CsA+ MMF/MPS+ GS następnie wczesna konwersja

MMF/MPS na mTORi -dotyczy chorych z niskim ryzykiem immunologicznym

Zalecany poziom EVERL bez CNI to 6–10 ng/ml.

Immunosupresja u ciężarnej biorczynie nerki, karmienie piersią

Leki immunosupresyjne -kategorie FDA ryzyka dla płodu

Lek immunosupresyjny	Kategoria FDA
Leki uważane za bezpieczne	
Azatiopryna	D
Cyklosporyna	C
Takrolimus	C
Glikokortykosteroidy	B
Leki nie zalecane w ciąży	
Belatacept	C
Pochodne kwasu mykofenolowego	D
Inhibitory mTOR	C
Cyklofosfamid	D
Metotreksat, leflunomod	X
Leki stosowane w indukcji i leczeniu procesu odrzucania	
Bazyliksymab	B
Przeciwciało poliklonalne- ATG	C
Rytuksymab	C
Dożylna immunoglobulina -IVIG	C
Ekulizumab	C

- A- kontrolowane badania u ludzi wykazały brak ryzyka; B- brak danych o ryzyku w przeprowadzonych badaniach; C- ryzyko nie może być wykluczone; D- istnieją dane świadczące o ryzyku; X- przeciwwskazane w ciąży

FDA w grudniu 2014 roku wydało nowe zalecenia, w którym określiło jak należy rozpatrywać bezpieczeństwo stosowania leków w ciąży i zniósła dotychczasową klasyfikację na kategorie A, B, C, D, X. Uznano, że sama klasyfikacja literowa oraz sugerowanie się tylko i wyłącznie przynależnością do określonych kategorii jest niewystarczająca. Należy bardzo dokładnie przeanalizować dostępne dane na temat ewentualnego oddziaływania na ciążę i na dziecko. (*Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule PLLR*).

Mimo wprowadzonych zmian nadal w piśmiennictwie stosuje się starą klasyfikację FDA ale należy pamiętać o dokładnym zapoznaniu się z zagrożeniami przepisywanego leku umieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

U ciężarnej biorkynerki jako leczenie immunosupresyjne można stosować cyklosporynę A lub takrolimus bez lub z glikokortykosteroidami oraz azatioprynę. Nie zaleca się stosowania mykofenolanu mofetylu, mykofenolanu sodu oraz syrolimusu ani ewerolimusu. Co najmniej 6 tyg. przed zejściem w ciążę pacjentka powinna mieć odstawione kwas mykofenolowy i inhibitory sygnału proliferacji (m-TOR). W 2018 roku zostały zmodyfikowane zalecenia EMA wprowadzone w 2015 roku, obecnie EMA: *zaleca, aby aktywni seksualnie mężczyźni lub ich partnerki stosowali skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej 90 dni od zakończenia przyjmowania mykofenolanu. Wcześniej obowiązujące zalecenie, by pacjenci używali prezerwatyw dodatkowo do wysoce skutecznej metody antykoncepcji stosowanej przez ich partnerki zostało obecnie usunięte z informacji o produkcie leczniczym, ponieważ nie odzwierciedlało ono poziomu ryzyka. Dostępne dowody kliniczne nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia wad wrodzonych lub poronień w sytuacji, gdy ojciec dziecka przyjmował leki zawierające mykofenolan. Natomiast MMF i MPA są związkami genotoksycznymi i ryzyko takie nie może być w pełni wykluczone. Leki zawierające mykofenolan nadal są przeciwwskazane do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Leki te są również przeciwwskazane do stosowania u kobiet w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej innej metody zapobiegania odrzucaniu przeszczepu. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przed, w trakcie leczenia oraz przez 6 tygodni po zakończeniu terapii. Stosowanie jednocześnie dwóch metod antykoncepcji jest zalecane, ale nie jest konieczne. Zaleca się jednak stosowanie dwóch uzupełniających się metod antykoncepcji, aby zminimalizować ryzyko braku skuteczności. Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest uzyskanie negatywnego wyniku testu ciążowego (zgodnie z treścią druków informacyjnych dla tych leków). Mykofenolan, stosowany w profilaktyce odrzucania przeszczepu, jest substancją o działaniu teratogennym u ludzi, powodującą poronienia i wady wrodzone w sytuacji, kiedy jest ona stosowana u kobiet w ciąży. Od 45% do 49% przypadków ekspozycji na mykofenolan w łonie matki kończy się poronieniem, natomiast w 23% do 27% przypadków ekspozycja ta powoduje wady wrodzone.*

Poziomy inhibitorów kalcyneuryny powinny mieścić się w zakresach terapeutycznych, akceptowane dawkowanie azatiopryny nie przekracza 2 mg/kg masy ciała, a prednizonu 15 mg/dobę. Zwraca się uwagę, że mimo obniżającego się stężenia TAC we krwi pełnej w czasie ciąży rośnie poziom frakcji wolnej leku (niedokrwistość, hipoalbuminemia), dlatego podwyższanie dawek TAC mimo niskich stężeń we krwi pełnej powinno być bardzo wyważone dla uniknięcia efektów toksycznych. Według dostępnych danych kwas

mykofenolowy powoduje wady rozwojowe twarzoczaszki i narządów wewnętrznych i zaliczony jest do kategorii D bezpieczeństwa stosowania leków w ciąży. Choć takrolimus i azatiopryna przenikają do pokarmu, na podstawie ich stężeń oszacowano, że ekspozycja na leki wyniosłaby dla karmionych niemowląt <1% dawki terapeutycznej, a we krwi dzieci karmionych piersią przez matki przyjmujące w/w leki nie stwierdzono mierzalnych stężeń azatiopryny ani takrolimusu. Podobne wyniki uzyskiwano w większości oznaczeń wykonywanych u biorczyń i ich karmionego piersią potomstwa przy stosowaniu preparatów cyklosporynowych. Dane te sprzyjają liberalizacji poglądów w kwestii karmienia piersią przez biorczynie nerki. Jest ono „niezalecane”, jeśli jednak chora decyduje się na utrzymanie laktacji, należy oznaczyć stężenia leków w pokarmie i we krwi dziecka i na takiej podstawie formułować indywidualne zalecenia. Brak jest danych o wydzielaniu do pokarmu kwasu mykofenolowego i inhibitorów mTOR, jednak nie zaleca się karmienia piersią dzieci matek przyjmujących te leki. Natomiast należy pamiętać, że mTORi jako leki antyproliferacyjne upośledzają spermatogenezę i mogą powodować niepłodność w czasie ich stosowania.

Immunosupresja u biorcy nerki od żywego dawcy

Rodzaj immunosupresji u biorcy nerki od żywego dawcy zależy od doboru immunologicznego dawca-biorca (spokrewniony lub nie, immunizowany, liczba zgodnych antygenów, retransplantacja) oraz od występowania innych czynników ryzyka u dawcy i biorcy. W Polsce zazwyczaj stosowane jest leczenie indukcyjne (bazyliksymab u biorców niskiego i umiarkowanego ryzyka, przeciwciała poliklonalne u biorców wysokiego ryzyka) w skojarzeniu z takrolimusem, GS i pochodnymi MPA. Rodzaj stosowanych schematów immunosupresji u biorców nerki od żywego dawcy różni się pomiędzy ośrodkami. Prace jednoośrodkowe wskazują na korzystny wpływ indukcji na redukcję częstości występowania procesu odrzucania w porównaniu z niestosowaniem indukcji, w niektórych doniesieniach stwierdzano poprawę przeżycia pacjenta i przeszczepu w 5-letniej obserwacji przy zastosowaniu indukcji. Analiza danych 26 8337 biorców nerki od żywego dawcy w latach 2003-2008 oparta na bazie OPTN/UNOS nie wykazała różnicy w częstości występowania procesu ostrego odrzucania pomiędzy chorymi otrzymującymi i nie otrzymującymi indukcji. W immunosupresji podtrzymującej 75% chorych otrzymywało TAC a 86% MPA oraz ponad 70% GS. Pięcioletnie przeżycie przeszczepu nerkowego wynosiło 87% w grupie bez indukcji i 88% u otrzymujących indukcję. Kolejną analizę leczenia indukcyjnego u biorców nerki od żywego dawcy na podstawie amerykańskiego rejestru OPTN przedstawił Tanriover w CJASN w 2015 roku. W latach 2000-2012 zgromadzono dane 36 153 biorców od żywego dawcy leczonych takrolimusem, MMF i GS lub bez GS. W grupie otrzymującej GS oceniano indukcję rATG lub anti-IL-2 a w grupie bez GS uwzględniano indukcję anti-IL-2, rATG i alemtuzumabem. Wykazano, że w grupie otrzymującej GS przebieg potransplantacyjny (proces odrzucania, utrata przeszczepu, zgon) nie różniły się pomiędzy otrzymującymi anti-IL-2 a nie otrzymującymi anti-IL-2. W grupie bez GS ryzyko procesu odrzucania było niższe u otrzymujących rATG lub alemtuzumab, jednak utrata przeszczepu była wyższa w grupie alemtuzumabu ale nie rATG w porównaniu z anti-IL-2. W swojej analizie Tanriover zastosował model analizy regresji *propensity score* dla zmniejszenia błędu nierandomizowanego doboru chorych do badanych grup. Zdaniem Autorów u biorców nerki od żywego dawcy otrzymujących TAC, MMF i GS indukcja anti-IL-2 nie poprawia przebiegu, natomiast u pacjentów nie otrzymujących GS, rATG jest preferowaną formą indukcji w porównaniu z anti-IL-2. W Polsce nie prowadzi się odczulania biorców ani nie przeprowadza się transplantacji niezgodnych w grupach ABO, poza pojedynczymi przypadkami. Te procedury wymagają

stosowania agresywnej i kosztownej immunosupresji przed i po KTx z wykorzystaniem ATG, rytuksymabu, bortezomibu oraz IVIG i plazmaferez.

Immunosupresja u starszego biorcy

Postęp medycyny przyczynił się do wydłużenia życia, stąd obserwujemy zjawisko starzenia się populacji, dotyczy to także rosnącej liczby starszych dawców i starszych biorców nerki. W Polsce odsetek osób >65 roku życia zarejestrowanych w KLO jako potencjalni biorcy nerki sięga 20% i systematycznie rośnie. Wśród biorców nerki odsetek osób >65 roku życia otrzymujących przeszczep wynosi 17%. Należy podkreślić, że transplantacja nerki u starszego biorcy związana jest z lepszą przeżywalnością w porównaniu ze starszymi chorymi dializowanymi (którzy kwalifikują się do KTx). Obecnie uważa się, że sam wiek nie jest przeciwwskazaniem do transplantacji. Zyskują również biorcy otrzymujący nerki od ECD dawcy i biorcy z cukrzycą. U starszych biorców rekomendowane jest także przeszczepienie od żywego dawcy w celu skrócenia czasu oczekiwania na przeszczep. Starzenie się układu immunologicznego powoduje zmiany w odpowiedzi wrodzonej i nabytej. Obserwuje się zmniejszoną aktywność limfocytów T i B, stąd u starszych biorców rzadziej występuje proces ostrego odrzucania. Przeżycie przeszczepu jest porównywalne lub lepsze w zestawieniu młodszymi biorcami. Natomiast u starszych biorców opisywana jest większa częstość zgonów z czynnym przeszczepem spowodowana współchorobowością (choroby układu krążenia, infekcje, nowotwory). Według obowiązujących w wielu państwach zasad alokacji narządów (również w Polsce) starszy biorca najczęściej otrzymuje nerkę od starszego dawcy. Nerka od starszego dawcy jest zazwyczaj jakościowo gorsza, obserwuje się większe ryzyko opóźnionej funkcji przeszczepu i utraty czynności. Nerka starszego dawcy cechuje się związanym z wiekiem upośledzeniem funkcji, większą podatnością na uszkodzenie niedokrwienne i na toksyczne działanie leków, obniżonymi zdolnościami naprawczymi, zwiększoną immunogennością.

U osób w starszym wieku dochodzi do zmian w farmakokinetyce leków, zwłaszcza inhibitorów kalcyneuryny, biorcy w starszym wieku wymagają niższych dawek CNI dla osiągnięcia porównywalnego poziomu leku we krwi. Natomiast wiek nie wpływa na farmakokinetykę i farmakodynamikę (aktywność IMPDH) MPA u starszych biorców. Nie ma wskazań do dostosowania dawki MPA do wieku biorcy.

Ponieważ osoby starsze nie są włączane do randomizowanych badań klinicznych, dlatego badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo różnych strategii leczenia immunosupresyjnego w populacji starszych biorców nerki są nieliczne. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych literaturowych grupa robocza ERA-EDTA -DESCARTES (*Developing Education Science and Care for Renal Transplantation in European States*) proponuje następujące schematy immunosupresji u starszych biorców nerki:

- **Starsi biorcy niskiego ryzyka immunologicznego**
 - **Indukcja anty-IL2R+MMF+ minimalizacja CNI+ minimalizacja GS**
Taki schemat ma na celu zmniejszenie ryzyka infekcji, nowotworów i działań ubocznych
- **Starsi biorcy wysokiego ryzyka immunologicznego**
 - **Indukcja przeciwciałami deplecyjnymi+CNI+MMF+GS**
Taki schemat ma na celu zapobieganie procesowi ostrego odrzucania. Ostre odrzucanie związane jest u starszych biorców z większym ryzykiem utraty przeszczepu i zgonu.

Cheungpasitporn i wsp. (2021) na podstawie rejestrów US stwierdzili, że ryzyko utraty przeszczepu ocenzonego zgonem jest większe u starszych biorców, u których nie stosowano antymetabolitów natomiast stosowano protokoły oparte na mTORi lub na cyklosporynie. Badania obserwacyjne wskazują, że śmiertelność wzrasta u starszych biorców, którzy leczeni są mTORi lub CsA a jest niższa u otrzymujących indukcyjną (anty-T) i schematy podtrzymujące z niestosowaniem lub odstawianiem GS.

Należy podkreślić, że nie ma optymalnego schematu immunosupresji u starszych biorców, podkreśla się konieczność indywidualizacji. Decyzja o wyborze postępowania powinna być oparta przede wszystkim o ryzyko immunologiczne biorcy a także uwzględniać czynniki ryzyka dawcy i współistniejące schorzenia u biorcy. U osób starszych częściej występują powikłania sercowo-naczyniowe, metaboliczne, infekcje i nowotwory.

Leczenie immunosupresyjne w mikroangiopatii zakrzepowej (TMA)

TMA może wystąpić jako nawrót atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), który miał miejsce przed transplantacją i związany jest z dysregulacją alternatywnej drogi układu dopełniacza uwarunkowaną mutacjami genetycznymi (CHF, CHI, MCP, C3, CFB, THBD, przeciwciała anti-CFH) lub atypowy HUS rozwija się *de novo* po transplantacji u osób predysponowanych genetycznie. Wtórna TMA pojawia się u biorców z zespołem antyfosfolipidowym, toczeniem rumieniowatym układowym, sklerodermią, często bez towarzyszących objawów klinicznych HUS. Częściej po transplantacji nerki TMA rozwija się *de novo*. Bardzo wiele czynników może powodować uszkodzenie śródbłonna prowadzące do TMA, należą do nich: uszkodzenie niedokrwienno-reperfuzyjne, proces ostrego odrzucania przeszczepu, zakażenia wirusowe (Parwovirus B19, CMV, HHV6), nowotwory, niektóre leki. Inhibitory kalcyneuryny sprzyjają uszkodzeniu śródbłonna w mechanizmie niedokrwienia poprzez swój efekt wazokonstrykcyjny, sprzyjają agregacji płytek krwi, a także aktywują PAI (inhibitor aktywatora plazminogenu) co nasila aktywność prozakrzepową. Inhibitory mTOR mogą upośredzać naprawę komórek endotelium poprzez zmniejszoną aktywność VEGF oraz nasilanie apoptozy komórek progenitorowych śródbłonna. Z innych leków TMA mogą powodować: środki przeciwwirusowe, ATG, clopidrogel. Często TMA po transplantacji występuje w przebiegu odrzucania przeszczepu zależnego od przeciwciał ABMR. Etiologia TMA po transplantacji narządu jest zatem wieloczynnikowa i nie jest do końca jasna. Podkreśla się, że rozwój TMA nie koreluje z dawką CNI a w badaniach obserwacyjnych nie miał także związku ze stosowaniem CNI. Mimo powszechnego stosowania CNI, nawet w dużych dawkach nie obserwuje się częstego występowania TMA w populacji biorców przeszczepu.

U pacjentów z niewydolnością nerek własnych spowodowaną aHUS z potwierdzonym genetycznie defektem układu dopełniacza, z dużym ryzykiem nawrotu zaleca się zastosowanie profilaktycznie od dnia transplantacji ekulizumabu lub zabiegów plazmaferezy ewentualnie u wybranych pacjentów kwalifikację do jednoczesnego przeszczepienia nerki i wątroby. W leczeniu immunosupresyjnym można zastosować w indukcji anti-CD25, a jako leczenie podstawowe MMF w dawce dobowej 2 x 1,5 oraz GS. Obecnie uważa się, że małe dawki CNI mogą być również stosowane, są preferowane w stosunku do inhibitorów mTOR. Nie zaleca się kojarzenia CNI z mTORi. Bezpiecznym lekiem jest belatacept ale w Polsce jest niedostępny. Leczenie TMA po transplantacji polega na redukcji lub odstawieniu CNI, mTORi, podaniu MMF w dawce do 3,0 na dobę, GS 125 mg iv przez 7-10 dni, zabiegach plazmaferezy, przetoczeniach świeżo mrożonego osocza. W defektach genetycznych dopełniacza wskazany jest ekulizumab. W Polsce od

2018 roku wprowadzony jest przez NFZ program lekowy leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego ekulizumabem (Soliris, Alexion). Mogą być do niego kwalifikowani biorcy nerki z wywiadem aHUS (profilaktyka od dnia transplantacji) lub z aHUS *de novo* po zabiegu transplantacji. Wnioski należy składać do Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego w systemie SMPT. Ekulizumab należy podać przed zabiegiem transplantacji.

Immunosupresja w niewydolności przeszczepu nerkowego

Leczenie immunosupresyjne biorcy z niewydolnością przeszczepu nerkowego lub nieczynnym przeszczepem musi uwzględniać prawdopodobieństwo retransplantacji, zachowanie resztkowej funkcji nerki, zapobieganie zespołowi nietolerancji przeszczepu, który może wymagać graftektomii. Zazwyczaj w przypadku znacznego pogorszenia funkcji nerki zaleca się redukcję immunosupresji (poziomy CNI na dolnych granicach przedziału terapeutycznego) jednak u niektórych bioców z toczącym się ABMR może dojść do przyspieszenia procesu i szybkiej utraty przeszczepu. Jedną ze strategii niedostępnych w Polsce jest konwersja CNI na belatacept, odstawienie CNI spowalnia ubytek filtracji kłębuszkowej, zmniejsza kwasicę i zaburzenia metaboliczne. Belatacept dodatkowo zmniejsza produkcję DSA. Pacjent, u którego eGFR osiąga 5 stadium przewlekłej choroby nerek może być rozważany do wyprzedzającej retransplantacji. Nie ma uniwersalnych zaleceń postępowania z leczeniem immunosupresyjnym w przypadku nieczynnego przeszczepu. Jest ono indywidualizowane w zależności od doświadczenia i polityki ośrodka. Zawsze należy u każdego pacjenta ocenić korzyści i zagrożenia wynikające z utrzymania leczenia immunosupresyjnego.

U pacjenta z nieczynnym przeszczepem, który jest ponownie dializowany należy podjąć decyzję o sposobie i czasie odstawienia immunosupresji. Powody utrzymania immunosupresji u pacjenta z nieczynnym przeszczepem to: zachowanie diurezy resztkowej, jeśli przekracza ona 500 ml/dobę (szczególnie przy dializach otrzewnowych), zapobieganie immunizacji, hamowanie procesu nietolerancji przeszczepu. Jednak utrzymanie immunosupresji jest obarczone ryzykiem infekcji, nowotworów złośliwych, chorobowości i śmiertelności sercowo-naczyniowej stąd nie powinno się kontynuować leczenia immunosupresyjnego w trakcie dializ u chorych starszych, z cukrzycą, otyłych, z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, pęcherzem neurogennym, nawracającymi zakażeniami, nowotworami. U pacjentów nie rokujących retransplantacji nie zaleca się kontynuacji leczenia immunosupresyjnego po rozpoczęciu dializoterapii. U takich pacjentów należy odstawić CNI i leki antyproliferacyjne w momencie rozpoczęcia dializoterapii a prednizon zredukować 1 mg/miesiąc do całkowitego odstawienia. W przypadku ryzyka zespołu nietolerancji przeszczepu i konieczności odroczenia graftektomii CNI w zredukowanej o 50% dawce można utrzymać przez 1-6 miesięcy. Utrzymanie leczenia immunosupresyjnego i pozostawienie nieczynnej nerki w pacjencie oczekującym na retransplantację jest uzasadnione zmniejszeniem ryzyka immunizacji. Usunięcie nerki przeszczepionej powoduje wzrost immunizacji bez względu na odstawienie immunosupresji, W analizie 12 badań stwierdzono częstość PRA 10% - 55% u pacjentów bez nefrektomii alograftu i 20%–72% w przypadku graftektomii. Pojawienie się DSA po graftektomii jest związane z usunięciem narządu, w którym przeciwciała były absorbowane, za czym przemawia bardzo wczesne pojawienie się DSA w surowicy po graftektomii, co sugeruje że są one wychwytywane z krążenia. Zachowanie nieczynnego przeszczepu i czasowe stosowanie zredukowanej immunosupresji ma chronić chorego oczekującego na retransplantację przed immunizacją. Sugeruje się, że czas takiego postępowania nie może być za długi i pacjent w ciągu roku powinien otrzymać kolejny przeszczep. Skuteczne są małe dawki GS w skojarzeniu ze zredukowanymi dawkami CNI.

Przez pierwsze 3 miesiące niektórzy zalecają także utrzymanie zredukowanej o 50% dawki MMF. W każdym przypadku należy przeprowadzić indywidualny bilans zagrożeń i korzyści wynikających z odstawienia lub utrzymania immunosupresji uwzględniając stan ogólny pacjenta, współchorobowość, rokowanie co do przeżycia a przed wszystkim szansę na kolejny przeszczep nerki.

Podsumowanie

Schematy leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki nie zmieniły się na przestrzeni ostatnich kilku lat. Nie powiększyło się armamentarium leków stosowanych w immunosupresji podtrzymującej. Nadal najczęściej stosowane jest skojarzenie inhibitora kalcyneuryny (takrolimus, rzadziej cyklosporyna A) z kwasem mykofenolowym (MMF lub MPS) i z glikokortykosteroidami. Takrolimus klasyczny podawany dwa razy na dobę może być zastąpiony przez takrolimus o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf, Envarsus). W skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny stosowane są także inhibitory mTOR (syrolimus i nowszy ewerolimus). Jako leczenie indukcyjne choroby wysokiego ryzyka immunologicznego otrzymują surowicę antytymocytarną (Tymoglobulinę lub Grafalon), umiarkowanego ryzyka – bazyliksymab. Wiele schematów leczenia immunosupresyjnego wykazuje zbliżoną skuteczność. Wskazana jest indywidualizacja leczenia w zależności od ryzyka immunologicznego, współistniejących schorzeń, czynności nerki i występujących powikłań. W ciągu 3–6 miesięcy immunosupresja powinna skutecznie zapobiegać procesowi odrzucania, w późniejszym okresie należy ją indywidualizować z założeniem jak najdłuższego zachowania dobrej czynności przeszczepu.

Nowym wyzwaniem jest leczenie odrzucania zależnego od przeciwciał. Główną przyczyną późnej utarty przeszczepu jest przewlekła reakcja humoralna spowodowana nieadekwatną immunosupresją, która wynika z nadmiernej minimalizacji immunosupresji lub nieregularnego przyjmowania leków przez pacjenta. Wydaje się, że schematy leczenia immunosupresyjnego z nadmiernym ograniczaniem lub eliminacją, zwłaszcza inhibitorów kalcyneuryny, powinny być zweryfikowane. Decyzja o minimalizacji immunosupresji powinna być bardzo wyważona i indywidualna. Monitorowanie DSA, biopsje protokolarne i inne nieinwazyjne biomarkery odpowiedzi immunologicznej powinny być pomocne w podjęciu właściwej decyzji. Coraz więcej jest doniesień literaturowych zwracających uwagę na rolę braku adherencji pacjentów do zleceń regularnego przyjmowania leków, jako czynnika odpowiedzialnego za rozwój przewlekłego odrzucania.

Optymalna immunosupresja:

- Powinna zapobiegać odrzucaniu przeszczepu T komórkowemu oraz powstawaniu DSA i związanemu z nimi odrzucaniu zależnemu od przeciwciał.
- Powinna zapewniać jak najdłuższe przeżycie przeszczepu i pacjenta
- Powinna być bezpieczna (minimalizacja działań niepożądanych)
- Powinna zapewniać dobrą jakość życia
- Powinna być oparta na czynnikach ryzyka dawca/biorca - spersonalizowana

Nasze postępowanie obecnie powinno być oparte na medycynie precyzyjnej pozwalającej na zachowanie równowagi pomiędzy skutecznością a toksycnością immunosupresji. Należy stosować narzędzia pozwalające na lepsze dostosowanie leku do indywidualnego pacjenta, jak terapia monitorowana, zmienność wewnątrzsobnicza ekspozycji na lek, wskaźnik C/D ratio, poszukiwać i wdrażać biomarkery (ELISOPT, DSA, dd-cfDNA, cytokiny, TTV DNA itd..).

W oparciu o sztuczną inteligencję stworzono zintegrowany model czynników predykcyjnych utraty przeszczepu nerkowego (iBox). W kohorcie biorców nerki zidentyfikowano 8 czynnościowych, histologicznych i immunologicznych czynników prognostycznych utraty przeszczepu, włączono je do *risk prediction score* (iBox). Czynniki te były: czas od KTx, czynność nerki, białkomocz, poziom DSA oraz cechy morfologiczne w biopsji nerki IF/TA, zapalenie mikrokrażenia, zapalenie cewkowo-śródmiąższowe, glomerulopatia przeszczepu. Zintegrowany, skuteczny i gotowy do wdrożenia system prognozowania może być pomocny we właściwym monitorowaniu biorców w grupach ryzyka a także pozwoli ustalić nowe punkty końcowe w badaniach klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1996;61: 1029–37
2. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *New Engl J Med* 2007, 357, 2562–2575.
3. Ekberg H., Grinyo J., Nashan B. et al: Cyclosporine sparing with mycophenolate mofetil, daclizumab and corticosteroids in renal allograft recipients: The CAESAR Study. *Am J Transplant* 2007,7, 560–570.
4. Gaber O.A.: Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin). *Drugs* 2010, 70, 691.
5. van Gelder T., Meur Y.L., Shaw L.M.: Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit* 2006, 28, 145–154
6. Guba M., Breitenbruch P., Steinbauer M. et al: Rapamycin inhibits primary metastatic tumor growth. *Nature Medicine* 2002, 8(2), 128–135.
7. Guerra G., Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U.: Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in kidney transplantation. *Transplant International* 2007, 20, 813–827.
8. Halloran P.F.: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2004, 23, 2715–2729.
9. 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.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009, 9, supplement 3.
11. Kuypers D.R.J., de Jonge H., Naesens M. et al: Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: A 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clinical Therapeutics* 2008, 30, 673–683.
12. 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.
13. Ojo A.O., Meier-Krische H-U., Hanson J.A. et: Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000, 69, 2405–2409.
14. Pascual J, del Castillo D, Cabello M, Pallardó L, Grinyó JM, Fernández AM, Brunet M. Interaction between everolimus and tacrolimus in renal transplant recipients: a pharmacokinetic controlled trial. *Transplantation*. 2010, 89(8):994-1000.
15. Rapamune (sirolimus), Charakterystyka produktu leczniczego. 2006.
16. Tedesco Silva H Jr, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, Walker R, Wang Z, Zibari G, Kim YS. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010, 10(6):1401-13.
17. Thymoglobuline. Charakterystyka produktu leczniczego. 7.12.2009
18. Vincenti F., De Andres A., Becker T. et al: Interleukin-2 receptor antagonist induction in modern immunosuppression regimens for renal transplant recipients. *Transplant International* 2006,19, 446–457.
19. Vincenti F., Schena F.P., Paraskevas S., Hauser I.A., Walker R.G., Grinyo J., on behalf of the FREEDOM Study group.: A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2008, 8,307–316.

20. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
21. de Jonge H, Kuypers DR, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Reduced CO concentrations and increased dose requirements in renal allograft recipients converted to the novel once-daily tacrolimus formulation. *Transplantation*. 2010, 90(5):523-9.
22. Wlodarczyk Z, Squifflet JP, Ostrowski M, et al. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am J Transplant*. 2009;2505-13.
23. Rousseau A, Laroche ML, Venisse N, et al. Cost-effectiveness analysis of individualized mycophenolate mofetil dosing in kidney transplant patients in the APOMYGRE trial. *Transplantation*. 2010, 89(10):1255-62.
24. Cheung CY, Chan HW, Liu YL, Chau KF, Li CS. Long-term graft function with tacrolimus and cyclosporine in renal transplantation: paired kidney analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Dec;14(8):758-63.
25. Andrés A, Budde K, Clavien PA, et al; SENIOR Study Team. A randomized trial comparing renal function in older kidney transplant patients following delayed versus immediate tacrolimus administration. *Transplantation*. 2009 Nov 15;88(9):1101-8.
26. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation*, 2010, 89, 1-14
27. Woodle ES, First MR, Pirsch J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg* 2008;248: 564–77.
28. Laftavi MR, Stephan R, Stefanick B, et al. Randomized prospective trial of early steroid withdrawal compared with low-dose steroids in renal transplant recipients using serial protocol biopsies to assess efficacy and safety. *Surgery* 2005;137: 364–71.
29. Sharif Adnan et al.: Meta-Analysis of Calcineurin-Inhibitor-Sparing regimen in Kidney Transplantation. *JASN*, 2011, 22, on line.
30. Mulay A., van Walraven C. and Knoll G.: Impact of immunosuppressive medication on the risk of renal allograft failure due to recurrent glomerulonephritis. *Am J Transplant* 2009; 9: 804-811.
31. van Gelder T; ESOT Advisory Committee on Generic Substitution, European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs; *Transpl Int*. 2011 Dec;24(12):1135-41
32. Alberú J, Pascoe MD, Campistol JM, et al. CONVERT Trial Study Group. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation*. 2011 Aug 15;92(3):303-10.
33. Ortega F, Sánchez-Fructuoso A, Cruzado JM, et al.; MYVIDA Study Group. Gastrointestinal quality of life improvement of renal transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium drugs or agents: mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation*. 2011 Aug 27;92(4):426-32.
34. Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, et al. Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplantation with tacrolimus and steroid avoidance: four-year analysis. *Transplantation*. 2011 Jun 15;91(11):1198-205.
35. Irish W, Arcona S, Gifford RJ, Baillie GM, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil maintenance immunosuppression: outcomes analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network database. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):23-30.
36. Krämer BK, Charpentier B, Bäckman L, et al. Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am J Transplant*. 2010 Dec;10(12):2632-43.
37. Guerra G. et al.: Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *JASN* 2011, 22, 1758-1768
38. Holdaas H. et al.: Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. *ASCERTAIN*. *Transplantation* 2011 94, 410-418
39. Rizzari M.: Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation. *CJASN* 2012, 7, 494-503.
40. Pascual J. et al.: Very Early steroid withdrawal or compete avoidance for kidney transplant recipients: a systemic review. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27, 825-832.

41. Isakova T. i wsp.: *Inhibitors of mTOR and risks of allograft failure and mortality in kidney transplantation.* *Am J Transplant* 2012, epub ahead of print.
42. Sunder-Plassmann G. i wsp.: *Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplant recipients.* *Transplant International* 2012,.
43. Sellares J. et al.: *Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence.* *Am J Transplant* 2012, 12, 388-399.
44. Wiebe C. et al.: *Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant.* *Am J Transplant* 2012, 12, 1157-1167.
45. CiiCept, mykofenolan mofetylu. Charakterystyka produktu leczniczego. 13.10.2009.
46. Advagraf. Charakterystyka produktu leczniczego. 04.2009.
47. Alloway R, Steinberg S, Khalil K, Gourishankar S. i wsp. *Two years postconversion from a prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients.* *Transplantation.* 2007;83:1648-51
48. Silva HT Jr, Yang HC, Meier-Kriesche HU. i wsp. *Long-Term Follow-Up of a Phase III Clinical Trial Comparing Tacrolimus Extended-Release/MMF, Tacrolimus/MMF, and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Transplant Recipients.* *Transplantation.* 2014;.
49. Włodarczyk Z, Ostrowski M, Mourad M. i wsp. *Tacrolimus pharmacokinetics of once- versus twice-daily formulations in de novo kidney transplantation: a substudy of a randomized phase III trial.* *Ther. Drug. Monit.* 2012 ;34:143-7.
50. Albano L, Banas B, Klempnauer JL. i wsp.; *Optimising immunoSuppression After Kidney transplantation with ADVAGRAF Study Group. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation.* *Transplantation.* 2013;96:897-903.
51. Guirado L, Cantarell C, Franco A. i wsp. GREAT Study Group. *Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients.* *Am. J. Transplant.* 2011;11:1965-71.
52. Veroux M, Grosso G, Ekser B, Corona D. i wsp. *Impact of conversion to a once daily tacrolimus-based regimen in kidney transplant recipients with gastrointestinal complications.* *Transplantation.* 2012 ;93:895-9.
53. Lauzurica R, Morales JM, van Hooff J; Study Investigators. *Renal function and safety in stable kidney transplant recipients converted from immediate-release to prolonged-release tacrolimus.* *Transpl. Int.* 2012;25:48-55.
54. Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael Jji wsp. ADMIRAD Study Team. *Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring.* *Transplantation.* 2013;95:333-40.
55. Ho ET, Wong G, Craig JC, Chapman JR. *Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review.* *Transplantation.* 2013.15;95:1120-8.
56. Halloran PF, Reeve JP, Pereira AB. et al.: *Antibody-mediated rejection, T cell-mediated rejection, and injury repair response: new insights from Genome Canada studies of kidney transplant biopsies.* *Kidney International* 2014, 85, 258-264.
57. Cooper JE. Et al.: *High dose intravenous immunoglobulin therapy for donor-specific antibodies in kidney transplant recipients with acute and chronic graft dysfunction.* *Transplantation* 2014,97, 1253-1259.
58. Brokhof M. i wsp.: *Antilymocyte globulin is associated with lower incidence of de novo donor-specific antibodies in moderately sensitized renal transplant recipients.* *Transplantation* 2014, 97, 612-7.
59. Shihab F.: *Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes.* *Transplant Immunology* 2014.
60. Min SI, Ha J, Kim YS, et al. *Therapeutic equivalence and pharmacokinetics of generic tacrolimus formulation in de novo kidney transplant patients.* *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Dec;28(12):3110-9.
61. Albano L, Banas B, Klempnauer JL, et al.; *Optimising immunoSuppression After Kidney transplantation with ADVAGRAF Study Group. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation.* *Transplantation.* 2013 Nov 27;96(10):897-903.
62. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. *Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation.* *Transplant Rev (Orlando).* 2013 Oct;27(4):97-107.

63. Israni AK, Riad SM, Leduc R, et al.; DeKAF Genomics Investigators. Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: a lesson learned from DeKAF Genomics. *Transpl Int*. 2013 Oct;26(10):982-9.
64. Gaber AO, Alloway RR, Bodziak K, Kaplan B, Bunnapradist S. Conversion from twice-daily tacrolimus capsules to once-daily extended-release tacrolimus (LCPT): a phase 2 trial of stable renal transplant recipients. *Transplantation*. 2013 Jul 27;96(2):191-7.
65. Suszynski TM, Gillingham KJ, Rizzari MD, et al.. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Apr;13(4):961-70.
66. Shihab FS, Lee ST, Smith LD, et al. Astellas Corticosteroid Withdrawal Group. Effect of corticosteroid withdrawal on tacrolimus and mycophenolate mofetil exposure in a randomized multicenter study. *Am J Transplant*. 2013 Feb;13(2):474-84.
67. Doria C, Greenstein S, Narayanan M, et al. Association of mycophenolic acid dose with efficacy and safety events in kidney transplant patients receiving tacrolimus: an analysis of the Mycophenolic acid Observational REnal transplant registry. *Clin Transplant*. 2012 Nov-Dec;26(6):E602-11.
68. Heemann U, Kliem V, Budde K, et al. Mycophenolate mofetil maintenance therapy in renal transplant patients: long-term results of the TranCept STAY study. *Clin Transplant*. 2012 Nov-Dec;26(6):919-26.
69. Krämer BK, Klinger M, Vitko Š et al. Tacrolimus-based, steroid-free regimens in renal transplantation: 3-year follow-up of the ATLAS trial. *Transplantation*. 2012 Sep 15;94(5):492-8.
70. McCormack PL. Extended-Release Tacrolimus: A Review of Its Use in De Novo Kidney Transplantation. *Drugs*. 2014 Oct 29.
71. Grafals M, Smith B, Murakami N, et al. Immunophenotyping and efficacy of low dose ATG in non-sensitized kidney recipients undergoing early steroid withdrawal: a randomized pilot study. *PLoS One*. 2014 Aug 11;9(8):e104408.
72. Mathis AS, Egloff G, Ghin HL. Calcineurin inhibitor sparing strategies in renal transplantation, part one: Late sparing strategies. *World J Transplant*. 2014 Jun 24;4(2):57-80.
73. Ciancio G, Gaynor JJ, Guerra G, et al. Randomized trial of three induction antibodies in kidney transplantation: long-term results. *Transplantation*. 2014 Jun 15;97(11):1128-38.
74. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, et al. Group TIS. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1967–77.
75. Brennan DC, Schnitzler MA. Long-term results of rabbit antithymocyte globulin and basiliximab induction. *N Engl J Med* 2008;359:1736–8.
76. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant*. 2014 Oct;14(10):2317-27.
77. Lehner F, Budde K, Zeier M, et al; ZEUS Study Investigators. Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to everolimus in living-donor kidney transplant recipients: an analysis from the ZEUS study. *Transpl Int*. 2014 Nov;27(11):1192-204.
78. Chadban SJ, Eris JM, Kanellis J, et al; SOCRATES Study Group. A randomized, controlled trial of everolimus-based dual immunosuppression versus standard of care in de novo kidney transplant recipients. *Transpl Int*. 2014 Mar;27(3):302-11.
79. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2013 Oct;27(4):97-107.
80. Kamar N, Del Bello A, Congy-Jolivet N, et al. Incidence of donor-specific antibodies in kidney transplant patients following conversion to an everolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen. *Clin Transplant*. 2013 May-Jun;27(3):455-62.
81. Maripuri S, Kasiske BL. The role of mycophenolate mofetil in kidney transplantation revisited. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Jan;28(1):26-31.
82. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Efficacy and safety of antibody induction therapy in the current era of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Oct;31(10):1730-8.
83. Opelz G, Unterrainer C, Süsal C, Döhler B. Immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor and incidence of post-transplant cancer in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Aug;31(8):1360-7.
84. Durrbach A, Pestana JM, Florman S. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*. 2016 ;16:3192-3201.

85. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2016;16(7):2117-38.
86. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2016 28;374:333-43.
87. Halloran PF, Pereira AB, Chang J, et al. Microarray diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant biopsies: an international prospective study (INTERCOM). *Am J Transplant.* 2013 Nov;13(11):2865-74.
88. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, et al.; STRATO Investigators.. Switching STUDy of Kidney TRansplant PATients with Tremor to LCP-Tacro (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clin Transplant.* 2015 Sep;29(9):796-805.
 1. Grinyó JM, Petruzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014 Dec;10(12):1567-79.
89. Grafalon Neovii- ChPL 2015
90. Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, Woodle ES, Alloway RR. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations ASTCOFF): An Open-Label, Prospective, Randomized, Two-Arm, Three-Period Crossover Study. *Am J Transplant.* 2016 Jun 24.
91. Caillard S, Moulin B, Buron F, et al. Advagraf(®) , a once-daily prolonged release tacrolimus formulation, in kidney transplantation: literature review and guidelines from a panel of experts. *Transpl Int.* 2016;29:860-9.
92. Bunnapradist S, Rostaing L, Alloway RR, et al. LCPT once-daily extended-release tacrolimus tablets versus twice-daily capsules: a pooled analysis of two phase 3 trials in important de novo and stable kidney transplant recipient subgroups. *Transpl Int.* 2016;29(5):603-11
93. Rostaing L, Bunnapradist S, Grinyó JM, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients: Two-Year Results of Phase 3, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016 Apr;67(4):648-59.
94. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, et al.; Envarsus study group.. Novel once-daily extended-release tacrolimus (LCPT) versus twice-daily tacrolimus in de novo kidney transplants: one-year results of Phase III, double-blind, randomized trial. *Am J Transplant.* 2014
95. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, et al. MELT investigators.. Conversion from twice-daily tacrolimus to once-daily extended release tacrolimus (LCPT): the phase III randomized MELT trial. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13(3):760-9.
96. Budde K, Lehner F, Sommerer C, et al.. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to everolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant.* 2015 Jan;15(1):119-28.
97. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR. Et al.: Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation(COMMIT) Group. *Transplantation.* 2017101(4S Suppl 2):S1-S56.
98. Rodrigo E, Segundo DS, Fernández-Fresnedo G. et al.: Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation.* 2016;100(11):2479-2485.
99. Shuker N, Shuker L, van Rosmalen J.: A high inpatient variability in tacrolimus exposure is associated with poor long-term outcome of kidney transplantation. *Transpl Int.*2016;29(11):1158-1167.
100. Vanhove T, Vermeulen T, Annaert P, Lerut E, Kuypers DRJ.: High Inpatient Variability of Tacrolimus Concentrations Predicts Accelerated Progression of Chronic Histologic Lesions in Renal Recipients. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2954-2963.
101. Thölking G, Gerth HU, Schuette-Nuetgen K, Reuter S.: Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation. *World J Transplant.* 2017;7(1):26-33.
102. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 26. Review.

103. Viglietti D, Loupy A, Vernerey D. et al.: Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(2):702-715.
104. Davis S, Gralla J, Klem P. et al.: Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2017 Sep 19.
105. Gatault P, Kamar N, Büchler M, et al. Reduction of extended-release tacrolimus dose in low-immunological-risk kidney transplant recipients increases risk of rejection and appearance of donor-specific antibodies: a randomized study. *Am J Transpl.* 2017;17:1370-1379.
106. Béland MA, Lapointe I, Noël R. et al.: Higher calcineurin inhibitor levels predict better kidney graft survival in patients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies: a cohort study. *Transpl Int.* 2017;30(5):502-509.
107. de Fijter JW, Holdaas H, Øyen O. et al.: ELEVATE Study Group. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant.* 2017;17(7):1853-1867.
108. Guidelines for the detection and characterisation of clinically relevant alloantibodies in allotransplantation* BSHIT/BTS version 3.0, Revised June 2014
109. Susal C et al. Algorithms for the determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients. *Tissue Antigens*, 2013, 82, 83–92
110. Schinstock CA et al. Interpreting Anti-HLA Antibody Testing Data: A Practical Guide for Physicians. *Transplantation* 2016;100: 1619–1628
111. Wan SS, Ying TD, Wyburn K, et al. The Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation.* 2018 Apr;102(4):557-568.
112. Ghyselen L, Naesens M. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy. *Transplant Rev (Orlando).* 2018.
113. van den Hoogen MW, Kamburova EG, Baas MC, et al. Rituximab as induction therapy after renal transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Transplant.* 2015 Feb;15(2):407-16
114. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al.; TRANSFORM Investigators. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7)
115. Ying T, Wong G, Lim W, Kanellis J, et al. De novo or early conversion to everolimus and long-term cancer outcomes in kidney transplant recipients: A trial-based linkage study. *Am J Transplant.* 2018 May 26.
116. Bamoulid J, Crepin T, Gaiffe E, et al. Immune reconstitution with two different rabbit polyclonal anti-thymocytes globulins. *Transpl Immunol.* 2017 Dec;45:48-52.
117. Burkhalter F, Schaub S, Bucher C, et al. A Comparison of Two Types of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Immunological High-Risk Kidney Recipients: A Prospective Randomized Control Study. *PLoS One.* 2016 Nov 17;11(11)
118. Karpe KM, Talaulikar GS, Walters GD. Calcineurin inhibitor withdrawal or tapering for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 21;7
119. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal Transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063)
120. Grinyó JM, Del Carmen Rial M, Alberu J, et al.. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2017 May;69(5):587-594.
121. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M., The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2318-2331.
122. Schinstock, C. A., Mannon, R. B., Budde, K., et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the transplantation society working group. *Transplantation* 2020; 104 (5): 911–922.
123. Sablik, K. A., Clahsen-Van Groningen, M. C., Looman, C. et al. Treatment with intravenous immunoglobulins and methylprednisolone may significantly decrease loss of renal function in chronic-active antibody-mediated rejection. *BMC Nephrol.* 2019; 20 (1): 218.
124. Tedla FM, Roche-Recinos A, Brar A. Intravenous immunoglobulin in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20(6):630-7.

125. Sautenet B, Blanco G, Buchler M, et al. One-year results of the effects of rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation: RITUX ERAH, a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation*. 2016; 100(2):391–399.
126. Moreso, F., Crespo, M., Ruiz, J. C., et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: a multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am. J. Transpl.* 2018; 18 (4): 927–935.
127. Piñeiro, G. J., De Sousa-Amorim, E., et al. Rituximab, plasma exchange and immunoglobulins: an ineffective treatment for chronic active antibody-mediated rejection. *BMC Nephrol.*2019; 19 (1): 261.
128. Redfield, R. R., Jordan, S. C., Busque, S., et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamic activity of obinutuzumab, a type 2 anti- CD 20 monoclonal antibody for the desensitization of candidates for renal transplant. *Am. J. Transpl.* 2019;19 (11): 3035–3045.
129. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *J Am Soc Nephrol.* 2018 ;29(2):591-605..
130. Tremblay S, Driscoll JJ, Rike-Shields A, et al. A prospective, iterative, adaptive trial of carfilzomib-based desensitization. *Am J Transplant.* 2020 ;20(2):411-421.
131. Jordan, S. C.,Choi, J.,Kim,, et al. Interleukin-6,A cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft ejection. *Transplantation* 2017;101 (1), 32–44.
132. Choi, J., Aubert, O., Vo, A., et al. Assessment of tocilizumab (Anti-Interleukin-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy in HLA-sensitized renal allograft recipients. *Am. J. Transpl.* 2017;17(9): 2381–2389
133. Doberer, K., Duerr, M., Halloran, P. F.,et al. A randomized clinical trial of anti-IL-6 antibody clazakizumab in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *JASN* 2020; 32, 708: 2020071106
134. P. Nickerson, G. Böhm, S. Chadban et al. Clazakizumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: Phase 3 IMAGINE Study Design. Meeting: [2021 American Transplant Congress](#), abstract number: 1047
135. Glotz, D., Russ, G., Rostaing, L., et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am. J. Transpl.* 2019;19 (10): 2865–2875.
136. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2017; 17(3):682–691.
137. Berger M, Lefaucheur C, Jordan SC. Update on C1 Esterase Inhibitor in Human Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(9):1763-1775.
138. Fiorentino M, Gallo P, Giliberti M, Colucci V, et al. Management of patients with a failed kidney transplant: what should we do? *Clin Kidney J.* 2020 Jul 13;14(1):98-106.
139. Eskandary F, Jilma B, Mühlbacher J, et al. Anti-C1s monoclonal antibody BIV009 in late antibody-mediated kidney allograft rejection-results from a first-in-patient phase 1 trial. *Am J Transplant.* 2018 ;18(4):916-926.
140. van der Zwan M, Hesselink DA, van den Hoogen MWF, Baan CC. Costimulation Blockade in Kidney Transplant Recipients. *Drugs.* 2020 Jan;80(1):33-46.
141. Leibler C, Matignon M, Moktefi A, et al. Belatacept in renal transplant recipient with mild immunologic risk factor: A pilot prospective study (BELACOR). *Am J Transplant.* 2019;19(3):894-906.
142. Kumar D, Raynaud M, Chang J,et al. Impact of Belatacept Conversion on Renal Function, Histology, and Gene Expression in Kidney Transplant Patients With Chronic Active Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. 2021;105(3):660-667.
143. Ristov J, Espie P, Ulrich P, . Characterization of the in vitro and in vivo properties of CFZ533, a blocking and non-depleting anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J ransplant.* 2018;18(12):2895-2904.
144. Stanley C, Jordan, Tomas Lorant, Jua Choi et al. IgG Endopeptidase in Highly sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med* 2017; 377:442-453.
145. Huang E, Maldonado AQ, Kjellman C, Jordan SC. Imlifidase for the treatment of anti-HLA antibody-mediated processes in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2021 Sep 1.
146. Bergan S, Brunet M, Hesselink DA, et al. Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit.* 2021 Apr 1;43(2):150-200.

147. Wojciechowski D, Wiseman A. Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;16(8):1264-1271.
148. Parlakpınar H, Gunata M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021 Aug 20:1-15.
149. Kim MY, Brennan DC. Therapies for Chronic Allograft Rejection. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 15;12:651222.
150. Hecking M, Sharif A, Eller K, Jenssen T. Management of post-transplant diabetes: immunosuppression, early prevention, and novel antidiabetics. *Transpl Int*. 2021 Jan;34(1):27-48.
151. Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: International derivation and validation study. *BMJ* 366: l4923, 2019.
152. Olaso D, Manook M, Moris D, Knechtle S, Kwun J. Optimal immunosuppression Strategy in the Sensitized Kidney Transplant Recipient. *J Clin Med*. 2021 Aug 18;10(16):3656.
153. Yeung MY, Gabardi S, Sayegh MH. Use of polyclonal/monoclonal antibody therapies in transplantation. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Mar;17(3):339-352.
154. Kotha S, Lawendy B, Asim S, et al. Impact of immunosuppression on incidence of post-transplant diabetes mellitus in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*. 2021 Oct 18;11(10):432-442.
155. Bodnar-Broniarczyk M, Durlik M, Bączkowska T, et al. . Kidney and Liver Tissue Tacrolimus Concentrations in Adult Transplant Recipients-The Influence of the Whole Blood and Tissue Concentrations on Efficiency of Treatment during Immunosuppressive Therapy. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 28;13(10):1576.
156. Park Y, Lee H, Eum SH, et al. Inpatient Variability in Tacrolimus Trough Levels Over 2 Years Affects Long-Term Allograft Outcomes of Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2021 Sep 30;12:746013.
157. Pankewycz O, Onan E, Rucker D, et al. A new model to determine Optimal Exposure to Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil after renal transplantation. *Clin Transplant*. 2020 Jul;34(7):e13893.
158. Gierczak V, Noble J, Malvezzi P, et al. Early Steroid Withdrawal After Kidney Transplantation in Patients at Risk for New-Onset Diabetes After Transplantation. *Transplant Proc*. 2021 Sep;53(7):2216-2226.
159. Cheungpasitporn W, Lentine KL, Tan JC, et al. Immunosuppression Considerations for Older Kidney Transplant Recipients. *Curr Transplant Rep*. 2021 Jun;8(2):100-110
160. Owoyemi I, Tandukar S, Jorgensen DR, et al. Impact of Subclinical and Clinical Kidney Allograft Rejection Within 1 Year Posttransplantation Among Compatible Transplant With Steroid Withdrawal Protocol. *Transplant Direct*. 2021 Jun 8;7(7):e706.
161. Aref A, Sharma A, Halawa A. Does steroid-free immunosuppression improve the outcome in kidney transplant recipients compared to conventional protocols? *World J Transplant*. 2021 Apr 18;11(4):99-113.
162. Bae S, McAdams-DeMarco MA, Massie AB, et al. Pre-existing diabetes and PTDM in kidney transplant recipients: how to handle immunosuppression. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jan;14(1):55-66.
163. Ahmad N, Khan TFT, Nadeem N, Fourtounas K. Steroid-Sparing and Steroid-Based Immunosuppression in Kidney Transplant: Is There a Difference in Outcomes and Recipient Comorbidities? *Exp Clin Transplant*. 2020 Oct;18(5):572-576.
164. Phanish MK, Hull RP, Andrews PA, et al. South West Thames Renal Transplantation Network. Immunological risk stratification and tailored immunisation of immunosuppression in renal transplant recipients. *BMC Nephrol*. 2020 Mar 11;21(1):92.
165. Brakemeier S, Arns W, Lehner F, et al. Everolimus in de novo kidney transplant recipients participating in the Eurotransplant senior program: Results of a prospective randomized multicenter study (SENATOR). *PLoS One*. 2019 Sep 19;14(9).
166. Zeng J, Zhong Q, Feng X, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Immunol*. 2021 Sep 3;12:663602.
167. Hirunsatitpran P, Hanprasertpong N, Noppakun K, et al. Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jul 8.
168. Romagnoli J, Tagliaferri L, Acampora A, et al. Management of the kidney transplant patient with Cancer: Report from a Multidisciplinary Consensus Conference. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021 Jul;35(3):100636.

169. Cheungpasitporn W, Lentine KL, Tan JC, *Immunosuppression Considerations for Older Kidney Transplant Recipients*. *Curr Transplant Rep*. 2021 Jun;8(2):100-110.
170. Hellemans R, Pengel LHM, Choquet S, Maggiore U; for ESOT Workstream 3 of the TLJ (Transplant Learning Journey) project. *Managing immunosuppressive therapy in potentially cured post-kidney transplant cancer (excluding non-melanoma skin cancer): an overview of the available evidence and guidance for share ddecision-making*. *Transplant International* 2021; 34: 1789–1800.
171. Chevallier E, Jouve T, Rostaing L, Malvezzi P, Noble J. *pre-existing diabetes and PTDM in kidney transplant recipients: how to handle immunosuppression*. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jan;14(1):55-66.
172. Terrec F, Jouve T, Naciri-Bennani H, et al. *Late Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in Kidney-Transplant Recipients Has a Significant Beneficial Impact on Glycemic Parameters*. *Transplant Direct*. 2019 Dec 24;6(1):e517.
173. Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, et al. *Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma*. *Int J Cancer* 2019;144:886–96.
174. Davis S, Mohan S. *Managing Patients with Failing Kidney Allograft: Many Questions Remain*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Mar 10:CJN.1462092
175. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, et al. *The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients*. *Am J Transplant*. 2021 Sep;21(9):2937-2949.
176. Filippone EJ, Farber JL. *The Problem of Subclinical Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplantation*. *Transplantation*. 2021 Jun 1;105(6):1176-1187.
177. Song TR, Jiang YM, Liu JP, et al. *Steroid withdrawal or avoidance is safe in high-risk kidney transplants: A systematic review and meta-analysis*. *Kaohsiung J Med Sci*. 2019 Jun;35(6):350-357.
178. Aref A, Sharma A, Halawa A. *Does steroid-free immunosuppression improve the outcome in kidney transplant recipients compared to conventional protocols?* *World J Transplant*. 2021 Apr 18;11(4):99-113.

3. Immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci

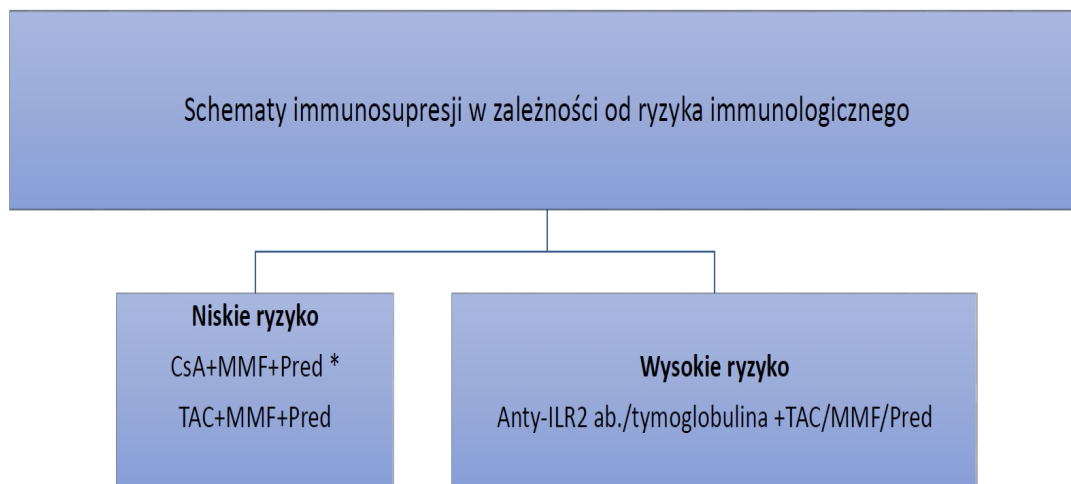
Ryszard Grenda

Wstęp.

Immunosupresja u dzieci po transplantacji nerki, podobnie jak u chorych dorosłych, jest dobierana do wskazań i czynników ryzyka, niemniej także do swoistych dla wieku odrębności. Wyniki prowadzonych u dzieci randomizowanych badań klinicznych (m.in. o akronimach TWIST i CRADLE) zmieniły dawniejsze zasady leczenia. Obecnie w wielu krajach (w tym i w Polsce) standardem podstawowej immunosupresji podtrzymującej (*maintenance*) jest skojarzenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu i prednizonem (TAC+MMF+Pred). W przypadkach podwyższonego ryzyka nawrotu kłębuszkowego zapalenia nerek (u dzieci głównie zespołu nerczykowego), podstawą immunosupresji jest cyklosporyna A, zastępująca takrolimus w schemacie trójlekowym. Jakkolwiek nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie, to uznaje się, na podstawie badań niższej rangi wg. EBM (*Evidence Based Medicine*), że cyklosporyna wykazuje większą skuteczność w leczeniu nawrotu kłębuszkowego zapalenia nerek po transplantacji, w tym głównie wskutek dodatkowych mechanizmów jej działania (poza działaniem ściśle „immunologicznym”). W przypadkach wysokiego ryzyka, takich jak retransplantacja i/lub obecność wysokiego miana przeciwciał swoistych dla dawcy (DSA; *donor specific antibodies*), dodatkowo stosuje się deplecyjną indukcję poliklonalną (tymoglobuliną) lub monoklonalną indukcję blokującą receptor dla interleukiny 2 (IL2Ra) (bazyliksymab). Stosowanie tymoglobuliny jest kontrowersyjne u dzieci < 10 roku życia, ze względu na istotne podwyższenie ryzyka rozwoju potransplantacyjnej limfoproliferacji (PTLD) lub chłoniaka B-komórkowego przy niedobraniu statusu nosicielstwa EBV (dawca+/biorca-), co jest bardzo częstym zdarzeniem w tej grupie wiekowej, bowiem większość dzieci < 10 r.ż. jest seroujemna (*EBV naive*). W USA u dzieci stosowane bywa deplecyjne przeciwciało monoklonalne – alemtuzumab (anty-CD52), którego podanie umożliwi ograniczenie immunosupresji podtrzymującej u chorych niskiego ryzyka immunologicznego do monoterapii niskimi dawkami takrolimusu. Inhibitory mTOR u dzieci wybierane „wtórnie”, celem zmniejszenia ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny (CNI) w przypadkach nefrotoksyczności CNI lub u chorych zagrożonych innymi swoistymi powikłaniami tych leków (np. neurotoksycznością CNI u dzieci z padaczką). Niemniej, w randomizowanym badaniu klinicznym (akronim CRADLE) wykazano długotrwałe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ewerolimusu u dzieci (niskiego ryzyka immunologicznego) przy zmniejszeniu ekspozycji na inhibitor kalcyneuryny oraz dodatkowo z wdrożoną > 6 miesięcy po transplantacji – wtórną eliminacją steroidów. Dostępne są także dane wskazujące na dodatkowy, korzystny efekt ewerolimusu w postaci zmniejszenia nasilenia replikacji wirusa cytomegalii CMV u dzieci po transplantacji nerki.

Ogólne zasady doboru immunosupresji u dzieci przedstawia rycina 1. W tabeli 1 zestawiono czynniki ryzyka, wpływające na indywidualizację immunosupresji u dzieci, a w tabeli 2 - dawkowanie leków.

Ryc.1. Dobór immunosupresji do zakresu ryzyka immunologicznego



* Protokół zalecany przy ryzyku nawrotu zespołu nerczycowego

Tabela 1. Czynniki ryzyka, wpływające na indywidualizację immunosupresji u dzieci

Czynniki zmniejszające ryzyko	Czynniki nieco podwyższonego ryzyka	Czynniki wysokiego ryzyka	Dodatkowe czynniki
<ul style="list-style-type: none"> -dobry dobór tkankowy - przeszczepienie od żywego dawcy -dobra jakość narządu -krótki czas niedokrwienia - dobry stan ogólny biorcy (nieobecność schorzeń towarzyszących) 	<ul style="list-style-type: none"> - słaby dobór tkankowy -ostra martwica cewek -nieregularne przyjmowanie leków -nietypowy metabolizm leków -zła tolerancja leków (działania niepożądane ograniczają możliwość optymalnego dawkowania) 	<ul style="list-style-type: none"> - PRA > 50% - utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania - MFI DSA > 3000 	<p>Choroba podstawowa o wysokiej skłonności do nawrotu po transplantacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zespół nerczycowy - atypowy zespół hemolityczno-mocznicy (aHUS) <p>Wysoka częstość seronegatywności w zakresie EBV < 10 roku życia</p> <p>Wysoka częstość przestrzegania zaleceń u młodocianych</p>

PRA – panel reactive antibodies

MFI DSA – mean fluorescent intensity (of) donor specific antibodies

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

Lek	Dawkowanie	Stężenie we krwi przed kolejną dawką (Co)
Cyklosporyna A	Doustnie: początkowo 300 mg/m ² w dwóch-trzech dawkach/dobę; następne dawki pod kontrolą stężenia; średnio 4-5 mg/kg/dobę	<ul style="list-style-type: none"> · w pierwszym miesiącu po Tx: 200-250 ng/ml · 2-6 miesiąc po Tx: 175-250 ng/ml · 6-12 miesiąc po Tx: 175-200 ng/ml · > 1 roku po Tx: 150-175 ng/ml *
Takrolimus	Doustnie: początkowo 0,15 mg/kg w dwóch dawkach/dobę; następne dawki pod kontrolą stężenia	<ul style="list-style-type: none"> · 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	Doustnie : do 2 mg/kg/dobę	Nie wykonuje się rutynowo oznaczeń stężenia metabolitów leku
Mykofenolan mofetylu	Doustnie: do 1,2 g/m ² w dwóch dawkach, w podstawowej immunosupresji ***	Nie stosuje się rutynowo oznaczeń stężenia kwasu mykofenolowego przed kolejną dawką (Co) W wybranych przypadkach oznaczenia zakres: 1-3 ng/ml
Sól sodowa mykofenolanu	****	****
Prednizon	Doustnie : początkowo 60 mg/m ² w czterech dawkach; potem co tydzień : 30-15-9-6 mg/m ² w dwóch, potem jednej dawce; docelowe dawka < 0,1 mg/kg *****	Nie wykonuje się rutynowo oznaczeń stężenia leku
Bazyliksymb	Dożylnie w dobie 0 i dobie 4: <ul style="list-style-type: none"> · 10 mg/dawkę < 40 kg masy ciała · 20 mg/dawkę > 40 kg masy ciała · łącznie 2 dawki 	Nie ocenia się rutynowo stężenia leku ani wysycenia receptorów; efekt działania leku utrzymuje się średnio przez ok. 60 dni po podaniu drugiej dawki
Sirolimus	Doustnie: dawka nasycająca 6 mg/m ² /dobę (£6mg/dawkę), podtrzymująca 2 mg/m ² /dobę; następnie dobierana pod kontrolą stężenia leku we krwi; podanie pierwszej dawki odroczone > 6 tygodni od transplantacji	Zakres: 4-12 ng/ml
Ewerolimus	Doustnie: dawka nasycająca 2 mg/m ² /dobę, następnie dobierana do stężenia; podanie pierwszej dawki odroczone > 6 tygodni od transplantacji	Zakres: 3-6 ng/ml *****

* przy przewlekłej nefrotoksyczności inhibitora kalcyneuryny docelowe stężenie leku może być istotnie niższe (o ok. 50%) w skojarzeniu z mTORi
** wysokość pożądanego stężenia zależy m.in. od indywidualnej tolerancji leku oraz występujących (indywidualnie) immunologicznych czynników ryzyka
*** przy kojarzeniu MMF i TAC, dawka MMF powinna być obniżona ; wielkość dawki powinna być ustalona na podstawie oznaczenia stężenia kwasu mykofenolowego (MPA) we krwi.
**** lek nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci
***** nie dotyczy schematu eliminującego steroidy
***** przy terapii skojarzonej z inhibitorem kalcyneuryny

Leki generyczne

Dostępnych jest kilka preparatów odtwórczych (generycznych) cyklosporyny A, takrolimusu oraz mykofenolanu mofetylu, które w zależności od zmieniających się ściśle administracyjnych decyzji, są (lub nie) obejmowane kolejnymi listami refundacyjnymi. Ze względu na brak danych na temat doświadczeń z nimi u dzieci po transplantacji nerki, spełniających kryteria EBM, zasady ich stosowania powinny zgodne ze stanowiskiem ESOT (*European Society for Organ Transplantation*), zalecającym daleko idącą ostrożność w ich stosowaniu. Ostrożność taka jest szczególnie wskazana przy zamiarze prowadzenia innowacyjnych schematów leczenia, opartych na zminimalizowaniu ekspozycji na konkretny lek lub jego pełnym wycofaniu, przy zachowaniu stosowania pozostałych (podstawowych) leków. Wówczas całe bezpieczeństwo terapii jest oparte na niesprawdzonym (w populacji pediatrycznej) leku, co nie jest pożądane.

Wskazania do indukcji.

Dane z dwóch odrębnych wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci potwierdziły nieobecność znaczenia klinicznego indukcji przeciwciałami anti-IL2Ra u chorych o standardowym ryzyku immunologicznym, tak więc ich stosowanie powinno być ograniczone do przypadków wysokiego ryzyka immunologicznego lub do planu wczesnego wycofywania steroidów. Podobne ograniczenia dotyczą stosowania przeciwciał deplecyjnych, z zastrzeżeniem co do bezpieczeństwa tej terapii, opisanym powyżej.

Schematy z wycofaniem steroidów

Jednym z podstawowych powikłań steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki jest zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość, występujące obok tradycyjnych działań niepożądanych korytkoterapii, takich jak nietolerancja glukozy, dyslipidemia, gorsza kontrola ciśnienia krwi, zaćma i zaburzenia uwapnienia kości. Niedobór wzrostu jest najbardziej nasilony u dzieci, u których niewydolność nerek rozwinęła się w wieku przedpokwitaniowym (ang. *pre-pubertal*), długo dializowanych przed transplantacją oraz u chorych leczonych w przeszłości (w czasie terapii choroby podstawowej) korytkoidami. Celem zmniejszenia ekspozycji na steroidy stosowane są cztery sposoby postępowania:

- podawanie steroidów co drugi dzień (ang. *alternate-day steroid regimen*)
- późne odstawienie steroidów (najczęściej > 6-12 miesięcy po transplantacji) (ang. *late withdrawal*)
- wczesne odstawienie steroidów (< 7 dnia po transplantacji) (ang. *early withdrawal*)
- całkowite unikanie podawania steroidów (ang. *complete avoidance*) – obecnie już nie stosowane, ze względu na konieczność ponadstandardowego przedłużenia indukcji

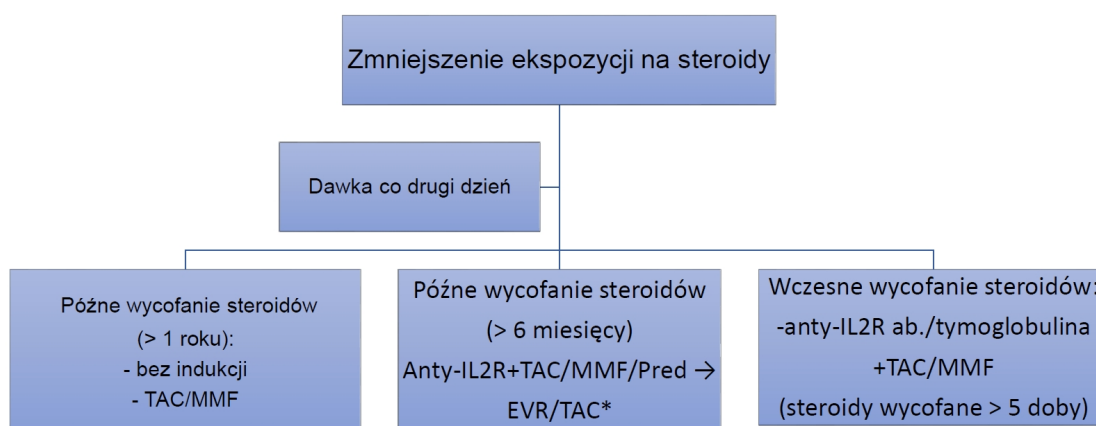
Z odpowiednich badań klinicznych wynika, że u dzieci o niskim ryzyku immunologicznym można bezpiecznie odstawiać steroidy, albo późno, np. po upływie roku po transplantacji, po wykazaniu stabilnego przebiegu klinicznego w tym okresie, co nie wymaga indukcji (za to bywa monitorowane biopsjami protokolarnymi), albo wcześniej – pod osłoną indukcji przeciwciałami mono- lub poliklonalnymi. W tym celu w badaniach klinicznych stosowano daklizumab, bazyliksymab, alemtuzumab oraz tymoglobulinę, a w terapii podtrzymującej kojarzono takrolimus z mykofenolanem mofetylu (albo stosowano monoterapię takrolimusem przy podawaniu alemtuzumabu). U chorych o standardowym ryzyku immunologicznym w indukcji (przy odstawianiu steroidów) stosowano blokujące przeciwciała monoklonalne, natomiast u chorych wysokiego ryzyka – tylko deplecyjne

poliklonalne (tymoglobulinę). Należy podkreślić znaczenie utrzymywania stabilnego stężenia takrolimusu > 6 ng/ml dla zapobiegania wytwarzania DSA u chorych nieotrzymujących steroidów, w okresie zanikania efektu indukcji (> 2 miesiące po podaniu bazyliksymabu i > 6 miesięcy po podaniu tymoglobuliny w dawce kumulacyjnej do 5 mg/kg/kurację). Przy kwalifikacji do immunosupresji bezsteroidowej trzeba wziąć pod uwagę typowe dla młodocianych pacjentów ryzyko *non-adherence*.

Odrębne postępowanie zaproponowano w badaniu CRADLE, skupionym na ocenie ewerolimusu (EVR): indukcja bazyliksymabem + TAC/MMF/Pred → zamiana MMF na EVR po 4-6 tygodniach → obniżenie dawki TAC → wycofanie steroidów po 6 miesiącach po transplantacji nerki.

Schematy postępowania ukierunkowane na eliminację steroidów przedstawiono na rycinie 2.

Ryc.2 Schematy immunosupresji obniżające ekspozycję na steroidy (ang. *steroid minimization protocols*) u dzieci po transplantacji nerki



* przy dodaniu EVR - obniżenie dawki TAC

Odrębności immunosupresji u dzieci swoiste dla wieku

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 P-4503P co powoduje, że przy podawaniu inhibitorów kalcyneuryny (CNI) dwa razy na dobę, stężenie leku przed kolejną dawką (C₀) jest zbyt niskie, co z kolei skłania do nadmiernego podwyższania dawek. Utrzymanie optymalnego pola pod krzywą (wykresu stężenia leku) wymaga u części pacjentów stosowania trzech dawek CNI na dobę, co pogarsza jakość przestrzegania zaleceń (ang. *non-compliance*), przede wszystkim dlatego, że podanie trzeciej dawki wypada nocą (o godzinie 24.00-1.00). U części chorych problem daje się rozwiązać poprzez stosowanie Advagrafu. U dzieci tych często obserwuje się znaczne odchylenia między stężeniami leków we krwi w kolejnych oznaczeniach, co utrudnia dobór właściwej dawki i powoduje, że oznaczenia te muszą być często powtarzane.
- Większej podatności na neurotoksyczne działania niepożądane CNI, zwłaszcza u dzieci z wywiadem padaczkowym. Wymaga to stosowania profilaktycznie leków

przeciwdrgawkowych i kontrolowania ich stężenia we krwi. Jeżeli zachodzi potrzeba stosowania określonych leków przeciwpadaczkowych, wówczas wobec tego, iż zmieniają one aktywność enzymów cytochromu P- 4503P, należy częściej kontrolować stężenie CNI oraz mTORi.

- Nastolatki po transplantacji (w tym zwłaszcza płci żeńskiej) stanowią grupę najwyższego ryzyka celowego nieprzestrzegania zaleceń (ang. *non-adherence*). Ma to miejsce zwłaszcza w sytuacji, kiedy stosowane leki powodują tzw. powikłania kosmetyczne (zmieniające niekorzystnie wygląd). Dotyczy to głównie kortykoidów oraz cyklosporyny A. W takich sytuacjach należy wyjątkowo starannie monitorować immunosupresję.

Wpływ ryzyka nawrotu choroby podstawowej na dobór immunosupresji.

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy o ciężkim przebiegu nawraca u dzieci po przeszczepieniu nerki w 40-50% przypadków. Preformowane krążące limfokiny (ang. *protein permeability factors*) uszkodzające mikrostrukturę kłębuszków szybko ujawniają swe działanie i białkomocz może występować nawet w pierwszej dobie po transplantacji. Postępowanie obejmuje stosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu (10 mg/kg), utrzymywanie stężenia cyklosporyny A we krwi (C_0) na poziomie ok. 300 ng/ml i wykonywanie powtarzanych zabiegów plazmaferezy: 6-12 lub więcej wymian osocza rzędu ok. 40-80 ml/kg masy ciała. W leczeniu nawrotów zespołu nerczycowego wykorzystuje się także rytuksymab, podawany w 2-4 dawkach 375 mg/m², niemniej skuteczność tego leku w tym wskazaniu zależy od „trafienia” w (odpowiadający jego mechanizmowi) wariant choroby, co nie zawsze ma miejsce ze względu na heterogenność odmian zespołu nerczycowego. W pewnych przypadkach uzyskuje się więc szybką i długotrwałą remisję, ale w innych efektu nie ma. Potencjalnie skutecznym (choć także tylko w przypadku „trafienia” w mechanizm nawrotu) w tym zakresie lekiem jest także abatacept, inhibitor ko-stymulacyjnej cząsteczki B7-1 (CD80), której nadmierna ekspresja sprzyja rozwojowi zespołu nerczycowego i oporności na leczenie. Lek podawano w dawce (10 mg/kg).

Zespół hemolityczno-mocznicowy

U dzieci po transplantacji nerki szybko nawraca mikroangiopatia zakrzepowa – atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS; ang. *atypical hemolytic-uremic syndrome*). Ryzyko i kliniczna manifestacja nawrotu zależy od typu mutacji genów, kodujących cząstki regulujące układ dopełniacza. W tych przypadkach choroba może nawrócić po transplantacji niezależnie od stosowanej immunosupresji. Przypadki najcięższe wymagają niezwłocznego podania leku ekulizumab, monoklonalnego przeciwciała anty- C5 układu dopełniacza. Dostępna już (2021) odmiana tego leku (rawulizumab) pozwala na dwukrotnie rzadsze podawanie koniecznej dawki dożylniej (co 4 tygodnie).

Immunosupresja w ostrym i przewlekłym odrzucaniu przeszczepu nerki u dzieci.

Standardem postępowania jest podanie 3-6 uderzeniowych dawek 10 mg/kg metyloprednizolonu dożylnie. W przypadkach kortykoidooporności stosuje się deplecyjną surowicę antylimfocytarną (tymoglobulinę) przez 7-10 dni. Dawkowanie tymoglobuliny rozpoczyna się od 1,25 mg/kg, a następnie dawkę dobiera się pod kontrolą liczby komórek T-CD₃ we krwi obwodowej, ocenianej w cytometrze przepływowym. Ich liczba

przed kolejną dawką leku powinna pozostawać w zakresie 25-50/mm³. Należy podkreślić, że istnieją także odrębne zasady dawkowania tego leku oparte na podawaniu dawki „sztywnej” (bez monitorowania liczby CD₃) sięgającej maksymalnie 9 mg/kg/kurację (np. 6 x 1,5 mg/dawkę), niemniej zwiększa to ryzyko powikłań, w tym onkologicznych. Lekiem stosowanym w ostrym humoralnym odrzucaniu jest ekulizumab, blokujący mechanizm wykonawczy tego procesu (uszkodzenie śródbłonna naczyń). Innowacyjnym lekiem ograniczającym produkcję swoistych przeciwciał anty-HLA (ang. *donor specific antibodies*; DSA) jaki z powodzeniem stosowano u dzieci był bortezomib, podawany w 4 dawkach po 1,3 g/m² powierzchni ciała u chorych otrzymujących indukację poliklonalną (tymoglobuliną), TAC, MMF i 3 dawki metyloprednizolonu. W przypadkach przewlekłego humoralnego odrzucania (DSA +; C_{4d} +) opisany u dzieci protokół postępowania obejmuje wykonywanie plazmaferezy oraz podawanie rytuksymabu (375 mg/m²) i /lub wysokich dawek immunoglobulin (2 g/kg/dawkę), niemniej skuteczność tego postępowania (wyrażona zahamowaniem postępu procesu) nie przekracza 60-70% w 2-letniej obserwacji.

Piśmiennictwo:

Kategorie doniesień:

- A - wyniki wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych
- B - wyniki nierandomizowanych badań klinicznych
- C - doświadczenie własne lub opinia autora
- D - opis pojedynczego lub kilku przypadków

- (B) Billing H, Rieger S, Süsal C et al. *IVIg and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up.* *Transpl Int.* 2012;25(11):1165-1173
- (B) Ettenger R, Hoyer PF, Grimm P, Webb N, et al. and Everolimus Pediatric Study Group. *Multicenter trial of everolimus in pediatric renal transplant recipients: results at three year.* *Pediatr Transplant.* 2008;12(4):456-463
- (A) Filler G, Webb JN, Milford D et al.: *Four -year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs ciclosporin microemulsion.* *Pediatr Transplant* 2005, 9, 498-505
- (A) Grenda R, Watson A, Vondrak K, Webb NJ, Beattie J and Pediatric Tacrolimus Study Group: *Tacrolimus triple therapy with and without monoclonal antibody administration: a multicenter, randomised study in pediatric kidney transplantation.* *Am J Transplant*,2006,6,1666-1672
- (A) Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, et al: *A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study.* *Am J Transplant.* 2010, 10(4):828-836.
- (C) Grenda R. *Biologics in renal transplantation.* *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (7):1087-1098
- (C) Grenda R. *Steroid minimization in renal transplantation.* *Pediatr Nephrol* 2013;28 (11): 2107-2112
- (D) Grenda R, Jarmużek W, Rubik J et al. *Rituximab is not a "magic drug" in post-transplant recurrence of nephrotic syndrome.* *Eur J Pediatr.* 2016;175(9):1133-1137.
- (C) Grenda R, Durlík M. *Eculizumab in Renal Transplantation: A 2017 Update.* *Ann Transplant.* 2017;22:550-554.
- (A) Grosmann A on behalf of Simulect Study Group: *Basiliximab as induction after pediatric renal transplantation with triple immunosuppression of MMF, CsA and prednisone; 2 -year-posttransplantation results.* *Pediatr Nephrol* 2008, 23 (9), 1594 - 1599
- (C) Harrison J, Schiff J, Coursol C et al. *Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective.* *Transplantation* 2012;93: 657-665
- (A) Hsiao M, Fernandez HE, Gjertson D et al: *Monitoring non adherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation.* *Transplantation.* 2011;92(8):918-922
- (D) Jalanko H, Peltonen S, Koskinen A et al: *Successful liver-kidney transplantation in two children with aHUS caused by a mutation in complement factor H.* *Am J Transplant.* 2008, 8(1):216-221
- (B) Li L, Chaudhuri A, Chen A et al. *Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation.* *Transplantation* 2010; 90: 1516-1520
- (C) Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. *for HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children.* *Pediatr Nephrol* 2016;31(1):15-39

- (B) Nguyen S, Galloway B, Butani L. Efficacy of bortezomib for reducing donor-specific antibodies in children and adolescents on steroid minimization. *Pediatr Transplant* 2014;18:463-468
- (B) Pape L, Offner G, Kreuzer M, Froede K, Drube J, et al: De novo therapy with everolimus, low-dose ciclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010, 10(10):2349-2354.
- (C) Runowski D, Prokurat S, Rubik J, Grenda R. Therapeutic Plasma Exchange in Pediatric Renal Transplantation Experience of One Decade and 389 Sessions. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3483-3486
- (B) Supe-Markovina K, Melquist J, Connolly D et al: Alemtuzumab with corticosteroid minimization for paediatric deceased donor renal transplantation: A seven-yr experience. *Pediatr Transplant* 2014;18:363-368
- (B) Tan HP, Donaldson J, Ellis D, Moritz ML, Basu A, et al. Pediatric living donor kidney transplantation under alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy: 4-year experience. *Transplantation* 2008;86 (12): 1725-1731
- (A) Tönshoff B, Tedesco-Silva H, Ettenger R, et al. Three-year outcomes from the CRADLE study in de novo pediatric kidney transplant recipients receiving everolimus with reduced tacrolimus and early steroid withdrawal. *Am J Transplant*. 2021;21(1):123-137
- (A) Tsampalieros A, Knoll GA, Molnar AO, Fergusson N, Fergusson DA. Corticosteroid Use and Growth After Pediatric Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. 2017;101(4):694-703.
- (A) Webb NJ, Prokurat S, Vondrak K et al: Multicentre prospective randomised trial of tacrolimus, azathioprine and prednisolone with or without basiliximab: two-year follow-up data. *Pediatr Nephrol*. 2008, 24 (1): 177-182
- (D) Yu CC, Fornoni A, Weins A et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *N Eng J Med*. 2013;369 (25) :2416-2423
- (B) Weber LT, Tönshoff B, Grenda R, et al. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant*. 2021;25(3):e13955
- (A) Vondrak K, Parisi F, Dhawan A, Grenda R, et al. Efficacy and safety of tacrolimus in de novo pediatric transplant recipients randomized to receive immediate- or prolonged-release tacrolimus. *Clin Transplant*. 2019;33(10):e13698.
- (B) Zuber J, Quintrec ML, Krid S, Bertoye C, et al for the French Study Group for atypical HUS. Eculizumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12(12):3337-3354

4. Leczenie immunosupresyjne po transplantacji wątroby

Michał Ciszek, Joanna Sańko- Resmer, Leszek Pączek

Adekwatna immunosupresja u biorcy wątroby jest podstawowym czynnikiem wpływającym na przeżycie zarówno przeszczepionego narządu jak i samego pacjenta. Wątroba wydaje się być narządem immunologicznie uprzywilejowanym, co powoduje, że jest możliwe stosowanie słabszej immunosupresji niż w przypadku innych narządów. Przeszczepienie wątroby z innym narządem (np. jelitem) wywiera także protekcyjne działanie immunologiczne na ten drugi graft. Głównym celem leczenia immunosupresyjnego jest wytworzenie tolerancji na przeszczep z jednoczesnym zachowaniem wystarczającej reakcji układu immunologicznego zwalczającej zakażenia i zapobiegającej rozwojowi chorób nowotworowych. Należy jednak pamiętać, że zwłaszcza późne, ostre odrzucanie wątroby ma wpływ na przeżycie przeszczepu i jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju odrzucania przewlekłego.

Leczenie immunosupresyjne należy modyfikować tak, aby zapobiegać lub co najmniej minimalizować, skutki uboczne nie tylko związane z blokowaniem odpowiedzi immunologicznej, ale także ze specyficznym działaniem niepożądanym poszczególnych leków. W doborze schematu leczenia powinno się uwzględnić pierwotną przyczynę niewydolności narządu, jak i choroby współistniejące: niewydolność nerek, choroby układu sercowo-naczyniowego, otyłość, cukrzycę, osteoporozę.

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

1. Leki stosowane w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu wątroby

Glikokortykosteroidy (GS) - stosowane są zarówno w indukcji immunosupresji, leczeniu podtrzymującym, jak w leczeniu ostrego odrzucania. W indukcji leczenia immunosupresyjnego GS należy podać zanim dojdzie do reakcji immunologicznej ustroju na alloantygen, najczęściej przed reperfuzją narządu (faza anhepatyczna). Dawki wynoszą od 250 mg do 500 mg metylprednizolonu podawanego dożylnie - zasady dalszego leczenia doustnego zostały opisane poniżej, przy każdym schemacie immunosupresji. Ze względu na liczne powikłania związane z przewlekłym stosowaniem GS, u większości biorców, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań, należy rozważyć odstawienie tych leków w 3- 6 miesiącu po przeszczepieniu. Nie należy odstawiać GS w przypadku kolejnego przeszczepienia (szczególnie utraconego z powodów immunologicznych), wystąpienia epizodu ostrego odrzucania przeszczepu, obecności przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA), chorób autoimmunologicznych.

Protokoły bezsterydowe oparte na TAC i MMF z podaniem jednorazowej dawki GS w fazie bezwątrobowej, charakteryzują się podobnym odsetkiem przypadków ostrego odrzucania jak standardowa immunosupresja, natomiast mniejszą częstością występowania zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego (niestety tego pozytywnego zjawiska nie odnotowano w przypadku leczenia cyklosporyną).

Na podstawie metaanalizy 17 badań z randomizacją z bazy Cochrane opublikowanej w 2018 roku stwierdzono, że odstawienie GS wydaje się zmniejszać ryzyko rozwoju cukrzycy (RR 0.88, 95% CI: 0.66-0.99) i nadciśnienia tętniczego (RR 0.76, 95% CI: 0.65-0.90), jednocześnie zwiększając ryzyko wystąpienia epizodów ostrego (w tym sterydoopornego) odrzucenia (RR 1.33, 95% CI: 1.08-1.64). Schematy bezsteroidowe lub odstawienie GS można rozważyć u wybranych pacjentów, zwłaszcza z niskim ryzykiem odrzucenia i wysokim ryzykiem nadciśnienia tętniczego lub cukrzycy. Autorzy podkreślają, że dostępne dane są niskiej jakości ze względu na małą liczebność badanych grup i różnice w sposobie odstawiania GS.

Inhibitory kalcyneuryny (CNI).

Cyklosporyna i takrolimus - oba leki stosuje się w leczeniu podtrzymującym oraz w łagodnych epizodach odrzucania przeszczepu w późniejszym okresie potransplantacyjnym (zwiększenie dawki).

Takrolimus (TAC). Preparat od lat jest podstawowym lekiem w schematach leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Wchłanianie leku z przewodu pokarmowego nie jest istotnie zależne od wydzielania żółci, dlatego jest preferowanym CNI w schematach po przeszczepieniu wątroby. Podawanie leku rozpoczynamy od pierwszej doby po zabiegu w dawce 0,05-0,1mg/kg masy ciała co 12 godzin. Tak jak w przypadku CSA, wymagane jest monitorowanie stężenia leku we krwi pełnej. Monitoruje się wyłącznie minimalne stężenie leku CO. Wymagane stężenia leku zależą od czasu po przeszczepieniu oraz od rodzaju stosowanego schematu terapii immunosupresyjnego - szczegółowe dane podane są przy każdym schemacie leczenia. Preparaty TAC o przedłużonym uwalnianiu: Advagraf, Astellas Pharma (kapsułki 0,5, 1, 3 i 5 mg), oraz Dailiport, Sandoz (kapsułki 0,5, 1, 2,3 i 5 mg) stosuje się jeden raz na dobę rano, na czczo. Zapewnia to komfort leczenia pacjentowi i poprawia współpracę z lekarzem. Zalecane dobowe dawki początkowe są wyższe niż w przypadku standardowego TAC, tj. 0,1-0,3 mg/kg. masy ciała, szczególnie w czasie pierwszego tygodnia leczenia. Kolejne dawki ustalane są na podstawie stężeń leku we krwi pełnej. Zalecane stężenia leku jak w przypadku leku stosowanego 2 razy na dobę. Należy pamiętać, że przy zmianie TAC z postaci tradycyjnej na tabletki o powolnym uwalnianiu trzeba o około 10% zwiększyć dobową dawkę leku, w celu uzyskania podobnych stężeń we krwi. Innym preparatem TAC przeznaczonym do stosowania 1 raz na dobę jest LPC-Tacro (Envarsus, Chiesi – tabletki 0,75, 1 i 4 mg), którym zastosowanie nowoczesnej technologii pozwoliło na zwiększenie biodostępności tego preparatu o 50% w stosunku do równoważnej dawki TAC do stosowania 1 x dziennie. Stężenie TAC we krwi może znacząco zmieniać się podczas biegunki, ze względu na zwiększone wchłanianie leku, należy wtedy dodatkowo monitorować stężenie leku.

Objawy uboczne w przebiegu stosowania CNI to przede wszystkim: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, neurotoksyczność (częściej TAC, szczególnie u starszych pacjentów), wypadanie włosów i łysienie plackowate (TAC), przerost dziąseł i hirsutyzm (CSA), czy cukrzyca (znacznie częściej TAC niż CSA).

Cyklosporyna (CSA). Zastosowanie cyklosporyny (CSA) można rozważyć w przypadku pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą, neurotoksycznością TAC. Początkowa dawka CSA wynosi 5mg/kg. masy ciała podawana doustnie dwa razy dziennie (co 12 godzin). Od 3 doby po przeszczepieniu obowiązuje monitorowanie stężenia leku we krwi pełnej i na tej podstawie dostosowywanie dawki. Zwykle oznacza się stężenie minimalne cyklosporyny – CO, czyli 12 godzin po przyjęciu wieczornej, a przed poranną dawką leku (*trough level*). Opisano, że wielkość stężenia leku po dwóch godzinach od przyjęcia porannej dawki (C2)

lepiej koreluje z AUC dla CSA. W zależności od czasu, który minął od zabiegu transplantacji i stosowanego schematu leczenia immunosupresyjnego zaleca się utrzymanie odpowiednich stężeń leku – szczegółowe dane podane są przy każdym schemacie leczenia. W wyjątkowych sytuacjach, gdy CSA trzeba stosować dożylnie, podaje się 1/3 ustalonej dawki doustnej w 2 godzinnym wlewie 2 x dziennie. W ocenie czynników ryzyka nawrotu PBC u 785 pacjentów po przeszczepieniu wątroby stwierdzono, że stosowanie CSA było związane z mniejszym ryzykiem nawrotu PBC (HR=0,62) w porównaniu z TAC (HR=2,31), jednak należy pamiętać, że efekt ten może być równoważony przez lepsze wyniki przeżycia przeszczepu przy zastosowaniu TAC.

Antymetabolity.

Azatiopryna (AZA). Lek jest obecnie rzadko stosowany w schematach leczenia po przeszczepieniu wątroby. Należy jednak wziąć pod uwagę leczenie tym preparatem w przypadku konieczności użycia schematu trójlekowego i nietolerancji leczenia pochodnymi kwasu mykofenolowego (np. zaburzenia żołądkowo-jelitowe). AZA jest wskazana także jako lek dodatkowy u pacjentów z PSC i towarzyszącym nieswoistym zapaleniem jelit. Może być stosowana w skojarzeniu z CNI i GS. Dodatkowym problemem może być działanie hepatotoksyczne i mielotoksyczne leku. Zwykle działanie hepatotoksyczne przebiega z cechami uszkodzenia cholestatycznego, ustępującego po odstawieniu leku. Opisano także pojedyncze przypadki zapalenia trzustki. Dawka początkowa wynosi 1-2 mg/kg.m.c./dobę i podawana jest jeden raz na dobę. Nie należy przekraczać dawki 200 mg/ dobę. W przypadku leukopenii wskazana redukcja dawki do 25 mg/ dobę do czasu normalizacji liczby leukocytów. Należy pamiętać o zmniejszaniu dawki azatiopryny o 65-75% u chorych leczonych allopurinolem uwagi na nasilone działanie toksyczne AZA.

Pochodne kwasu mykofenolowego: mykofenolan mofetylu (MMF) i mykofenolan sodu (MPS). Są nowszymi niż AZA lekami z tej grupy, które w praktyce wyparły ją z protokołów immunosupresyjnych. MPS nie jest zarejestrowany do leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. Główne objawy uboczne związane są z supresją szpiku i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (biegunki) i częstszymi zakażeniami wirusowymi.

Ponadto ze względu na działanie teratogenne nie powinny być stosowane u kobiet i mężczyzn na co najmniej 6 miesięcy przed planowaną prokreacją. Monitorowanie stężenia MMF w osoczu jest możliwe, ale nie niezbędne w trakcie leczenia, może być wskazane przy wystąpieniu objawów ubocznych, przede wszystkim leukopenii (gdyż leukopenia może mieć inną przyczynę niż zbyt wysoka dawka MMF). W takiej sytuacji pojedyncze oznaczenie stężenia minimalnego CO ma niski współczynnik korelacji z rzeczywistą ekspozycją na lek i należy stosować wzory wyliczające AUC dla leku na podstawie co najmniej 3 pomiarów stężeń (CO, C30 i C120). W prospektywnych randomizowanych badaniach wykazano większą skuteczność MMF niż AZA w zapobieganiu ostremu odrzucaniu, ale tylko w skojarzeniu z CNI i GS. MMF znajduje zastosowanie w podstawowych schematach leczenia immunosupresyjnego w profilaktyce odrzucania. Posiada też własności, uzasadniające stosowanie w toczącym się procesie ostrego odrzucania. MMF wydaje się być również skuteczny w leczeniu opornego na leczenie ostrego odrzucania (tzw. „rescue therapy”). Ze względu na hamowanie proliferacji komórek mięśni gładkich stosowany jest w leczeniu przewlekłego procesu odrzucania (potencjalny wpływ na komponentę naczyniową tego procesu). Stosowanie MMF należy rozważyć u pacjentów, u których stwierdza się nefrotoksyczność CNI (możliwe jest wtedy zmniejszenie dawki CSA lub TAC), u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi czy w przypadku występowania epizodów ostrego odrzucania,

celem wzmocnienia siły immunosupresji. Wobec potencjalnego działania antyproliferacyjnego MMF, leczenie może być rozważane u chorych z wywiadami choroby nowotworowej- brak jednak danych z randomizowanych badań na skuteczność takiego postępowania. Leczenie MMF rozpoczynamy od dawki 2x dziennie 1000 mg najczęściej w terapii skojarzonej. W przypadku złej tolerancji takiego leczenia, głównie wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaleca się zmianę dawkowania na 3 x dziennie po 750 mg lub 4 x dziennie po 500 mg. Jeżeli takie postępowanie nie zmniejszy objawów niepożądanych, zalecana jest redukcja dawki do 2 x 500mg/dobę. Rzadko z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych należy lek odstawić. Zarówno preparat oryginalny (CellCept, Roche), jak i preparaty generyczne zarejestrowane są w leczeniu immunosupresyjnym po przeszczepieniu wątroby.

Inhibitory sygnału proliferacji.

Syrolimus (Rapamycyna) - wobec braku rejestracji rapamycyny dla biorców przeszczepów wątroby, lek ten nie będzie omówiony w bieżących wytycznych.

Ewerolimus (EVR) jest jedynym inhibitorem mTOR, zarejestrowanym w profilaktyce odrzucania wątroby przeszczepionej. Obecnie zarejestrowany jest tylko preparat oryginalny (Certican, Novartis) stosowany w połączeniu z TAC i GS. Leczenie należy rozpoczynać po około 4 tygodniach od transplantacji, ze względu na niekorzystny wpływ inhibitorów mTOR na gojenie ran oraz opisywane we wczesnych badaniach zwiększone ryzyko zakrzepicy tętnicy wątrobowej (po syrolimucie). Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej EVR + TAC *de novo* u chorych po przeszczepieniu wątroby. Niezwykle istotne było stwierdzenie poprawy funkcji nerek utrzymujące się w czasie podczas stosowania EVR + TAC w zredukowanej dawce w porównaniu z monoterapią TAC – w obserwacji 3 letnia: poprawa eGFR o 15ml/min/1.73m² dla ramienia z EVR. W pracy Ashok Thorat z 2017 roku u biorców fragmentów wątrób od żywych dawców, z pierwotnym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) spełniającym kryteria UCSF wykazano zarówno zmniejszone ryzyko nawrotu nowotworu, jak i wydłużone przeżycie 1,3 i 4 letnie w grupie chorych otrzymujących terapię skojarzoną EVR+TAC wobec grupy chorych leczonych monoterapią TAC (odpowiednio 94,95% vs 82,75%, 86,48% vs 68,98% i 86,48% vs 62,06%). Ponadto stwierdzono bezpieczeństwo stosowania EVR, bez istotnego wpływu na częstość epizodów HAT i zaburzeń gojenia się ran.

Ze względu na fakt, iż EVR łączy w sobie efekt antyproliferacyjny i przeciwnowotworowy potencjalne korzyści z terapii tym preparatem odnosić mogą pacjenci poddani transplantacji wątroby z powodów pierwotnych guzów wątroby, zwłaszcza HCC. W przeglądzie systematycznym 42 badań (obejmującym 3666 pacjentów po Ltx z powodu HCC) odnotowano statystycznie istotnie niższy odsetek nawrotów HCC u pacjentów po transplantacji wątroby leczonych EVR w odniesieniu do pacjentów, u których zastosowano schematy immunosupresji zawierające CNI lub syrolimus (odpowiednio 4,1% vs 13,8 % vs 10,5%, $p < 0.05$), brak jednak porównywalnych danych z dłuższym okresem obserwacji (wynoszącym odpowiednio 13 miesięcy vs 43,2 miesięcy vs 30 miesięcy). Trzyletnia obserwacja biorców wątroby *de novo* leczonych schematem EVR+TAC w zredukowanej dawce wykazała niższą częstość nawrotów HCC w grupie EVR+ zredukowana dawka TAC w odniesieniu do pacjentów leczonych standardową dawką TAC. W retrospektywnej analizie grupy 398 pacjentów poddanych przeszczepieniu wątroby z powodu marskości alkoholowej (spośród których u 83 pacjentów wykryto 100 różnych nowotworów) wykazano, że konwersja na EVR pacjentów, u których po przeszczepieniu zdiagnozowano nowotwór, znacząco poprawia rokowanie, mierzone rocznym przeżyciem.

Ponieważ stosowanie EVR w protokołach immunosupresyjnych po przeszczepieniu wątroby łączy się ze zmniejszeniem dawki CNI, nie jest do końca jasne co jest przyczyną redukcji częstości nawrotu HCC, ponieważ obserwowano, że sama redukcja dawek CNI była związana ze zmniejszeniem nawrotu HCC. W opublikowanej w 2021 analizie 2 badań z randomizacją obejmujących 772 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z powodu HCC w obserwacji 24 miesięcznej stwierdzono korzystny wpływ stosowania schematu EVR ze zmniejszona dawką TAC na czynność nerek w porównaniu do stosowania samego TAC w standardowej dawce. Częstość odrzucania, utraty przeszczepu i zgonów były porównywalne w obu grupach. U pacjentów z HCC poza kryteriami mediolańskimi stwierdzono mniej nawrotów, jednak bez znamienności statystycznej w grupie z EWR

Zaleca się prowadzenie rutynowego monitorowania terapeutycznych stężeń EVR we krwi pełnej poprzez oznaczenie C_0 . Kontrolę stężenia EVR we krwi należy przeprowadzić na czczo po 4-5 dniach od wdrożenia leku lub ewentualnej zmiany dawkowania (zalecane stężenie leku to 3-8 ng/ml). Przy stosowaniu skojarzonym z CSA lub TAC stężenia tych leków muszą być niższe niż w leczeniu bez inhibitora mTOR.

Do potencjalnych działań niepożądanych EVR należą: zakażenia, niedokrwistość, hiperlipidemia, cukrzyca *de novo*, bezsenność, bóle głowy, kaszel, zaparcia, nudności, obrzęki obwodowe, zaburzenia gojenia ran (w tym wysiękach opłucnowych i osierdziowych), które ograniczają stosowanie leku, natomiast nie mają znaczącego wpływu na wieloletnią chorobowość i śmiertelność. Istnieje potrzeba dalszych badań oceniających długotrwałą skuteczność EVR w zapobieganiu ostrego i przewlekłego odrzucania, możliwość jego stosowania w monoterapii, oraz ustalenia roli u pacjentów z HCC po przeszczepieniu wątroby.

Przeciwciała poliklonalne

Surowica antytymocytarna (ATG) jest stosowana w indukcji immunosupresji i leczeniu ostrego odrzucania. Lek podaje się w powolnym wlewie dożylnym przez 6-8 godzin. Leczenie ostrego odrzucania trwa 10 dni, powinno być poprzedzone podaniem GS i leków przeciwhistaminowych i odbywać się pod kontrolą liczby leukocytów, płytek lub/i limfocytów CD3+. Objawy uboczne głównie związane z są powikłaniami infekcyjnymi chorobą posurowiczą oraz zwiększonym ryzykiem rozwoju potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej.

Przeciwciała przeciwko receptorom dla interleukiny 2

Bazyliksymab - jest to monoklonalne, chimeryczne (ludzko –mysie) przeciwciało przeciw receptorowi IL-2, wiążące się z jego podjednostką α (molekuła CD25). Podjednostka ta ulega aktywacji tylko na aktywowanych limfocytach T, dlatego też efekt immunosupresyjny jest bardziej specyficzny. Lek stosuje się w indukcji leczenia immunosupresyjnego, co pozwala obniżyć dawkę lub opóźnić podanie CNI. Bazyliksymab podaje się, 2 krotnie w dobie „0” i 4. Łączna dawka wynosi 40mg. W chwili obecnej posiada rejestrację jedynie do zapobiegania odrzucania nerki przeszczepionej. Na podstawie metaanalizy badań opublikowanej w Bibliotece Cochrane w 2020 stwierdzono oparciu o dowody o niskiej pewności, że indukcja bazyliksymabem może zmniejszyć śmiertelność (HR 0,53, 95% CI: 0,31-0,93) i niepowodzenie przeszczepu (HR 0,44, 95% CI: 0,28-0,70) w porównaniu z indukcją GS u osób poddawanych przeszczepieniu wątroby.

2. Ogólne zasady immunosupresji po przeszczepieniu wątroby

1. Przy wyborze schematu immunosupresyjnego należy wziąć pod uwagę różne czynniki kliniczne, takie jak:

- choroba pierwotna: immunologiczna, wirusowa, onkologiczna,
- stan pacjenta przed transplantacją: wartość wskaźnika MELD, niewydolność nerek, konieczność wentylacji i stosowania katecholamin, sepsa,
- wczesny przebieg pooperacyjny: gojenie rany, czynność nerek, epizody ostrego odrzucania
- spodziewane działania niepożądane inhibitorów kalcyneuryny lub steroidów: zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek.

2. Podstawowym lekiem immunosupresyjnym jest TAC. U większości pacjentów, u których nie stwierdza się przeciwwskazań immunologicznych lub klinicznych (np. niewydolność nerek) należy rozważyć zastosowanie monoterapii TAC po 3-6 miesiącach od transplantacji.

3. GS są lekami z wyboru w leczeniu ostrych epizodów odrzucania przeszczepu we wczesnym okresie po przeszczepieniu oraz umiarkowanych i ciężkich epizodów odrzucania rozpoznanych na podstawie biopsji narządu w późniejszym okresie. Należy dążyć do odstawienia steroidów po 3 miesiącu od przeszczepienia u większości pacjentów. Nie należy odstawiać GS w przypadku kolejnego przeszczepienia (szczególnie utraconego z powodów immunologicznych), wystąpienia epizodu ostrego odrzucania przeszczepu, obecności przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA), chorób autoimmunologicznych.

4. Terapia skojarzona: TAC/CSA z MMF lub EVR należy rozważyć w przypadku konieczności minimalizacji dawek CNI u pacjentów z niewydolnością nerek, zespołem metabolicznym lub chorobami nowotworowymi.

5. Wczesne dołączenie EVR należy rozważyć w przypadku chorób nowotworowych przed przeszczepieniem, a także nawrotu i nowotworów de novo po transplantacji.

6. Przeciwciała przeciw receptorowi dla IL-2 (basyliksymab) stosowany jest w indukcji leczenia immunosupresyjnego u pacjentów obciążonych immunologicznie oraz w celu opóźnienia wprowadzenia CNI u pacjentów z niewydolnością nerek, a także w wybranych sytuacjach stosowania protokołów bezsteroidowych. ATG stosuje w leczeniu opornych na glikokortykosteroidy procesów odrzucania oraz w indukcji leczenia immunosupresyjnego u pacjentów z wysokim ryzykiem immunologicznym.

7. U wybranych pacjentów można dążyć do znacznej minimalizacji lub nawet odstawienia leczenia immunosupresyjnego w późnym okresie potransplantacyjnym, pod warunkiem ścisłej kontroli czynności przeszczepu.

3. Schematy immunosupresji farmakologicznej.

Przedstawione poniżej schematy stanowią jedynie propozycje leczenia immunosupresyjnego i są oparte na doświadczeniu ośrodka. Decyzja o wyborze sposobu leczenia powinna być każdorazowo podejmowana indywidualnie.

Schemat I:

Sterydy + takrolimus

Metylprednizolon	w fazie anhepatycznej:	500mg i.v.
	po 12 godzinach:	250 mg i.v.
	w I dobie:	125 mg i.v.
Prednizon	od II doby:	0,5 mg/kg m.c/dobę 1 x dziennie p.o.
	w ciągu I miesiąca stopniowa redukcja dawki do 15mg p.o.	1 x / dobę
	w II miesiącu	12,5 mg p.o 1x/ dobę
	w III miesiącu	10 mg p.o. 1 x/ dobę
	potem dalsza redukcja dawek/odstawienie steroidów u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, bez epizodów odrzucania przeszczepu	
Takrolimus	12 godzin po zabiegu	2 x 0,05-0,1mg/kg m.c p.o.
	następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi (zalecane stężenie:10-15 ng/ml w I miesiącu, 8-10 ng/ml w II miesiącu, potem 5- 10ng/ml), po 1 roku 3-5 ng/ml	

Wskazania:

– schemat podstawowy obecnie powszechnie zalecany w marskości toksycznej, innej nieimmunologicznej, a także w przypadku pozapalnej marskości wątroby typu C lub B poddawanych pierwszemu przeszczepieniu wątroby.

Schemat II:

Sterydy + takrolimus/ cyklosporyna+ mykofenolan mofetylu/azatiopryna

Metylprednizolon	w fazie anhepatycznej:	500mg i.v.
	po 12 godzinach:	50 mg i.v.
	w I dobie:	125 mg i.v.
Prednizon	od II doby:	0,5 mg/kg m.c/dobę 1 x dziennie p.o.
	w ciągu I miesiąca redukcja dawki do 15mg p.o.	1 x / dobę
	w II miesiącu	12,5 mg p.o 1x/ dobę
	w III miesiącu	10 mg p.o. 1 x/ dobę
	potem do rozważenia dalsza redukcja dawek	
Takrolimus	12 godzin po zabiegu	2 x 0,05-0,1mg/kg m.c p.o.
	następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi (zalecane stężenie:10-15 ng/ml w I miesiącu, 8-15 ng/ml w II miesiącu, potem 5-10ng/ml)	

lub Cyklosporyna 12 godzin po zabiegu 2 x 5 mg/kg m.c p.o.(lub 1/3 dawki i.v.)
następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi

Mykofenolan mof. 12 godzin po zabiegu 2 x 0,5 g p.o./i.v. (max 1x1,5g)

lub Azatiopryna 1 x 1- 2 mg/kg m. c./ dobę

Wskazania:

- niewydolność wątroby w przebiegu marskości o etiologii immunologicznej (PSC, PBC, AIH), kolejne przeszczepienie, jeżeli poprzednio utrata graftu z powodów immunologicznych.

Schemat III:

Sterydy+basiliximab+takrolimus/cyklosporyna+ew.mykofenolan mofetylu/azatiopryna

Metylprednizolon w fazie anhepatycznej: 500mg i.v.

po 12 godzinach: 250 mg i.v.

w I dobie: 125 mg i.v.

Prednizon od II doby: 0,5 mg/kg m.c/dobę 1 x dziennie p.o.

w ciągu I miesiąca stopniowa redukcja dawki do 15mg p.o. 1 x /
dobę

w II miesiącu 12,5 mg p.o 1x/ dobę

w III miesiącu 10 mg p.o. 1 x/ dobę

potem do rozważenia dalsza redukcja dawek

Basiliximab 20 mg w fazie bezwątrobowej i.v.

20 mg i.v w IV dobie

Takrolimus rozpoczęcie podawania leku zależne od funkcji nerek

12 godzin po zabiegu 2 x 0,05-0,1mg/kg m.c p.o.

następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi
(zalecane stężenie:10-15 ng/ml w I miesiącu, 8-15 ng/ml w II
miesiącu, potem 5-10ng/ml)

lub Cyklosporyna rozpoczęcie podawania leku zależne od funkcji nerek

12 godzin po zabiegu 2 x 5 mg/kg m.c p.o.(lub 1/3 dawki i.v.)

następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi

Mykofenolan mof. 12 godzin po zabiegu 2 x 0,5 g p.o./i.v. (max 1x1,5g)
lub Azatiopryna 1 x 1- 2 mg/kg m. c./ dobę

Wskazania:

- chorzy poddawani kolejnemu zabiegowi przeszczepienia wątroby, chorzy wysokiego ryzyka immunologicznego lub biorcy jednoczasowych skojarzonych przeszczepów narządowych (wątroba+ nerka, wątroba + serce).

Schemat z indukcją basiliximabem można zastosować u chorych z marskością pozapalną HBV, HCV redukując jednocześnie dawki metylprednizolonu (w fazie anhepatycznej: 250 mg iv, po 12 godzinach 125 mg i.v i od I doby 20 mg prednizonu p.o.). Indukcja bazyliksymabem pozwala także na późniejsze włączenie (do 5 dnia po przeszczepieniu) CNI oraz minimalizację jego dawki u pacjentów z niewydolnością nerek. W takiej sytuacji zalecane stężenia TAC w pierwszym miesiącu po przeszczepieniu mogą być niższe 6-8 ng/ml (patrz dalej).

Schemat IV:

Sterydy+takrolimus+ewerolimus+ew.bazyliksymab

Metylprednizolon	w fazie anhepatycznej: 500mg i.v po 12 godzinach: 250 mg i.v. w I dobie: 125 mg i.v.
Prednizon	od II doby : 0,5 mg/kg m.c/dobę 1 x dziennie p.o. w ciągu I miesiąca stopniowa redukcja dawki do 15mg p.o. 1 x / dobę w II miesiącu 12,5 mg p.o 1x/ dobę w III miesiącu 10 mg p.o. 1 x/ dobę potem do rozważenia dalsza redukcja dawek
Basiliximab	20 mg w fazie bezwątrobowej i.v. 20 mg i.v w IV dobie
Takrolimus	12 godzin po zabiegu 2 x 0,05-0,1mg/kg m.c p.o. następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi (zalecane stężenie:10-15 ng/ml w I miesiącu, następnie dawkę należy zmniejszyć, począwszy od około 3 tygodni po rozpoczęciu jednoczesnego podawania EVR, do docelowego minimalnego stężenia takrolimusu we krwi (CO), wynoszącego 3-5 ng/ml.
Ewerolimus	rozpoczęcie podawania od 4 tygodnia po przeszczepieniu dawka początkowa 2x1mg p.o., następnie dawkowanie uzależnione od stężenia leku we krwi (zalecane stężenie 3-8 ng/ml), należy kontrolować po 4-5 dniach od zmiany dawki

Wskazania:

- pacjenci z niewydolnością nerek, rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) lub wywiadem onkologicznym.

W 2020 roku opublikowano nowe podsumowania zaleceń dotyczących immunosupresji po przeszczepieniu wątroby opracowane przez grupę ośrodków włoskich (Italian Working Group). W zaleceniach włoskich badacze skoncentrowali się głównie na powikłaniach stosowania inhibitorów kalcyneuryny i schematach wprowadzania inhibitorów TOR po przeszczepieniu wątroby. Na podstawie analizy schematów immunosupresyjnych w ośrodkach włoskich (badanie SURF) stwierdzono, że u pacjentów po przeszczepieniu wątroby z współistniejącą przewlekłą chorobą nerek tylko w około 20% przypadków stosowane są schematy z minimalizacją inhibitorów kalcyneuryny. Przedstawiono algorytmy leczenia immunosupresyjnego dla 5 grup pacjentów: (1) standardowi pacjenci; (2) krytycznie chorzy pacjenci; (3) pacjenci o określonej etiologii; (4) pacjenci z rakiem wątrobowokomórkowym; (5) oraz pacjenci z nowotworami złośliwymi de novo. Algorytmy zostały podzielone także, w zależności od czasu od przeszczepu (0–3 miesiące i > 3 miesiące). W zaleceniach u standardowych pacjentów preferowane są schematy z wczesnym odstawieniem steroidów, z minimalizacją inhibitora kalcyneuryny dzięki zastosowaniu indukcji bazyliksymabem i wczesnego dołączenia EVR lub MMF. Na uwagę zasługuje wyróżnienie grupy wysokiego ryzyka, do której zaliczono pacjentów: z wysokim wskaźnikiem MELD, niewydolnością nerek, sepsą, krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wentylowanych mechanicznie lub wymagających katecholamin, czy zespołem metabolicznym. W tej grupie pacjentów zalecane jest zastosowanie indukcji bazyliksymabem celem opóźnienia dołączenia TAC oraz dołączenie MMF lub EVR celem minimalizacji dawki CNI. W przypadku podejrzenia działań nefrotoksycznych CNI można ostrożnie rozważyć schemat oparty na MMF i TOR lub monoterapię TOR.

4. Monitorowanie leczenia immunosupresyjnego

Warunkiem prawidłowego i skutecznego leczenia immunosupresyjnego jest precyzyjne monitorowanie stężenia zastosowanego leku w surowicy. W tym celu powszechnie stosuje się testy oparte na wykorzystaniu przeciwciał, głównie monoklonalnych przeciwko tym lekom. Testy te to ACMIA, MEIA, CMIA i EMIT. Metody te jednak mają szereg ograniczeń. Między innymi nie mogą być stosowane u pacjentów, u których w surowicy występują przeciwciała ANA, bowiem na przykład w przypadku leczenia TAC otrzymuje się wówczas wyniki fałszywie dodatnie. Nie ma obecnie danych, które pozwoliłyby wykluczyć podobną sytuację także w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych. Dodatkowe ograniczenia związane są z trudnościami technicznymi przy wytwarzaniu przeciwciał monoklonalnych. Taka sytuacja ma miejsce na przykład w przypadku AZA, co spowodowało znaczne ograniczenia w klinicznym zastosowaniu tego leku. Jednak najważniejszym problemem jest to, że metody te nie są precyzyjne. Takich ograniczeń nie ma w przypadku zastosowania metod opartych na chromatografii cieczowej (LC) lub spektrometrii masowej (MS). Metody te są trudne i kosztowne, co spowodowało, że nie są tak powszechnie stosowane, jak metody wspomniane powyżej. Jednak badania porównawcze wyników otrzymanych z wykorzystaniem obu metod wykazały, że błąd pomiaru testami klasycznymi wynosił -33%+36% w porównaniu do metod LC/MS. Należy zatem z całą mocą podkreślić, że metody LC/MS są optymalne i należy je traktować, jako preferencyjne.

5. Leczenie immunosupresyjne w szczególnych przypadkach klinicznych

Niewydolność nerek

U biorców z niewydolnością nerek zalecane są schematy leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem przeciwciał antytymocytnych i antylimfocytnych podawanych w okresie indukcji immunosupresji (tak jak w Schemacie III), z jednoczesnym

odroczeniem lub redukcją dawki CNI. W opublikowanej w 2018 roku pracy wykazano, że zaawansowana niewydolność nerek w chwili przeszczepienia, ale zwłaszcza szybkie obniżanie eGFR w ciągu miesięcy od zabiegu stanowią istotny czynnik ryzyka powikłań sercowo naczyniowych u biorców. W przypadku nefrotoksyczności związanej ze stosowaniem inhibitorów kalcyneuryny po transplantacji stosowana jest konwersja leczenia z zastosowaniem mykofenolanów lub inhibitorów sygnału proliferacji (inhibitorów mTOR) i jednocześnie zmniejszenie dawki lub odstawienie CNI.

Choroby układu krążenia: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa

Wskazana modyfikacja leczenia immunosupresyjnego i stosowanie protokołów leczenia o najmniejszym potencjale działań niepożądanych w zakresie układu krążenia, najlepiej w każdym przypadku indywidualnie. Ogólne wytyczne to: wybór schematu leczenia w oparciu o TAC, stosowanie schematów opartych na MMF lub AZA oraz możliwie niskich dawkach lub szybko odstawianych GS.

Zaburzenia metaboliczne:

a) zaburzenia lipidowe – zalecane są leki o obojętnym profilu metabolicznym np. azatiopryna, mykofenolan mofetylu, redukcja dawki lub odstawienie stosowanych inhibitorów kalcyneuryny oraz GS, o ile to możliwe.

b) zaburzenia węglowodanowe – cukrzyca potransplantacyjna (PTDM) rozpoznawana jest w pierwszym roku po przeszczepieniu wątroby u 10.8 to 33% biorców (zmienny odsetek zależy m.in. od przyjętych kryteriów rozpoznania. Zalecany schematy leczenia o najmniejszym wpływie diabetogennym np. z ograniczeniem lub unikaniem skojarzenia GS i TAC. Do rozważenia też skojarzenie leków CSA i MMF lub TAC i MMF. Potencjalne działanie prodiabetogenne ma także EVR, opisano zmniejszenie częstości PTDM, ale tylko, gdy był stosowany z małą dawką CSA. W przypadku złej kontroli cukrzycy mimo optymalnego leczenia hipoglikemizującego można rozważyć konwersję z TAC na CSA.

W dwóch pracach opublikowanych w 2021, w których przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę dostępnych badań oceniając wpływ poszczególnych leków immunosupresyjnych na ryzyko rozwoju PTDM. W pierwszej pracy, obejmującej 75595 pacjentów otrzymujących TAC, 51242 otrzymujących CSA i 3020 otrzymujących SRL, wykazano, że ogólne ryzyko rozwoju PTDM było wyższe w przypadku TAC (OR = 1,4 95% CI: 1,0-2,0) i SRL (OR = 1,8; 95% CI: 1,5-2,2) niż w przypadku CSA. Stwierdzono, że stosowanie TAC związane było z ryzykiem rozwoju PTDM w perspektywie krótkoterminowej (2-3 lata po przeszczepieniu), podczas gdy SRL w dłuższej perspektywie (5-10 lat). W drugiej pracy, obejmującej 79559 pacjentów po przeszczepieniu wątroby wykazano, że w okresie 2-3 lat po przeszczepieniu PTDM rozpoznano odpowiednio u 15% pacjentów stosujących CSA, 23% TAC i 27% SRL.

c) osteoporoza – redukcja lub odstawienie GS, modyfikacja dawki inhibitorów kalcyneuryny. Doniesienia w literaturze wskazują na możliwy negatywny wpływ na przemianę tkanki kostnej. Dane pochodzą z badań na zwierzętach. Trudno jest ocenić bezpośredni wpływ u ludzi, gdyż leki te są rzadko podawane w monoterapii. Dostępne wyniki badań klinicznych wskazują na podobny negatywny wpływ na kostną tkankę ludzka. Generalnie w przypadkach nasilonej osteoporozy należy rozważyć modyfikacje ich dawki. Preferowane powinny być leki pozbawione negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej: AZA, MMF, EVR. Nie udowodniono dotychczas ich negatywnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej.

Ostra niewydolność wątroby

Dobór zastosowanego leczenia immunosupresyjnego wymaga uwzględnienia swoistych czynników i odrębności klinicznej tej grupy biorców (młodsza grupa chorych, większa częstość obserwowanych epizodów ostrego odrzucania w tym steroidoopornego, a jednocześnie częstsze występowanie infekcji, encefalopatii. Częściej również występuje niewydolność nerek. Z tego powodu należy rozważyć w tej grupie chorych indukcję za pomocą przeciwciał monoklonalnych, co pozwoli na odroczenie włączenia CNI do czasu poprawy funkcji nerek.

Nowotwory

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

Schemat podstawowej immunosupresji powinien uwzględniać leki immunosupresyjne o potencjale antyproliferacyjnym jak np. MMF lub onkostatycznym: EVR. Należy dążyć do odstawienia GS oraz minimalizacji lub nawet odstawienia CNI, co może ułatwić zastosowanie indukcji basyliksymabem. Do rozważenia uzupełniająca chemioterapia w każdym przypadku indywidualnie.

COVID-19

Ryzyko zakażenia SARS-CoV2 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby jest większe niż w populacji ogólnej, podobnie jak w innych grupach pacjentów leczonych immunosupresyjnie. Na podstawie dostępnych danych stwierdzono jednak, że ryzyko zgonu z powodu COVID-19 jest niższe niż w przypadku pacjentów po przeszczepieniu innych narządów i porównywalne jak w ogólnej populacji, wynosiła od 12 do 22%. W badaniu obejmującym 111 biorców wątroby z COVID19 w ośrodkach hiszpańskich (SETH cohort study) śmiertelność wyniosła 18 % i była niższa niż w porównywalnych grupach populacji ogólnej. Stosowanie MMF, zwłaszcza w dawce większej niż 1000 mg na dobę było związane z cięższym przebiegiem choroby (RR = 3.94; 95% CI 1.59–9.74), podczas gdy w grupie o łagodniejszym przebiegu częstsze było stosowanie TAC. W jednej pracy stwierdzono na podstawie analizy wieloczynnikowej, że immunosupresja z TAC była niezależnym czynnikiem zmniejszonej śmiertelności z powodu COVID 19 u pacjentów po przeszczepieniu wątroby (HR, 0.55; 95% CI, 0.31–0.99). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że TAC i ogólnie CNI są zdolne do hamowania namnażania wirus SARS-CoV2 in vitro, głównie poprzez wpływ na cyklofiliny, niezbędne do tworzenia wirusowej otoczki. Dodatkowo, modulując aktywację limfocytów T, CNI mogą działać na zmniejszenie szkodliwego efektu późnej fazy zapalnej COVID-19. Inhibitory mTOR były rozważane jako leki o potencjalnie korzystnym działaniu w COVID-19, jednak brak jest badań oceniających ich wpływ na przebieg zakażenia. Należy rozważyć ich odstawienie w przypadku lukopenii.

Ogólne zasady immunosupresji po przeszczepieniu narządu w przypadku pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV2:

- odstawić lek antyproliferacyjny (AZA/MMF)
- rozważyć zmniejszenie dawki GS i CNI
- w przypadku ciężkiego przebiegu choroby rozważyć odstawienie CNI i podanie deksametazonu

- rozważyć powrót do podstawowej immunosupresji po 14 dniach, jeżeli pacjent przez co najmniej 3 dni jest bezobjawowy

6. Leczenie odrzucania wątroby przeszczepionej

Proces odrzucania narządu przeszczepionej może prowadzić do utraty grafu i stanowi istotny czynnik zwiększonej śmiertelności biorców wątroby. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Banff Working Group z 2016 roku obecna terminologia odrzucania wątroby obejmuje: odrzucanie T-komórkowe (TCMR: T cell- mediated rejection) i odrzucanie zależne od przeciwciał (AMR: antibody- mediated rejection).

Odrzucanie T-komórkowe (TCMR).

Odrzucanie T- komórkowe charakteryzuje się naciekiem limfocytów T, któremu towarzyszy zmniejszenie populacji innych komórek zapalnych. Ocena nasilenia TCMR wg Banff opiera się na RAI (rejection activity index):

- łagodne (mild) - RAI<4
- umiarkowane (moderate) – RAI 4-6
- ciężkie (severe) - RAI - 7-9

Częstość wczesnego TCMR (do 90 dni od dnia transplantacji) ocenia się na 10-30 % i w większości przypadków nie wykazano znaczącego jego wpływu na przeżycia biorców i graftów.

Łagodne TCMR powinno być leczone zwiększeniem immunosupresji podstawowej (CNI) z ewentualnym dodaniem kolejnego leku immunosupresyjnego (antyproliferacyjnego lub inhibitora m-TOR). Pulsy sterydowe nie są zazwyczaj wymagane.

Umiarkowane i umiarkowane do ciężkiego TCMR wymaga leczenia pulsami sterydowymi (3x 500 - 1000 mg metylprednizolonu), z równoczesnym zwiększeniem immunosupresji podstawowej.

Chorzy, u których nie obserwuje się poprawy parametrów biochemicznych wymagają ponownej biopsji graftu. U pacjentów z brakiem poprawy po leczeniu pulsami sterydowymi (odrzucanie sterydoporne), a także w przypadku ciężkiej cholestatycznej postaci TCMR należy rozważyć leczenie lekami powodującymi deplecję limfocytów (przeciwciała antytymocytarne: Tymoglobulina, Grafalon) z zachowaniem zalecanych środków ostrożności: premedykacji z użyciem GS i leków przeciwhistaminowych, monitorowania liczby leukocytów i płytek krwi, oraz profilaktyki zakażeń oportunistycznych (leczenie p-wirusowe, p-grzybicze, p-pneumocystozie) przez okres od 3 do 6 miesięcy.

Późne TCMR występuje powyżej 90 dni od daty przeszczepienia i związane jest ze zmniejszeniem przeżycia przeszczepu. Leczenie oparte jest na tych samych zasadach jak leczenie wczesnego odrzucania T- komórkowego. Rzadko obserwujemy oporność na leczenie sterydami, natomiast w około 25% przypadków późne odrzucanie T- komórkowe doprowadza do odrzucania przewlekłego.

Przewlekłe odrzucanie powinno być potwierdzone w badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby. Cechami rozpoznawczymi odrzucania przewlekłego jest ciężki lub utrzymujący się nacieki zapalny, uszkodzenie dróg żółciowych i/lub naczyń, zwykle nieodwracalne. Leczenie w przypadku przewlekłego odrzucenia jest trudne i istnieją ograniczone dowody na przewagę konkretnego schematu immunosupresyjnego. Wobec braku udowodnionej skuteczności GS w zwiększonych dawkach, rozważyć należy w pierwszej kolejności konwersję leczenia immunosupresyjnego z CSA na TAC, utrzymanie wyższych stężeń terapeutycznych i ewentualnie dołączenie kolejnego leku immunosupresyjnego.

Odrzucanie zależne od przeciwciał (AMR).

Przeciwciała przeciwko antygenom dawcy (DSA, Donor Specific Antibodies) wykrywane są u 25 % biorców wątrób, natomiast potwierdzone badaniem histopatologicznym AMR jest stosunkowo rzadkie i dotyczy <1% wszystkich przeszczepionych chorych, i mniej niż 5% chorych wysokouczulonych. Rozpoznanie AMR należy rozważyć zawsze w przypadku chorych z TCMR, którzy nie odpowiadają na standardową terapię. Rozpoznanie AMR, po wykluczeniu patologii naczyniowych, wymaga badania biopsyjnego, charakterystycznego obrazu histopatologicznego, w tym obecności złogów C4d w śródbłonkach naczyń oraz stwierdzenie krążących DSA. W przypadku łagodnego AMR, ze względu na często współistniejące TCMR, skuteczne może być zastosowanie pulsów sterydowych lub leków antytymocytaranych. Nie ma jednoznacznych zaleceń co do leczenia umiarkowanego i ciężkiego AMR. Stosuje się leczenie podobne jak w przypadku AMR w przeszczepionej nerce: plazmaferezy, wlewy dożylnie immunoglobulin, rytuksymab, bortezomib.

Istnieją ograniczone dane dotyczące występowania przewlekłego AMR po przeszczepieniu wątroby. Rozpoznanie na podstawie obecności DSA oraz niewielkiego zapalenia z/lub bez złogów C4d w badaniu histopatologicznym może być wątpliwe, ponieważ zmiany te mogą występować również u pacjentów bez uszkodzenia wątroby. Natomiast wobec braku danych dotyczących skutecznego leczenia przewlekłego AMR dotychczas nie opisano schematu postępowania w takim przypadku.

7. Leczenie po retransplantacji wątroby

W przypadku retransplantacji schemat leczenia immunosupresyjnego należy dobierać indywidualnie, zależnie od przyczyny niewydolności pierwszego przeszczepu. Bardziej intensywne leczenie immunosupresyjne należy zastosować u biorcy poddanemu retransplantacji z powodu przewlekłego odrzucania.

W przypadku nawrotu choroby podstawowej i pozapalnego uszkodzenia wątroby (HBV, HCV) schemat I z zastosowaniem GS i TAC.

W przypadku powikłań naczyniowych, tj.: zakrzep tętnicy wątrobowej lub żyły wrotnej nie jest niezbędne intensywne leczenie immunosupresyjne. Również schemat I może być zastosowany.

Lekarz klinicysta prowadząc leczenie chorego po przeszczepieniu powinien pamiętać o ważnych interakcjach pomiędzy lekami immunosupresyjnymi a szeregiem preparatów, które potencjalnie mogą być podane biorcy przeszczepu.

8. Minimalizacja leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby.

Minimalizację immunosupresji należy rozważyć po 3 miesiącu od przeszczepienia u pacjenta ze stabilnym przebiegiem potransplantacyjnym. Konieczna jest ocena ryzyka immunologicznego odrzucania przeszczepu i nawrotu choroby podstawowej. Protokołów minimalizacji nie należy stosować u biorców z przebyłym epizodem sterydoopornego lub zależnego od przeciwciał odrzucania przeszczepu oraz jeżeli przyczyną niewydolności wątroby własnej była choroba autoimmunologiczna. Pacjenci kwalifikowani do minimalizacji immunosupresji powinni mieć prawidłowe wyniki czynności wątroby co najmniej 4 tygodnie wcześniej. Obecność DSA w wysokim mianie (MF>5000) jest przeciwwskazaniem do minimalizacji immunosupresji, należy w takiej sytuacji wykonać biopsję wątroby celem wykluczenia AMR. Przy niższych mianach DSA należy monitorować ich dynamikę oraz wykonać biopsję wątroby przed planowaną minimalizacją immunosupresji.

U większości pacjentów bez wymienionych czynników ryzyka należy rozważyć odstawienie GS w 3-6 miesiącu po transplantacji. W opublikowanej w 2018 roku metaanalizie 16 badań z randomizacją z bazy Cochrane obejmujących 1347 pacjentów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności, częstości utraty przeszczepu i zakażeń pomiędzy grupami otrzymującymi protokoły immunosupresyjne zawierające GS i protokoły z unikaniem lub wycofywaniem GS. Stwierdzono większą częstość ostrego odrzucania (RR= 1,33), także steroidoopornego (RR=2,14) w grupie bez steroidów, natomiast częstość rozpoznawania cukrzycy (RR=0,81) i nadciśnienia tętniczego (RR=0,76) była niższa w tej grupie.

U wszystkich pacjentów kwalifikowanych do minimalizacji immunosupresji należy rozważyć monoterapię TAC lub CSA. Pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, u których nie można terapeutycznych stężeń inhibitora kalcyneuryny wskazana jest terapia dwulekowa z dodatkiem MMT lub EVE. Po 12 miesiącach od przeszczepienia stężenie TAC w monoterapii powinno wynosić poniżej 5 ng/ml, a stężenie CSA poniżej 100 ng/ml. W kolejnych latach zalecane stężenie u stabilnych pacjentów powinno wynosić około 3 ng/ml, a po 5 roku tuż powyżej progu wykrywalności metody.

Wiele uwagi poświęca się indukcji tolerancji po transplantacji wątroby. W kilku ośrodkach podejmuje się próby planowego odstawiania leczenia immunosupresyjnego. Nie ma dotychczas jednoznacznych wytycznych dotyczących możliwości odstawiania leczenia immunosupresyjnego, ale przewiduje się, że w około 25% wyselekcjonowanych chorych może odnieść wymierne korzyści z takiego postępowania (dłuższe przeżycie graftu i biorcy a także poprawa jakości życia). Należy podkreślić, że próby całkowitego odstawienia immunosupresji po LTx mogą być podejmowane tylko w ramach ścisłych protokołów klinicznych, z wykorzystaniem nowych markerów tolerancji i powtarzalnych biopsji graftu (także z wykorzystaniem mikroskopu molekularnego) w okresie obserwacji.

Piśmiennictwo:

Demetris A, Adams D, Bellamy C, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology*. 2000;31:792–799

Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):541-54.

Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan;19(1):3-26. doi: 10.1002/lt.23566. PMID: 23281277.

Thurairajah PH, Carbone M, Bridgestock H, et al. Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation*. 2013;95:955–959.

EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. *J Hepatol*. 2016 Feb;64(2):433-485. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.006. Epub 2015 Nov 17.

Demetris AJ, Bellamy C, Hubscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff Working Group on liver allograft pathology: introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2016;16:2816–2835

O'Leary JG, Levitsky J, Wong F, Nadim MK, Charlton M, Kim WR. Protecting the Kidney in Liver Transplant Candidates: Practice-Based Recommendations From the American Society of Transplantation Liver and Intestine Community of Practice. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2516-31

- Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, et al. Acute rejection increases risk of graft failure and Herzer K, Strassburg CP, Braun F, et al. Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clin Transplant*. 2016;30(5):487-501.
- Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017 Apr;101(4S Suppl 2):S1-S56.
- Rana A, Ackah RL, Webb GJ, et al. No Gains in Long-Term Survival After Liver Transplantation Over the Past Three Decades. *Ann Surg*. 2018 Jan 4. doi:10.1097/SLA.0000000000002650
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461-511
- Chung RT, Ghany MG, Kim AY, et al. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSAs Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67(10):1477-1492
- Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients, *Transplantation*: May 2018 - Volume 102 - Issue 5 - p 727-743 doi: 10.1097/TP.0000000000002147
- Tasdogan BE, Ma M, Simsek C, Saberi B, Gurakar A. Update on Immunosuppression in Liver Transplantation. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2019 Jul-Dec;9(2):96-101. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1301. PMID: 32117698; PMCID: PMC7047305.
- Tan PS, Muthiah MD, Koh T, et al. Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation, *Transplantation*: March 2019 - Volume 103 - Issue 3 - p 470-480 doi: 10.1097/TP.0000000000002532
- Ohira M, Tanimine N, Kobayashi T, Ohdan H. Essential updates 2018/2019: Liver transplantation. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020 Feb 25;4(3):195-207. Doi: 10.1002/ags3.12321. PMID: 32490333; PMCID: PMC7240140.
- Nedredal GI, Picon RV, Chedid MF, Foss A. Immunosuppression in Liver Transplantation: State of the Art and Future Perspectives. *Curr Pharm Des*. 2020;26(28):3389-3401. doi: 10.2174/1381612826666200610183608. PMID: 32520679.
- Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation *Frontline Gastroenterol*. 2020 Feb 25;11(5):385-396. doi: 10.1136/flgastro-2019-101216. eCollection 2020.
- Chadha R, De Martin E, Kabacam G, et al. Proceedings of the 25th Annual Congress of the International Liver Transplantation Society. *Transplantation*. 2020 Aug;104(8):1560-1565. doi: 10.1097/TP.0000000000003160. PMID: 32732832.
- GS
- Eason JD, Loss GE, Blazek J, et al. Steroid-free transplantation using rabbit antithymocyte globulin induction: results of a prospective randomized trial. *Liver Transpl*. 2001,7,693.
- Jain A, Kashyap R, Marsh W, et al. Reasons for long-term use of steroid in primary adult liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 2001, 71, 1102.
- Segev DL, Sozio SM, Shin EJ, et al. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl*. 2008 Apr;14(4):512-25.
- Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int*. 2009 Sep;22(9):892-905.

Weiler N, Thrun I, Hoppe-Lotichius M, Zimmermann T, Kraemer I, Otto G. Early steroid-free immunosuppression with FK506 after liver transplantation: long-term results of a prospectively randomized double-blinded trial. *Transplantation* 2010; 90: 1562-1566.

Goralczyk AD, Hauke N, Bari N, Tsui TY, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 receptor antagonists for liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):541-54.

Ramirez CB, Doria C, Frank AM, Armenti ST, Marino IR. Completely steroid-free immunosuppression in liver transplantation: a randomized study. *Clin Transplant* 2013; 27: 463-471

Sgourakis G., Dedemadi G. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: An evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2014 August 21; 20(31): 10703-10714.

Fairfield C, Penninga L, Powell J, Harrison EM, Wigmore SJ. Glucocorticosteroid-free versus glucocorticosteroid-containing immunosuppression for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 9

Fairfield CJ, Harrison EM, Wigmore SJ, VanWagner LB. Steroid-Free Versus Steroid-Containing Immunosuppression for Liver Transplant Recipients. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020 Dec 10;16(5):191-195. doi: 10.1002/cld.992. PMID: 33318786; PMCID: PMC7727845.

Best LM, Leung J, Freeman SC, et al. Induction immunosuppression in adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 16;1(1):CD013203. doi: 10.1002/14651858.CD013203.pub2. PMID: 31978255; PMCID: PMC6984652.

Florman S, Alloway R, Klayoglu M, et al. Once-daily tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years postconversion from a Prograf-based regimen in stable liver transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1639–42.

Heffron TG, Pescovitz MD, Florman S, et al. Once daily tacrolimus extended-release formulation: 1-year post conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:1609-15.

Penninga L, Wettergren A, Chan AW, Steinbrüchel DA, Glud C. Calcineurin inhibitor minimisation versus continuation of calcineurin inhibitor treatment for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD008852.

Huang B, Liu J, Li J, Schroder PM, Chen M, Deng R, Deng S. Once-daily prolonged-release tacrolimus versus twice-daily tacrolimus in liver transplantation. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2019 Nov-Dec;59(6):816-823.e2. doi: 10.1016/j.japh.2019.08.002. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31521585.

Kahn J, Pregartner G, Schemmer P. Immunosuppression with generic tacrolimus in liver and kidney transplantation-systematic review and meta-analysis on biopsy-proven acute rejection and bioequivalence. *Transpl Int*. 2020 Apr;33(4):356-372. doi: 10.1111/tri.13581. Epub 2020 Feb 12. PMID: 31971288; PMCID: PMC7154701.

Kerker N, Dugan C, Rumbo C, et al. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005;5:1085-89.

Yang YJ. I wsp. Sirolimus-based immunosuppressive therapy in liver transplant recipient with tacrolimus-related chronic renal insufficiency. *Transplant Proc* 2008;40: 1541-44

De Simone P, Metselaar HJ, Fischer L, et al. Conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus therapy in maintenance liver transplant recipients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Liver Transpl*. 2009; 15(10): 1262-1269.

De Simone P, Carrai P, Precisi A, et al. Conversion to everolimus monotherapy in maintenance liver transplantation: feasibility, safety and impact on renal function. *Transpl Int*. 2009; 22(3): 279-286

Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, et al. Early withdrawal of calcineurin inhibitors and everolimus monotherapy in de novo liver transplant recipients preserves renal function. *Am J Transplant*. 2010; 10(10): 2252-2262.

- Patsenker E, Schneider V, Ledermann M, et al. Potent antifibrotic activity of mTOR inhibitors sirolimus and everolimus but not of cyclosporine A and tacrolimus in experimental liver fibrosis. *J Hepatol* 2011; 55: 388-98.
- Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012 Jan;18(1):62-9.
- De Simone P., Nevens F., De Carlis L. et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3008-3020.
- Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation – PROTECT. *Am J Transplant.* 2012; 12(7): 1855-1865
- Villamil FG, Gadano AC, Zingale F, et al. Fibrosis progression in maintenance liver transplant patients with hepatitis C recurrence: a randomized study of everolimus vs. calcineurin inhibitors. *Liver Int* 2013. Doi:10.1111/liv.12416
- Saliba F, De Simone P, Nevens F, et al. H2304 Study Group. Renal function at two years in liver transplant patients receiving everolimus: results of a randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013; 13(7): 1734-1745.
- Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N. et al. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver transplantation. *Am J Transplant.* 2014; 14: 701-710
- Cholongitas E, Mamou C, Rodriguea-Castro KI, Burra P: Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2014 Oct;27(10):1039-49
- Klintmalm G. et al: The Role of mTOR Inhibitors in Liver Transplantation: Reviewing the Evidence; *Journal of Transplantation*, Volume 2014, Article ID 845438
- Thimonier E, Guillaud O, Walter T, et al.: Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant* 2014, doi 10.1111/ctr. 12430
- Faggiuoli S, Burra P, Salizzoni M, et al. Renal protection strategies are poorly implemented after liver transplantation: the 12-month results of the Italian national study SURF. Abstract BOS433. *Transpl Int.* 2017;30(Suppl 2):289.
- Nashan B. mTOR Inhibition and clinical transplantation: liver. *Transplantation.* 2018;102:S19–S26.
- Guan TW, Lin YJ, Ou MY, Chen KB. Efficacy and safety of everolimus treatment on liver transplant recipients: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2019 Dec;49(12):e13179. doi: 10.1111/eci.13179. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31610022.
- Cillo U, Saracino L, Vitale A, et al. Very Early Introduction of Everolimus in De Novo Liver Transplantation: Results of a Multicenter, Prospective, Randomized Trial. *Liver Transpl.* 2019 Feb;25(2):242-251. doi: 10.1002/lt.25400. PMID: 30592371.
- Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 May;49(10):1260-1273. doi: 10.1111/apt.15253. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30989721.
- Bzeizi KI, Smith R, Albenmoussa A, Dama M, Aba-Alkhail F, Jalan R, Broering D. Long-Term Outcomes of Everolimus Therapy in De Novo Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transplant Proc.* 2021 Jan-Feb;53(1):148-158. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.09.021. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33390288.
- Lee SG, Jeng LB, Saliba F, et al. Efficacy and Safety of Everolimus With Reduced Tacrolimus in Liver Transplant Recipients: 24-month Results From the Pooled Analysis of 2 Randomized Controlled Trials. *Transplantation.* 2021 Jul 1;105(7):1564-1575. doi: 10.1097/TP.0000000000003394. PMID: 33741847; PMCID: PMC8221719.

- Schlitt HJ, Mornex F, Shaked A, Trotter JF. Immunosuppression and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2011 Oct;17 Suppl 2:S159-61.
- Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
- Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.
- Lerut J, Iesari S, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer and recurrence after liver transplantation: what about the impact of immunosuppression? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2017 12;2:80.
- Thorat A, Jeng LB, Yang HR, et al. Assessing the role of everolimus in reducing hepatocellular carcinoma recurrence after living donor liver transplantation for patients within the UCSF criteria: re-inventing the role of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2017 Nov;21(4):205-211
- Zhang ZH, Li LX, Li P, Lv SC, Pan B, He Q. Sirolimus in Liver Transplant Recipients with Hepatocellular Carcinoma: An Updated Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2019 Nov;32(7):632-641. doi: 10.1080/08941939.2018.1447053. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29557691.
- Verna EC, Patel YA, Aggarwal A, et al.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Management after the transplant. *Am J Transplant.* 2020 Feb;20(2):333-347. doi: 10.1111/ajt.15697. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31710773.
- Chotai P, Matsuoka L. Reassessing the role of liver transplantation for patients with metastatic colorectal cancer to the liver. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019;24:118–20.
- Wu CE, Chen MH, Yeh CN. mTOR inhibitors in advanced biliary tract cancers. *Int J Mol Sci.* 2019;20:500.
- Rousseau B, Guillemin A, Duvoux C, et al. Optimal oncologic management and mTOR inhibitor introduction are safe and improve survival in kidney and liver allograft recipients with de novo carcinoma. *Int J Cancer.* 2019;144:886–96.
- Montano-Loza AJ, Hansen BE, Corpechot C, et al. Factors associated with recurrence of primary biliary cholangitis after liver transplantation and effects on graft and patient survival. *Gastroenterology.* 2019;156(96–107):e101.
- Grigg SE, Sarri GL, Gow PJ, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: sirolimus- or everolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 May;49(10):1260-1273. doi: 10.1111/apt.15253. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30989721.
- Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020 Jun;104(6):1143-1149. doi: 10.1097/TP.0000000000003196. PMID: 32217940.
- Schnitzbauer AA, Filmann N, Adam R, et al. mTOR Inhibition Is Most Beneficial After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Active Tumors. *Ann Surg.* 2020 Nov;272(5):855-862. doi: 10.1097/SLA.0000000000004280. PMID: 32889867.
- Bonney GK, Chew CA, Lodge P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;6(11):933-946. Doi: 10.1016/S2468-1253(21)00219-3. Epub 2021 Sep 8. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;6(11):e7. PMID: 34506756.
- Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Soin AS. Extrahepatic Malignancies and Liver Transplantation: Current Status. *J Clin Exp Hepatol.* 2021 Jul-Aug;11(4):494-500. doi: 10.1016/j.jceh.2020.10.008. Epub 2020 Oct 24. PMID: 34276155; PMCID: PMC8267344.
- Pelizzaro F, Gambato M, Gringeri E, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 29;13(19):4882. doi: 10.3390/cancers13194882. PMID: 34638365; PMCID: PMC8508053.

- Zhao Y, Liu Y, Zhou L, Du GS, He Q. Trends of rapamycin in survival benefits of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg.* 2021 Sep 27;13(9):953-966. doi: 10.4240/wjgs.v13.i9.953. PMID: 34621472; PMCID: PMC8462078.
- Zhao Y, Liu Y, Zhou L, Du GS, He Q. Trends of rapamycin in survival benefits of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg.* 2021 Sep 27;13(9):953-966. doi: 10.4240/wjgs.v13.i9.953. PMID: 34621472; PMCID: PMC8462078.
- Yilmaz S, Ince V. The Importance of the Immunosuppressive Regime on Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplantation. *J Gastrointest Cancer.* 2021 Oct 6. Doi: 10.1007/s12029-021-00716-9. Epub ahead of print. PMID: 34611833.
- Graziadei I. W.: Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002, 8, 575.
- Heffron T. G., Smallwood G. A., Oakley B, et al. Autoimmune hepatitis following liver transplantation: relationship to recurrent disease and steroid weaning. *Transplant. Proc.* 2002, 34, 3311.
- Haagsma EB, Van der Berg AP, Kleibeuker JH, et al: Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003, 18, 33.
- Khettry U, Anand N, Faul PN, et al. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: A long-term Pathologic Study. *Liver Transplant.* 2003, 9, 87.
- Kugelmas M, Spiegelman P, Osgood MJ, et al. Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003, 9, 727.
- Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation—n:histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl.* 2003, 9, 1086.
- Maria Manzia T, Angelico R, Toti L. Longterm Survival and Cost-Effectiveness of Immunosuppression Withdrawal After Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2018;24(9):1199-1208
- Nevens F. PBC-transplantation and disease recurrence. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018 Jun-Aug;34-35:107-111. doi: 10.1016/j.bpg.2018.09.001. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30343704.
- Ekpanyapong S, Reddy KR. Hepatitis C virus therapy in advanced liver disease: Outcomes and challenges. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):642-650. doi: 10.1177/2050640619840149. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31210942; PMCID: PMC6545711.
- Liu J, Ma B, Cao W, Li M, Bramer WM, Peppelenbosch MP, Pan Q. Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2019 Apr;21(2):e13047. doi: 10.1111/tid.13047. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30615227; PMCID: PMC6850617.
- Fabrizi F, Cerutti R, Silva M. HCV-infected solid organ donors, direct-acting antivirals and the current challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 Jan;13(1):7-14. doi: 10.1080/17512433.2020.1697677. Epub 2019 Dec 22. PMID: 31786966.
- Burton JR Jr, Terrault NA, Goldberg DS, et al. Liver and Kidney Recipient Selection of Hepatitis C Virus Viremic Donors: Meeting Consensus Report From the 2019 Controversies in Transplantation. *Transplantation.* 2020 Mar;104(3):476-481. doi: 10.1097/TP.0000000000003014. PMID: 31634329.
- Weinfurtner K, Reddy KR. Hepatitis C viraemic organs in solid organ transplantation. *J Hepatol.* 2021 Mar;74(3):716-733. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.014. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33212088.
- Pita A, Kaur N, Emamaullee J, Lo M, Nguyen B, Sabour A, et al. Outcomes of liver transplantation in patients on renal replacement therapy: considerations for simultaneous liver kidney transplantation versus safety net. *Transplant Direct.* 2019;5:e490.
- Nasir M, Wu GY. Prevention of HBV Recurrence after Liver Transplant: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Jun 28;8(2):150-160. doi: 10.14218/JCTH.2020.00003. Epub 2020 May 25. PMID: 32832395; PMCID: PMC7438351.

Cigrovski Berkovic M, Virovic-Jukic L, Bilic-Curcic I, Mrzljak A. Post-transplant diabetes mellitus and preexisting liver disease – a bidirectional relationship affecting treatment and management. *World J Gastroenterol.* 2020 Jun 7;26(21):2740-2757. Doi: 10.3748/wjg.v26.i21.2740. PMID: 32550751; PMCID: PMC7284186.

Shen T, Zhuang L, Sun XD, et al. Expert consensus on management of metabolic disease in Chinese liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2020 Jul 21;26(27):3851-3864. doi: 10.3748/wjg.v26.i27.3851. PMID: 32774062; PMCID: PMC7385566.

Kotha S, Lawendy B, Asim S, et al. Impact of immunosuppression on incidence of post-transplant diabetes mellitus in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *World J Transplant.* 2021 Oct 18;11(10):432-442. doi: 10.5500/wjt.v11.i10.432. PMID: 34722172; PMCID: PMC8529944

Lawendy B, Srinathan S, Kotha S, et al. Systematic review and meta-analysis of post-transplant diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 2021 Jul;35(7):e14340. doi: 10.1111/ctr.14340. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34033142.

Czarnecka K, Czarnecka P, Tronina O, Bączkowska T, Durlik M. Multidirectional facets of obesity management in the metabolic syndrome population after liver transplantation. *Immun Inflamm Dis.* 2021 Oct 1. doi: 10.1002/iid3.538. Epub ahead of print. PMID: 34598315.

Sharma P. Liver-kidney: indications, patient selection, and allocation policy. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;13:165–9.

Piñero GJ, Rovira J, Montagud-Marrahí E, et al. Kidney Graft Outcomes in High Immunological Risk Simultaneous Liver-Kidney Transplants. *Liver Transpl.* 2020 Apr;26(4):517-527. doi: 10.1002/lt.25726. PMID: 32011089.

Dong V, Nadim MK, Karvellas CJ. Post-Liver Transplant Acute Kidney Injury. *Liver Transpl.* 2021 Nov;27(11):1653-1664. doi: 10.1002/lt.26094. Epub 2021 Jun 29. PMID: 33963666.

Lenci I, Milana M, Grassi G, et al. Hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: An old tale or a clear and present danger? *World J Gastroenterol.* 2020 May 14;26(18):2166-2176. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2166. PMID: 32476783; PMCID: PMC7235198.

Becchetti C, Dirchwolf M, Banz V, Dufour JF. Medical management of metabolic and cardiovascular complications after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2020 May 14;26(18):2138-2154. doi: 10.3748/wjg.v26.i18.2138. PMID: 32476781; PMCID: PMC7235200.

Vionnet J, Sempoux C, Pascual M, Sánchez-Fueyo A, Colmenero J. Donor-specific antibodies in liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;43(1):34-45. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.09.010. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31810796.

Shah RA, Kowdley KV. Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):306-315. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30343-7. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31806572.

Lei H, Reinke P, Volk HD, Lv Y, Wu R. Mechanisms of Immune Tolerance in Liver Transplantation-Crosstalk Between Alloreactive T Cells and Liver Cells With Therapeutic Prospects. *Front Immunol.* 2019 Nov 19;10:2667. doi: 10.3389/fimmu.2019.02667. PMID: 31803188; PMCID: PMC6877506.

Tanaka A, Kono H, Leung PSC, Gershwin ME. Recurrence of disease following organ transplantation in autoimmune liver disease and systemic lupus erythematosus. *Cell Immunol.* 2020 Jan;347:104021. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.104021. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31767117.

Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J, Lech-Marañda E, Styczyński J. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. *Clin Exp Hepatol.* 2019 Sep;5(3):195-202. doi: 10.5114/ceh.2019.87631. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31598555; PMCID: PMC6781818.

Manzia TM, Angelico R, Gazia C, et al. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression-personal data and review of literature. *World J Gastroenterol.* 2019 Sep 21;25(35):5356-5375. doi: 10.3748/wjg.v25.i35.5356. PMID: 31558879; PMCID: PMC6761240.

- Fatourou EM, Tsochatzis EA. Management of metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;4(9):731-741. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30181-5. PMID: 31387736.
- Samji NS, Verma R, Keri KC, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology of Recurrence and Clinical Challenges. *Dig Dis Sci.* 2019 Dec;64(12):3413-3430. doi: 10.1007/s10620-019-05716-1. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31312990.
- Anastasilakis AD, Tsourdi E, Makras P, et al. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. *Bone.* 2019 Oct;127:401-418. doi: 10.1016/j.bone.2019.07.006. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31299385.
- Izzy M, VanWagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M, Watt KD. Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2019 Apr;24(2):148-155. doi: 10.1097/MOT.0000000000000614. PMID: 30676402; PMCID: PMC7068657.
- Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver - Lessons learned. *Liver Int.* 2021 Jun;41 Suppl 1(Suppl 1):1-8. doi: 10.1111/liv.14854. PMID: 34155789; PMCID: PMC8447354.
- Phipps MM, Verna EC. Coronavirus Disease 2019 and Liver Transplantation: Lessons from the First Year of the Pandemic. *Liver Transpl.* 2021 Sep;27(9):1312-1325. doi: 10.1002/lt.26194. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34096188; PMCID: PMC8242435.
- Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2020;5(11):1008-1016.
- Pearson MM, Limaye AP, Biggins SW. Tacrolimus: Unlikely Harmful and Perhaps Helpful in Liver Transplant Recipients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2021 Mar; 160(4):1012-1013.
- Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jun; 5(6):532-533.
- Forns X, Navasa M. Liver transplant immunosuppression during the covid-19 pandemic. *Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct;43(8):457-463. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.003. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32646657; PMCID: PMC7290227.
- Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and Calcineurin Inhibitors: Should They Get Left Out in the Storm? *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun; 31(6):1145-1146.
- Colmenero J., Rodríguez-Perálvarez M., Salcedo M., et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J. Hepatol.* 2021;74:148–155. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.040.
- Neurath MF. COVID-19: biologic and immunosuppressive therapy in gastroenterology and hepatology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;18(10):705-715. Doi: 10.1038/s41575-021-00480-y. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34188251; PMCID: PMC8239481.
- Ekpanyapong S, Bunchorntavakul C, Reddy KR. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later. *J Viral Hepat.* 2021 Aug 5:10.1111/jvh.13590. doi: 10.1111/jvh.13590. Epub ahead of print. PMID: 34352133; PMCID: PMC8446947.
- Kulkarni AV, Tevethia HV, Premkumar M, et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients-A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101025. Doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101025. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34278287; PMCID: PMC8276632.
- Becchetti C, Gschwend SG, Dufour JF, Banz V. COVID-19 in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Sep 5;10(17):4015. doi: 10.3390/jcm10174015. PMID: 34501463; PMCID: PMC8432463.
- Alfishawy M, Nso N, Nassar M, et al. Liver transplantation during global COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases.* 2021 Aug 16;9(23):6608-6623. Doi: 10.12998/wjcc.v9.i23.6608. PMID: 34447809; PMCID: PMC8362541.

Tanimine N, Ohira M, Tahara H, Ide K, Tanaka Y, Onoe T, Ohdan H. Strategies for Deliberate Induction of Immune Tolerance in Liver Transplantation: From Preclinical Models to Clinical Application. *Front Immunol.* 2020 Jul 31;11:1615. doi: 10.3389/fimmu.2020.01615. PMID: 32849546; PMCID: PMC7412931.

George M, Paci P, Taner T. Significance of progressive liver fibrosis in pediatric liver transplants: A review of current evidence. *World J Gastroenterol.* 2020 May 7;26(17):1987-1992. doi: 10.3748/wjg.v26.i17.1987. PMID: 32536769; PMCID: PMC7267692.

Hann A, Oo YH, Perera MTPR. Regulatory T-Cell Therapy in Liver Transplantation and Chronic Liver Disease. *Front Immunol.* 2021 Oct 14;12:719954. doi: 10.3389/fimmu.2021.719954. PMID: 34721383; PMCID: PMC8552037.

Cuervo Florez M, Bruner J, Zarrinpar A. Progress and challenges in diagnosis and treatment of rejection following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2021 Dec 1;26(6):669-674. doi: 10.1097/MOT.0000000000000924. PMID: 34581291.

Safinia N, Vaikunthanathan T, Lechler RI, Sanchez-Fueyo A, Lombardi G. Advances in Liver Transplantation: where are we in the pursuit of transplantation tolerance? *Eur J Immunol.* 2021 Oct;51(10):2373-2386. doi: 10.1002/eji.202048875. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34375446.

Azhie A, Sheth P, Hammad A, Woo M, Bhat M. Metabolic Complications in Liver Transplantation Recipients: How We Can Optimize Long-Term Survival. *Liver Transpl.* 2021 Oct;27(10):1468-1478. doi: 10.1002/lt.26219. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34165872.

Safinia N, Vaikunthanathan T, Lechler RI, Sanchez-Fueyo A, Lombardi G. Advances in Liver Transplantation: where are we in the pursuit of transplantation tolerance? *Eur J Immunol.* 2021 Oct;51(10):2373-2386. doi: 10.1002/eji.202048875. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34375446.

Ellias SD, Larson EL, Taner T, Nyberg SL. Cell-Mediated Therapies to Facilitate Operational Tolerance in Liver Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 13;22(8):4016. doi: 10.3390/ijms22084016. PMID: 33924646; PMCID: PMC8069094.

5. Zasady immunosupresji u dzieci po transplantacji wątroby, jelita cienkiego oraz kombinowanych przeszczepieniach wątroby i nerki oraz wątroby i jelita

Piotr Kaliciński, Joanna Telsseyre

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu narządów u dzieci ma na celu skuteczne zapobieganie wszystkim formom odrzucania przeszczepu, a jednocześnie ograniczenie do minimum niepożądanych działań związanych z przewlekłym, często kilkudziesięcioletnim, podawaniem leków immunosupresyjnych. Nie ma jednego, uznanego za optymalny, standardu immunosupresji bezpośrednio po transplantacji wątroby u dzieci. Podczas ostatnich kilkunastu lat w piśmiennictwie pojawiają następujące obserwacje i wnioski, które także znajdują potwierdzenie w naszej praktyce klinicznej:

1. podstawowym lekiem u ponad 90% dziecięcych biorców przeszczepu wątroby nadal jest takrolimus, który niemal całkowicie zastąpił cyklosporynę
2. leczenie kortykosteroidami można ograniczać zalecając:
 - a. podanie tylko jednej dawki przed reperfuzją przeszczepu i kontynuując immunosupresję bez steroidów
 - b. steroidoterapia stosowana możliwie krótko, od kilku dni do kilku miesięcy po transplantacji zależnie od indywidualnych wskazań
3. zwiększa się systematycznie liczba dzieci, u których przed/ lub po transplantacji wątroby zależnie od wskazań, zaleca się leczenie przeciwciałami (Ig antyIL-2rec, ATG, Ig anty CD20 i inne)
4. wczesna minimalizacja immunosupresji u dzieci poprzez:
 - a. monoterapię (takrolimus)
 - b. możliwie wczesne obniżenie zalecanego stężenia „na czczo” podstawowego leku immunosupresyjnego (takrolimus)
 - c. możliwość całkowitego odstawiania leków immunosupresyjnych u wyselekcjonowanych biorców narządów
5. indywidualizacja leczenia immunosupresyjnego wskazana jest zawsze, niezależnie od czasu który upłynął od transplantacji narządu.
6. leki z grupy inhibitorów m-Tor nie są zalecane jako pierwotna immunosupresja u dzieci po transplantacji
7. leczenie sterydoopornego odrzucania u dzieci po transplantacji wątroby sprawia niekiedy duże trudności. W naszej klinice, u kilku pacjentów po nieskutecznej, standardowej terapii zastosowano z powodzeniem przeciwciała przeciwko interleukinie 2 – basiliximab.

Indywidualizacja immunosupresji

Wczesna indywidualizacja immunosupresji jest wskazana w następujących sytuacjach:

Przeszczepienie przy niezgodności grup krwi w układzie ABO między dawcą i biorcą wątroby: wobec stałego niedoboru narządów do transplantacji dla dzieci oczekujących na przeszczepienie coraz częściej stajemy przed koniecznością przeprowadzenia zabiegu przy niezgodności w zakresie grup głównych krwi między dawcą i biorcą narządu. Opracowaliśmy więc własny schemat postępowania z pacjentami przygotowywanymi do transplantacji i po zabiegu. -Niezależnie od wieku biorcy konieczne jest monitorowanie stężenia przeciwciał przeciwgrupowych anty A/anty B w klasie IgG i IgM.; w planowanych przeszczepieniach w 10 i 2 dobie przed zabiegiem a po transplantacji w 2,4,7, 14 i 21 dobie. Kolejne oznaczenia zależnie od wskazań.

Dzieci poniżej 2 roku życia: *indukcja przeciwciałami* anty IL-2rec (basiliximab) w dobie 0 i powtórzenie dawki w 4 dobie po przeszczepieniu, *trójlekowa immunosupresja:* steroidy, takrolimus i mykofenolan mofetilu przez conajmniej rok po transplantacji. Próba odstawienia kolejno steroidów i następnie mykofenolanu mofetilu przy prawidłowym wyniku protokolarnej biopsji wątroby, *protokolarne biopsje wątroby* wykonywane są w 1,3,5,10 i 15 roku po transplantacji, *plazmafereza* jest zalecana jeśli dochodzi do dysfunkcji narządu i/lub anemii hemolitycznej a stężenie przeciwciał przeciwgrupowych jest wyższe niż 1:64

Dzieci powyżej 2 roku życia: *indukcja przeciwciałami Ig-anty CD20* (rituximab): jedna dawka w 10-14 dobie przed planowaną transplantacją wątroby lub dwie dawki w 14 i 7 dniu przed przeszczepieniem, *trójlekowa immunosupresja* (steroidy, takrolimus i mykofenolan mofetilu), *monitorowanie stężenia przeciwciał any A/B*, *protokolarne biopsje wątroby* i *redukcja immunosupresji:* jak u dzieci <2roku życia *plazmafereza* przed i/lub po transplantacji do rozważenia jeśli stężenie przeciwciał przeciwgrupowych jest powyżej 1:16 i dochodzi do uszkodzenia przeszczepionego narządu i/lub anemii hemolitycznej

Przeszczepienie wątroby nagłe, niezależnie od wieku biorcy: *oznaczenie stężenia przeciwciał przeciwgrupowych* przed i po transplantacji , rozważyć *plazmaferezę* jeśli jest wyższe niż 1:16 i/ lub niedokrwistość hemolityczna *immunosupresja czterolekowa:* basiliximab, takrolimus, mykofenolan mofetilu, pozostałe zalecenia jak po przeszczepieniach planowych

Choroby autoimmunologiczne jako wskazanie do transplantacji wątroby (PSC, AIH, zespoły nakładania, itp.): wskazana jest immunosupresja trójlekowa i przewlekłe podawanie prednisonu, oraz antymetabolitu (MMF albo azathiopryna) oraz takrolimusu lub cyklosporyny . Redukcja leczenia immunosupresyjnego ostrożna, zależna jest od stanu klinicznego i wyników badań oraz biopsji wątroby.

Przeszczepienie wątroby razem z innym narządem (tzw. wielonarządowe z nerką, jelitami): zalecana indukcja przeciwciałami anty IL-2rec lub ATG (jelito) oraz immunosupresja trójlekowa (jw.) przez okres co najmniej jednego roku po transplantacji

Biorca przeszczepu wątroby w trakcie lub po zakończonej chemioterapii z powodu nowotworu wątroby (hepatoblastoma, hepatocarcinoma, inne guzy): dzieci otrzymują po transplantacji kontynuację chemioterapii zgodną ze schematem leczenia danego nowotworu (tak samo jak po zabiegu resekcyjnym guza) oraz relatywnie łagodną standardową immunosupresję. Wskazana jest wczesna immunosupresja inhibitorem

kalcyneuryny (najczęściej takrolimus) oraz prednison. Nie zalecamy podawania antymetabolitów ze względu na ryzyko kumulacji mielosupresyjnego działania tych leków w połączeniu z chemioterapią. Nie stosuje się rutynowo inhibitorów m-Tor.

Biorca przeszczepu w fazie niewydolności wielonarządowej (przede wszystkim niewydolności nerek): wskazana indukcja leczenia przeciwciałami anty IL-2rec oraz opóźnienie o kilka dni leczenia inhibitorem kalcyneuryny (takrolimus)

Indywidualizacja immunosupresji w odległym czasie po transplantacji wątroby u dzieci jest wskazana w następujących sytuacjach:

1. ***Rozwój de novo autoimmunologicznego zapalenia w przeszczepionej wątrobie:*** wymaga włączenia kortykosteroidów oraz antymetabolitu, preferowana jest azathiopryna
2. ***Rozwój przewlekłej niewydolności nerek:*** (klirens kreatyniny < 60 ml/min/1,73 m²) wymaga wprowadzenia immunosupresji tzw nefroprotektoryjnej i zamiany inhibitora kalcyneuryny na mykofenolan mofetilu ze steroidem lub na inhibitor m-Tor (sirolimus, everolimus)
3. ***Rozwój cukrzycy potransplantacyjnej:*** zaleca się obniżenie dawki lub całkowitego odstawienie inhibitora kalcyneuryny oraz kortykosteroidów (jeśli były podawane) i włączenie do terapii inhibitora m-Tor (sirolimus, everolimus) ewentualnie z mykofenolanem mofetilu
4. ***Podejrzenie lub rozpoznanie potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej:*** wymaga początkowo znaczącej redukcji immunosupresji, aż do jej całkowitego odstawienia. U niektórych pacjentów pozostaje jedynie minimalna dawka prednisonu.
5. ***Rozpoznanie przewlekłego odrzucania przeszczepionej wątroby:*** wskazane jest zwiększenie dotychczasowej immunosupresji lub jej zmiana. Połączenie takrolimusu i sirolimusu jest zwykle bardzo skuteczne, do rozważenia leczenie przeciwciałami monoklonalnymi / poliklonalnymi

Kwalifikacja dzieci po transplantacji wątroby do całkowitego odstawienia immunosupresji

W ostatnich latach coraz więcej ośrodków pediatrycznych próbuje rozpoznać i wyodrębnić szczególną grupę pacjentów u których możliwe jest całkowite odstawienie leczenia immunosupresyjnego. Według różnych danych może to być nawet 1/3 chorych. Do transplantacji wątroby, jak wiemy, kwalifikowane są często niemowlęta i bardzo młode dzieci, a więc pacjenci narażeni na wieloletnią immunosupresję i związane z nią liczne powikłania. Odstawienie leczenia immunosupresyjnego znacznie poprawia komfort życia i odległe rokowanie.

Powikłania immunosupresji u dzieci

U dzieci poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu mogą wystąpić wszystkie typowe dla danego leku działania niepożądane i powikłania długotrwałej immunosupresji ale ich częstość jest znacząco inna niż u dorosłych. Znacznie rzadziej obserwuje się niewydolność nerek, cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, częściej natomiast potransplantacyjne choroby rozrostowe układu limfatycznego, zwłaszcza związane z pierwotnym zakażeniem wirusem EBV. U dzieci z czasem obserwacji ponad 10 lat od przeszczepienia coraz częściej stwierdza się otyłość, hipercholesterolemię i hiperlipidemię.

Podsumowanie

Leczenie immunosupresyjne u dzieci po przeszczepieniu wątroby musi uwzględniać potencjalnie bardzo długi czas leczenia i możliwość wystąpienia wielu powikłań immunosupresji, które są przyczyną ponad połowy późnych zgonów po transplantacji wątroby. Wyzwaniem pozostaje konieczność stosowania bezpiecznej i jednocześnie skutecznej immunosupresji, tak aby uchronić pacjenta przed utratą narządu w wyniku nieodwracalnych procesów immunologicznych toczących się w przeszczepionej wątrobie. Późne biopsje wątroby po 5, 10, 15 latach od przeszczepienia wykazują, że u niektórych biorców pediatrycznych w badaniu histopatologicznym rozpoznaje się: włóknienie, zapalenie, marskość, mimo najczęściej prawidłowych wyników badań laboratoryjnych. Obserwacje te stanowią ostrzeżenie, że zbyt agresywne minimalizowanie immunosupresji (utrzymywanie skrajnie niskich stężeń inhibitorów kalcyneuryny i immunosupresja bez sterydów), może być niebezpieczne dla przeszczepionego narządu i nie chronić wystarczająco przed skrycie przebiegającymi procesami odrzucania, zwłaszcza humoralnego. Włóknienie wątroby rozpoznawane histopatologicznie u chorych wiele lat po transplantacji stanowi wskazanie do minimalnej steroidoterapii, zapobiegającej progresji zmian w przeszczepionym narządzie.

Poniżej podano zasady leczenia immunosupresyjnego stosowane u biorców przeszczepu wątroby w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka.

Standard leczenia immunosupresyjnego u dzieci po przeszczepieniu wątroby stosowany w Instytucie Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka

Standardowa immunosupresja (bez sterydów)						
1.	LEK	DAWKA (pojedyncza)	UWAGI	DAWKA (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE	
a.	śródooperacyjnie:	metylprednisolon	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzją przeszczepu	nie	
b.	po operacji:					
	bezpośrednio	takrolimus	0,075 - 0,1 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,15-0,2 mg/kg mc	monoterapia od 3-6 mies. po TxW: dostosować dawkę po 3 mies. do stęż na czczo 8-10 ng/ml; po 6 mies stęż na czczo 6-8 ng/ml; po 12 mies. stęż na czczo 4-6 ng/ml)
	bezpośrednio	mykofenolan mofetylu	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc	odstawić po 3-6 mies od Tx jeśli pacjent nie odrzucał

2. Immunosupresja u biorcy z niewydolnością nerek, GFR przed Tx < 60 ml/min/1,73 m ²					
	LEK	DAWKĄ (pojedyncza)	UWAGI	DAWKĄ (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
a.	śródooperacyjnie:	metylprednisolon	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzją przeszczepu	
	W fazie bezwątrobowej operacji	basiliximab	(5 mg < 15 kg; 10 mg < 35 kg; 20 mg > 35 kg mc)	2 dawka w "4" dobie po TxW	nie
b.	po operacji:				
	bezpośrednio	mykofenolan mofetylu	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc 20 mg/kg mc do 12 mies. po Tx lub dłużej jeśli pcjent odrzucił lub ma GFR < 60 ml/min/1,73m ²
c.	od 4 d po Tx	takrolimus	0,05 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,1 mg/kg mc utrzymać do 6 mies. dawkę dostosowaną do stęż na czczo 6-8 ng/ml a po 6 mies stęż na czczo 4-6 ng/ml)
				w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 6-8 ng/ml	

3. Immunosupresja u dziecka leczonego sterydami przed Tx i/lub z chorobą autoimmunologiczną (AIH, PSC i in.) oraz u biorcy wysokiego ryzyka immunologicznego (ABO niezgodny przeszczep, reTx itp.)					
	LEK	DAWKĄ (pojedyncza)	UWAGI	DAWKĄ (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
a.	śródooperacyjnie:	metylprednisolon	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzją przeszczepu	
	W fazie bezwątrobowej operacji	basiliximab	(5 mg < 15 kg; 10 mg < 35 kg; 20 mg > 35 kg mc)	2 dawka w "4" dobie po TxW	nie
b.	po operacji:				
	bezpośrednio	takrolimus	0,075 - 0,1 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,15 - 0,2 mg/kg mc dostosować dawkę po 3 mies. do stęż na czczo 8-10 ng/ml, po 6 mies. do stęż na czczo 6-8 ng/ml a po 12 mies stęż na czczo 4-6 ng/ml)
				w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 10-12 ng/ml	
	bezpośrednio	mykofenolan mofetylu	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc 20 mg/kg mc
	bezpośrednio	metylprednisolon	> 30 kg mc:	1d: 4 x 50 mg; 2d: 4x30 mg; 3d: 4x10 mg; 4d: 2x10 mg; 5d: 1x10 mg; 6d: 1x7,5 mg	od 8 d Encorton (prednison) 0,1-0,2 mg/kg mc; ewentualnie po 3 mies. dawka podtrzymująca prednisonu 0,1-0,2 mg/kg mc/d lub co 2 dni wg indywidualnych wskazań

			7d: 1x5mg	odstawić sterydy po 1-3 miesiącach
		< 30 kg mc	1d: 4 x 25 mg; 2d: 4x15 mg; 3d: 4x5 mg; 4d: 2x5 mg 5d: 1x5 mg; 6d: 1x3 mg 7d: 1x2mg	

4. Immunosupresja po TxWątroby + TxNerki					
	LEK	DAWKĄ (pojedyncza)	UWAGI	DAWKĄ (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE
a.	śródooperacyjnie:	metylprednisolon	10 mg/kg mc	10 minut przed reperfuzją przeszczepu	nie
b.	po operacji:				
	bezpośrednio	basiliximab	(5 mg <15 kg; 10 mg <35 kg; 20 mg >35 kg mc)	2 dawki: w dniu Tx i "4" dobie po TxW	
	bezpośrednio	takrolimus	0,075 - 0,1 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20) w kolejnych dniach dostosować dawkę do stężenia leku na czczo 8-12 ng/ml	0,15 - 0,2 mg/kg mc dostosować dawkę po 3 mies. od TxW do stęż na czczo 8-10 ng/ml; po 6 mies stęż na czczo 6-8 ng/ml; po 12 mies. stęż na czczo 4-6 ng/ml)
	bezpośrednio	mykofenolan mofetylu	10-15mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20-30 mg/kg/mc 20 mg/kg/mc

Leczenie epizodu ostrego odrzucania po TxW			
Metylprednisolon	10 mg/kg mc	zakończyć po 3 dniach jeśli pełna poprawa biochemiczna	
		kontynuować prze kolejne 3 dni jeśli cechy kliniczne ustępującego AR ale niepełna normalizacja biochemiczna	
		recycling po zakończeniu leczenia pulsami jeśli w kontrolnej biopsji śladowe odrzucanie lub minimalnie podwyższone transpaminazy)	
Takrolimus	zwiększyć dawkę o 25%	podwyższyć dotychczasowe stężenie takrolimusu na czczo o 25%	redukować stężenie do podtrzymującego po 2-3 mies. od epizodu odrzucania

ATG, rituximab, lub dodać sirolimus	w przypadku sterydoopornego odrzucania	indywidualnie	redukować stężenie takrolimusu do podtrzymującego po 4-6 mies. od epizodu odrzucania sterydoopornego
Immunoglobuliny 1g/kg mc x 2 dawki co 2 dni;; plazmafereza x 6 dni rituximab 375mg/1m ² BSA	w przypadku podejrzenia/potwierdzenia ostrego humoralnego odrzucania	dotądnie barwienie C4D w biopsji wątroby, wysokie stężenia DSA, wysokie miano izoaglutynin przeciwigrypowych w ABOi przeszczepieniu	

5 . Immunosupresja po TxW + TxJ lub TxJ						
	LEK	DAWKA (pojedyncza)	UWAGI	DAWKA (dobowa)	PRZEWLEKŁE LECZENIE	
a.	Natychmiast po rozpoczęciu operacji, przed reperfużą	thymoglobulina (Fresenius) u dzieci < 10 rż	5mg/kg mc iv	wlew przez 6 godzin; u dzieci < 20 kg podać połowę dawki przed reperfużą i drugą połowę po zakończeniu operacji	przed podaniem premedykacja: pyralgin iv, zantac iv, itp..	nie
		campath (alemtuzumab) u dzieci > 10 rż	0,4-0,5 mg/kg mc (max 30 mg)	wlew iv przez 2-3 godziny;	jednorazowo przed reperfużą	nie
b.	śródooperacyjnie:	solumedrol	20 mg/kg mc	10 minut przed reperfużą przeszczepu		
c.	po operacji:					
	bezpośrednio	takrolimus	0,1 mg/kg mc	co 12 godzin (8-20)	0,2 mg/kg mc	monoterapia: po 3 mies. po Tx dostosować dawkę do stęż na czczo 6-10 ng/ml;
	bezpośrednio w okresie pooperacyjnym	plazmafereza	powtórzyć 4-6 razy	jako leczenie wspomagające		w przypadku stwierdzenia DSA (donor specific antibodies) lub (+)X-M

	immunoglobuliny iv	5 dawek 0,4-0,5 g/kg mc co 2 dni	jako leczenie wspomagające		w przypadku stwierdzenia DSA (donor specific antibodies) lub (+)X-M	
d.	po epizodzie odrzucania	mykofenolan mofetylu	10 mg/kg mc	co 12 godzin (9-21)	20 mg/kg/mc	odstawić jeśli nie będzie odrzucenia przez 6 miesięcy
		solumedrol/enkorton	recycling po zakończeniu leczenia pulsami	po recydingu: 0,5 mg/kg mc		redukować w czasie następnych 3 miesięcy do odstawienia

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

Piśmiennictwo:

1. Feng S: Long-term Management of Immunosuppression After Pediatric Liver Transplantation: Is Minimization or Withdrawal Desirable and/or Possible? *Curr Opin Organ Transplant.* 2008 October; 13(5): 506–512
2. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, Farmer D, Shemesh E, McDonald RA: Long-Term Medical Management of the Pediatric Patient After Liver Transplantation: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *LIVER TRANSPLANTATION* 2013, 19:798–825
3. Pawłowska J: Immunosuppression strategies in children after liver transplantation. Report from 16th Annual Congress of the International Liver Transplantation Society *E&C Hepatology*, 2010; 6(3-4): 35-37
4. Dhawan A: Immunosuppression in Pediatric Liver Transplantation: Are Little People Different? *LIVER TRANSPLANTATION* 17:S13-S19, 2011
5. Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris J, Roberts JP, Rosenthal P, Alonso EM, Philogene MC, Ikle D, Poole KM, Bridges ND, Turka LA, Tchao NK: Complete Immunosuppression Withdrawal and Subsequent Allograft Function Among Pediatric Recipients of Parental Living Donor Liver Transplants *JAMA*, 18, 2012, Vol 307, No. 3
6. Kaliciński P, Pawłowska J: ABO Incompatibility; Indications and Management. In: *Pediatric Liver Transplantation. A Clinical Guide.* Ed. N. Hadzic, U. Baumann, V. McLin. Elsevier 2021: 70-78

6. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepianiu trzustki i wysp trzustkowych

Tadeusz Grochowiecki Jacek Szmidt

1. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu trzustki

Przeszczepienie trzustki można wykonać jako jednoczasowe przeszczepienie trzustki i nerki (spktx), przeszczepienie samej trzustki (pta) oraz przeszczepienie trzustki u biorcy z czynnym przeszczepem nerki (pak). W analizach danych z International Pancreas Transplant Registry (IPTR) podkreśla się podobne podejście do leczenia immunosupresyjnego dla tych trzech rodzajów transplantacji (1). Opublikowane badania dotyczą głównie jednoczasowej transplantacji trzustki i nerki, ponieważ ten rodzaj transplantacji trzustki jest wykonywany najczęściej (1, 2). Niemniej jednak zaznaczono różnice w podejściu do leczenia immunosupresyjnego dla przeszczepienia samej trzustki oraz przeszczepienia trzustki po transplantacji nerki. Trzeba podkreślić, że z powodu stosunkowo małej liczby transplantacji trzustki na świecie bardzo trudno zdobyć dowody oparte na faktach dotyczące ustalenia optymalnego leczenia immunosupresyjnego (2). Z tej przyczyny rodzaj wybór leczenia immunosupresyjnego, zależy nadal od doświadczenia ośrodka, w którym wykonuje się transplantacje.

1.1. Leczenie indukcyjne przeciwciałami

Wykazano, że czynność przeszczepu trzustki jest lepsza w przypadku leczenia indukcyjnego z użyciem przeciwciał niż bez zastosowania tego rodzaju postępowania, dlatego też prawie 90 % biorców niezależnie od rodzaju przeszczepienia trzustki a także niezależnie od analizowanego okresu, otrzymywało leczenie indukcyjne, co stanowi bardzo wysoki odsetek w porównaniu z biorcami innych narządów unaczynionych (1, 2, 3, 4, 5, 6)

W leczeniu indukcyjnym po przeszczepieniu trzustki najczęściej stosowane są przeciwciała poliklonalne – głównie królicza globulina antytymocytna (rATG) (2,4). Dla biorców spktx, pak i pta stosowano ją odpowiednio u: 80, 85, 86 % biorców (7). Nadal jednak pozostaje otwarte pytanie o optymalną dawkę oraz czas stosowania rATG. W badaniu retrospektywnym, porównano 1,5 mg/kg przez 4 dni z 2 mg/kg przez 3 dni. Biorcy otrzymywali jako leczenie podtrzymujące takrolimus, mykofenolan mofetilu oraz steroidy. Stwierdzono, że wyższa dawka rATG wraz z krótszym jej stosowaniem, miała przewagę nad niższą dawką, ale dłużej stosowaną (8).

Od 2003 roku alternatywą do rATG w leczeniu indukcyjnym stało się niezwykle silnie działające przeciwciało monoklonalne – alemtuzumab (anty CD-52) (9). Tak jak rATG powoduje lizę limfocytów (*depleting antibody*). Od 2004 roku w USA u biorców po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki alemtuzumab był stosowany częściej niż inne przeciwciała monoklonalne (10). porównując działanie alemtuzumabu i rATG, nie stwierdzono jednak znamiennych różnic w czasie przeżycia biorców jak i w czynności przeszczepionych narządów we wczesnym jak i w odległym czasie obserwacji (11, 12, 13). Stratta opublikował wynik pięcioletniego randomizowanego, prospektywnego, jednoośrodkowego badania, które porównywało pojedynczą dawkę alemtuzumabu (30

mg) z wieloma dawkami rATG u biorców trzustki i nerki. Leczeniem podtrzymującym był takrolimus, mykofenolan mofetilu oraz steroidy, których dawkę szybko zmniejszano. Podczas obserwacji wykazano porównywalne przeżycia chorych i czynności obu przeszczepów. Częstość powikłań infekcyjnych nie różniła się znamienne w obu grupach, natomiast obserwowano znamienne mniejszą częstość zakażeń wirusem CMV dla grupy przyjmującej alemtuzumab (0% vs. 17%). Częstość ostrego odrzucania u biorców otrzymujących alemtuzumab wynosiła 21% w porównaniu do 44% w grupie przyjmującej rATG, lecz ta różnica nie była znamienna (14). Natomiast Bank stwierdziła, że podczas trzyletniej obserwacji po transplantacji trzustki jest znamienne mniej epizodów ostrego odrzucania u chorych, którzy otrzymywali alemtuzumab w porównaniu z biorcami leczonymi rATG (26% vs 43,5%). Biorcy pierwszej grupy otrzymywali alemtuzumab w dobie 0 i 1 w dawce 15 mg podskórnie, a biorcy grupy drugiej tylko jedną dawkę rATG Fresenius 9 mg/kg masy ciała podczas transplantacji. Leczeniem podtrzymującym dla wszystkich biorców był takrolimus oraz mykofenolan mofetilu. W grupie ATG biorcy otrzymywali małe dawki steroidów ciągle, a w grupie otrzymującej alemtuzumab zaprzestawano podawać je w 3 dobie. Co ciekawe 94,6% epizodów ostrego odrzucania u biorców, którzy otrzymali rATG wystąpiło w pierwszym miesiącu po transplantacji, natomiast w grupie leczonych alemtuzumabem 84,2% epizodów wystąpiło po 3 miesiącu od transplantacji (15). Kaufman w retrospektywnym badaniu porównującym te dwa rodzaje indukcji zauważył mniejszą częstość występowania infekcji cytomegalowirusem u biorców leczonych alemtuzumabem w porównaniu z biorcami otrzymującymi rATG (16). Podkreśla się, że alemtuzumab jest tańszy i jest łatwiejszy w użyciu klinicznym niż rATG (17).

Od czasu wprowadzenia humanizowanych przeciwciał mysich skierowanych przeciw receptorowi IL-2, basiliximabu oraz daclizumabu, rozpoczęto ich wykorzystywanie w leczeniu indukcyjnym po transplantacji trzustki. Obecnie używa się ich u około 10% biorców (2). Basiliximab był częściej wykorzystywany po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki, natomiast daclizumab po transplantacji samej trzustki do czasu wycofania tego ostatniego leku z rynku (10). Becker porównał wyniki jednoczasowej transplantacji trzustki i nerki biorców otrzymujących leczenie indukcyjne przeciwciałami skierowanymi przeciwko receptorowi IL-2 z biorcami, którzy nie otrzymali leczenia indukcyjnego. Immunosupresja podtrzymująca w obu grupach oparta była na takrolimucie, MMF i steroidach. Nie wykazano znamiennej różnicy w przeżyciu pacjentów, czynności przeszczepów oraz częstości występowania ostrego odrzucania. Zaobserwowano, że względne ryzyko zgonu z powodu zakażenia było dwukrotnie wyższe u biorców otrzymujących leczenie indukcyjne (18). Stratta w wielośrodkowym, randomizowanym, prospektywnym badaniu porównał wyniki transplantacji w trzech grupach biorców trzustki i nerki: nie otrzymujących leczenia indukcyjnego, otrzymujących daclizumab w dawce 2 mg/kg w dobie 0 i 14 oraz otrzymujących 1 mg/kg w dobie 0, 14, 28, 42. Stwierdził, że dawka daclizumabu 2 mg/kg nie tylko zmniejsza częstość występowania ostrego odrzucania, ale także opóźnia czas wystąpienia pierwszego epizodu ostrego odrzucania. Jednakże autor nie stwierdził znamiennej różnicy w przeżyciu biorców i czynności przeszczepów pomiędzy badanymi grupami po trzech latach obserwacji (19). Magliocca i wsp. przedstawili retrospektywną analizę wyników przeszczepienia nerki i trzustki u 331 biorców. 226 z nich otrzymało dwie dawki basiliximabu (2x20 mg; doba 0, 4), a pozostałych 105 dwie dawki alemtuzumabu (2x30 mg; doba 0, 1). Wszyscy chorzy mieli trójlejkową immunosupresję: takrolimus (stężenie 6–10 ng/dL), MMF (2 g/dobę) i steroidy, (których dawkę szybko zmniejszano). Dwuletnie przeżycie chorych i obu narządów było porównywalne w obu grupach natomiast ryzyko choroby CMV było mniejsze po leczeniu basiliximabem (20). Pascual zaobserwował, że leczenie indukcyjne

alemtuzumabem skuteczniej zapobiegało ostremu odrzucaniu komórkowemu nerki u biorców przeszczepu nerki i trzustki niż stosowanie basiliximabu, jednakże nie stwierdził różnicy w zapobieganiu ostremu odrzucaniu związanemu z przeciwciałami (21). Inne badania wskazują, że indukcja basiliximabem w porównaniu z ATG znamienne rzadziej zapobiega wystąpieniu ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji, ale nie wpływa na odległe wyniki (22). Indukcja przeciwciałami przeciwko receptorowi II-2 lub brak leczenia indukcyjnego powodowało zwiększoną częstość ostrego odrzucania w porównaniu z leczeniem rATG lub alemtuzumabem. Jednakże czynność przeszczepu była porównywalnie dobra (23).

Reasumując, leczenie indukcyjne poprawia wyniki w aspekcie incydentów immunologicznych. Leczenie przeciwciałami niszczącymi limfocyty (*depleting antibody*) zwiększa częstość wczesnych zakażeń po transplantacji, co jednak nie przekłada się na czynności przeszczepu i przeżycie biorców. Nie ma też dowodów na zwiększenie częstości występowania nowotworów po ich zastosowaniu.

Eksperci uważają, że u biorców z PRA<10% zastosowanie przeciwciał niszczących limfocyty (*depleting antibody*) lub indukcja przeciwciałami przeciwko receptorowi II-2 daje porównywalne wyniki w aspekcie ochrony przed odrzucaniem (24).

1.2 Immunosupresyjne leczenie podtrzymujące po transplantacji trzustki

1.2.1 Inhibitory kalcyneuryny

Takrolimus pozostaje podstawowym lekiem immunosupresyjnym po przeszczepieniu trzustki z grupy inhibitorów kalcyneuryny. Stosuje się go u 95,5 % biorców trzustki, a jego przewagę nad cyklosporyną udowodniono w badaniu Euro - SKP 001 (2, 25, 26). Takrolimus stosowany jest w skojarzeniu z mykofenolanem mofetylu (MMF) (2 x 1 g/dobę) u 65% biorców (2). Rzadziej łączony jest z rapamycyną. Podejmuje się próby stosowania takrolimusu w monoterapii po leczeniu indukcyjnym rATG lub alemtuzumabem (27, 28, 29). Po indukcji alemtuzumabem Thai uzyskał podobne wyniki w grupie biorców otrzymujących tylko takrolimus w porównaniu z grupą leczoną małymi dawkami takrolimusu (stężenie 6–8 ng/ml) i MMF (30). Podejmowane są badania, dotyczące skutecznych preparatów takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu podawanym w dawce raz na dobę (preparaty: Advagraf, Graceptor, Envarsus). W badaniu Schenkera podano Advagraf od pierwszej doby po transplantacji trzustki w początkowej dawce 0,15 mg/kg m.c. Między 7 a 21 dobą, aby utrzymać odpowiedni poziom leku we krwi konieczne było zwiększenie dawki tego preparatu nawet do 0,2 – 0,25 mg/kg m.c. W tym okresie oprócz trudności w utrzymaniu odpowiedniego stężenia leku we krwi zaobserwowano zwiększoną częstość odrzucania trzustki. Trudności w utrzymaniu odpowiedniego poziomu tacrolimusu we krwi autorzy tłumaczyli gastroplegią spowodowaną neuropatią cukrzycową (31). Autorzy z Uniwersytetu w Osace leczyli biorców trzustki takrolimusem dwa razy na dobę przez 14 dni po transplantacji, a następnie w 15 dobie podawali preparat przedłużonym uwalnianiu. Badane dwie postacie takrolimusu nie różniły się parametrami farmakokinetycznymi, co więcej gastroplegia u biorców nie wyżywała na badane parametry farmakokinetyczne, co potwierdzają inni autorzy (32, 33). Badania dotyczące biorców jednoczasowego przeszczepienia trzustki i nerki wskazują, że biorcy mogą bezpiecznie otrzymywać na preparat długodziałający tacrolimusu co nie wyżywało na ich przeżycie ani na czynność przeszczepu (34, 35).

1.2.1.1 Próby stworzenia protokołów immunosupresji opartych na ograniczeniu lub eliminacji inhibitorów kalcyneuryny – rola inhibitorów mTOR i belataceptu .

Inhibitory kalcyneuryny pomimo ich powszechnego stosowania w leczeniu podtrzymującym po transplantacji trzustki wykazują działanie diabetogenne oraz nefrotoksyczne. Dlatego próbuje się stworzyć protokoły leczenia oparte na ograniczeniu lub eliminacji tych leków. Knight i wsp. stworzył protokół oparty na indukcji rATG, a leczenie podtrzymujące oparł na rapamycynie (przez 3 miesiące poziom 10–15 ng/ml, a potem 8–10 ng/ml), steroidach oraz cyklosporynie. W wyselekcjonowanej grupie biorców (niskie PRA<30%) steroidy zaprzestawano stosować w 5. dobie, a w 6. miesiącu po transplantacji zamieniano cyklosporynę na MMF. Autorzy sugerują, że leczenie indukcyjne rATG z rapamycyną i MMF jako leczeniem podtrzymującym pozwala nie tylko na eliminację steroidów, ale także zmniejszenie dawki lub całkowitą eliminację cyklosporyny (36). Kauffman stosując indukcję alemtuzumabem (dwie dawki po 30 mg iv) porównał dwa protokoły leczenia podtrzymującego: trzy dawki steroidów/sirolimus (8–10 ng/ml)/MMF (2 g/dobę) oraz brak steroidów/takrolimus/sirolimus. Autorzy sformułowali wnioski, że jest możliwa rezygnacja z inhibitorów kalcyneuryny oraz eliminacja lub brak podawania steroidów u większości biorców trzustki i nerki, jednakże jest to związane ze znamienym zwiększeniem częstości ostrego odrzucania, a co za tym idzie koniecznością wprowadzenia ponownie u 30% chorych inhibitorów kalcyneuryny. W grupie bez inhibitorów kalcyneuryny widoczna była lepsza czynność nerki przeszczepionej, natomiast leczenie sirolimusem zwiększało częstość występowania przepuklin pooperacyjnych. Z tego powodu zaleca się włączanie mTOR inhibitorów, co najmniej 30 dni po transplantacji (2, 37, 38). Cantarovich w prospektywnym randomizowanym badaniu wykazał, że zastąpienie tacrolimusu sirolimusem dawało podobne przeżycia biorców oraz czynności przeszczepów, jednakże powodowało powstawanie DSA de novo w klasie anty II HLA po roku po transplantacji u 19% biorców. Dodatkowo z powodu występowania zwiększonej częstości powikłań chirurgicznych sirolimus włączano po 3 miesiącach po transplantacji. Wskaźnik rezygnacji wynosił aż 68% (39).

Mujtaba opisał dwa przypadki zapobieżenia postępującej przewlekłej niewydolności nerki własnej u biorcy samej trzustki oraz przewlekłej niewydolności przeszczepu u biorcy trzustki z nerką, stosując zamiast takrolimusu, belatacept oraz sirolimus (40). Stock przeprowadził wielośrodkowe randomizowane badanie u biorców SPKTX celem zminimalizowania z możliwością zaprzestania podawania inhibitorów kalcyneuryny. Porównano grupę leczoną takrolimusem z grupą leczoną belataceptem. W obu grupach indukcja obejmowała zastosowanie tymoglobuliny antylimfocytarnej, a leczenie podtrzymujące obejmowało jeszcze MMF oraz steroidy, które były bardzo wcześnie odstawiane. Stwierdzono, że odstawienie inhibitorów kalcyneuryny było związane ze zwiększeniem częstości odrzucania przeszczepu trzustki. Badanie zakończono po rekrutacji 43 chorych z planowanych 60. Autorzy stwierdzili, że blokada kostymulacji przez belatacept nie daje wystarczającej immunosupresji, żeby zapobiec odrzucaniu trzustki po odstawieniu inhibitorów kalcyneuryny, natomiast belatacept z niską dawką kalcyneuryny zapobiega odrzucaniu, ale w takim przypadku zaleca się monitorowanie przeszczepu trzustki za pomocą biopsji. (41). Są opisy przypadków na temat zastosowania belataceptu u biorców samej trzustki, u których średnio po 5 latach doszło do pogorszenia czynności własnych nerek. Po zamianie takrolimusu na betalcept i kontynuacji leczenia sirolimusem oraz mykofenolatem mofetilu osiągnięto przez rok stabilizację czynności własnych nerek (42).

1.2.2 Leki antyproliferacyjne

Podstawowym lekiem antyproliferacyjnym w przeszczepieniu trzustki jest mykofenolan mofetylu (MMF) (43). Badania kontrolowane porównujące stosowanie azatiopryny i MMF wykazały statystycznie znamiennej różnicę przeżycia przeszczepów na korzyść tego drugiego leku (44). Po roku 2001 azatioprynę stosowano u mniej niż 1% biorców trzustki (2).

W niektórych protokołach immunosupresyjnych MMF próbuje się zastąpić rapamycyną. Porównanie skuteczności rapamycyny z mykofenolanem mofetylu w immunosupresji opartej na takrolimusie było celem badania Euro SPK 002. Wykazano, że roczne przeżycie chorych oraz roczna czynność przeszczepu nerki i trzustki były odpowiednio: 97%, 95% i 86% u biorców otrzymujących MMF i takrolimus oraz: 96%, 94% i 76% u pacjentów otrzymujących rapamycynę i takrolimus. Autorzy zaobserwowali w grupie przyjmującej takrolimus i MMF lepszą czynność przeszczepionej nerki, rzadsze występowanie hiperlipidemii oraz mniej powikłań związanych z gojeniem się rany pooperacyjnej w porównaniu z grupą leczonych rapamycyną. Pomimo że częstość ostrego odrzucania była podobna w obu grupach (37% vs 40%), to odrzucanie przeszczepu miało cięższy przebieg w grupie leczonej MMF i takrolimusem (45, 46). W retrospektywnym badaniu porównującym leczenie podtrzymujące takrolimus/MMF i takrolimus/rapamycyna po leczeniu indukcyjnym rATG nie stwierdzono różnicy w częstości występowania ostrego odrzucania, zakażeń, nowotworów i chorób sercowo-naczyniowych (47). W prospektywnym, jednośrodkowym, randomizowanym badaniu po indukcji rATG porównano protokół takrolimus z sirolimusem z protokołem takrolimus z MMF. Wykazano podobne 10-letnie przeżycie biorców trzustki i nerki. Podobna była również 10-letnia czynność nerki i trzustki przeszczepionej. Natomiast mniejsza była częstość zakażenia CMV w grupie przyjmującej takrolimus i sirolimus (12 vs 29%) (48). Niektórzy badacze sugerują lepsze wyniki u chorych przyjmujących m-TOR inhibitory w porównaniu do protokołów bez tych leków w obserwacji powyżej 10 lat (49, 50). Ekspertki wskazują, że MMF może powodować objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego co wymaga redukcji dawki (24).

1.2.3 Steroidy

Po roku od transplantacji 72,5% biorców trzustki jest leczone steroidami (2). Jednak z powodu ich działania diabetogennego i innych efektów niepożądanych, stały się one jednym z głównych celów modyfikacji protokołów immunosupresji po transplantacji trzustki. Stosuje się dwa podejścia do tego problemu. Pierwsze polega na stopniowym zmniejszaniu dawek steroidów, aż do całkowitego zaniechania ich podawania przy dobrej czynności przeszczepów (*withdrawal*). Ocenia się, że jest to możliwe u 66% biorców trzustki leczonych takrolimusem i 73% leczonych cyklosporyną (51). W naszym własnym doświadczeniu całkowite zaprzestanie podawania steroidów u biorców po jednoczasowym przeszczepieniu trzustki i nerki było możliwe średnio po 6 miesiącach od transplantacji (52). Drugie podejście polega na całkowitej rezygnacji z podawania steroidów lub szybkiej ich eliminacji, niezależnie od czynności przeszczepu (*avoidance*). Brak stosowania steroidów jest częstszy u biorców leczonych globuliną antytymocytarną lub alemtuzumabem niż u tych, którzy otrzymywali przeciwciała anti-CD-25 lub w ogóle nie mieli indukcji (53, 54, 55). Najczęściej otrzymują oni wtedy, jako leczenie podtrzymujące takrolimusem i mykofenolanem mofetylu. Według IPTR bez steroidów po spctx, pak i pta jest odpowiednio: 29%, 38%, 44% biorców (56). Z danych wynika, że najczęściej protokoły dotyczące rezygnacji ze steroidów są wprowadzane po transplantacji samej trzustki. Fridell osiągnął roczną czynność przeszczepu samej trzustki na poziomie 91% używając indukcji za pomocą rATG oraz leczenia podtrzymującego takrolimusem, sirolimusem oraz mykofenolanem mofetylu bez steroidów. Co ciekawe wykazał on, że zastosowanie w indukcji rATG oraz rituxinabu, w tym protokole nie wpływało na czynność przeszczepu i przeżycie biorców (57). W pracy Aouna natomiast stwierdzono, że pomimo wczesnej, bo w 4. dobie po transplantacji, rezygnacji z podawania steroidów, 33% biorców powróciło do leczenia steroidami w ciągu 6 miesięcy (58). W 2014 roku w przeglądzie Cochrane stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów, żeby poprzeć strategię rezygnacji lub zaprzestania (wczesnego lub późnego) podawania steroidów po transplantacji trzustki i nerki (59). Niektórzy podkreślają, że pomimo udowodnionej skuteczności protokołów

immunosupresji rezygnujących ze sterydów odległe obserwacje takiego postępowania nie jest w pełni znane. Uważa się nawet, że późne zaprzestanie podawania małych dawek sterydów (5 mg) nie jest korzystne (60).

1.3 Leczenie w przypadku odrzucania przeszczepionej trzustki

Powszechne zastosowanie w leczeniu indukcyjnym przeciwciał powodujących lizę limfocytów (ATG, alemtuzumab) oraz w leczeniu podtrzymującym takrolimusu z mykofenolanem mofetylu zaowocowało spadkiem częstości ostrego odrzucania trzustki. Według danych OPTN/SRTR w latach 2016 – 2017 roczną częstość ostrego odrzucania trzustki po spktx, pak i pta stwierdza się odpowiednio u: 12,4 %, 11,7%, i 19,2% biorców (2). Na strategię leczenia ostrego odrzucania przeszczepionej trzustki miało wpływ opracowanie jednolitej klasyfikacji histologicznej tego procesu, a także zróżnicowanie odrzucania na: odrzucanie komórkowe, zależne od przeciwciał oraz mieszane (61, 62, 63). W przypadku ostrego odrzucania przeszczepu trzustki typu komórkowego w stopniu I stosowano sterydy. Jednakże u biorców trzustki u których rozpoznano stopień II i III oprócz sterydów włączano do leczenia przeciwciała. Głównie była to rATG lub rzadziej OKT3 (przed rokiem 2000) (64).

Dziesięć procent biorców z ostrym odrzucaniem trzustki leczono monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko receptorowi IL-2. Lekiem stosowanym w terapii odrzucania trzustki jest alemtuzumab, szczególnie skuteczny w przypadku przeszczepienia samej trzustki.

Stwierdzenie odrzucania przeszczepu trzustki zależnego od przeciwciał (obecność przeciwciał przeciwko dawcy oraz istnienie złożeń C4d) znamienne zmniejsza wskaźnik czynności przeszczepu (65, 66, 67). Postępowanie w tym rodzaju odrzucania, podobnie jak przy transplantacji nerek, polegało na plazmaferezie lub/i podaniu rituximabu, rATG, sterydów, immunoglobulin IgG. Są doniesienia o zastosowaniu inhibitora proteasomów - bortezomibu oraz eculizumabu (63, 68, 69). Zauważono, że zastosowanie rituximabu u biorców samej trzustki w czasie transplantacji zapobiegało powstaniu przeciwciał przeciwko dawcy (70). Pojawienie się przeciwciał przeciwko dawcy, u biorcy trzustki de novo, uważa się za niezależny czynnik ryzyka utraty przeszczepu. Niektórzy łączą to z indukcją alemtuzumabem oraz rezygnacją z leczenia sterydami (63, 71, 72).

2. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu wysp trzustkowych.

Opublikowane na stronie *Collaborative Islet Transplant Registry* dane wskazują, że na świecie 1086 biorców otrzymało, allotransplantację wysp trzustkowych (73). Przeszczepienie wysp trzustkowych lokuje się pomiędzy przeszczepieniem narządowym a przeszczepieniem pojedynczych komórek, ponieważ przeszczepienie wysp trzustkowych jest to transplantacja zintegrowanego zespołu komórek głównie endokrynych mających własne unaczynienie. Po transplantacji wysp Langerhansa zachodzą złożone procesy biologiczne. Oprócz allogenicznej odpowiedzi immunologicznej dochodzi do odpowiedzi autoimmunologicznej, która leży u podstaw patogenezy cukrzycy typu 1. Bezpośrednio po transplantacji zachodzi też gwałtowna aktywacja krzepnięcia i komplementu z agregacją płytek na powierzchni wysp i następowym naciekiem limfocytów. Ten proces jest nazywany *instant blood mediated inflammatory reaction* (IBMIR). Powodzenie transplantacji wysp, czyli uzyskanie insulinozależności biorcy wymaga kontroli wszystkich powyższych procesów, co powoduje, że postępowanie terapeutyczne nie ogranicza się tylko do leczenia immunosupresyjnego, ale ma zadanie również zmniejszenie reakcji zapalnej. Chociaż nie ma ustalonego schematu terapeutycznego po transplantacji wysp, a rodzaj

stosowanych leków zależy od ośrodka transplantacyjnego, tak jak w narządowym przeszczepieniu trzustki stosuje się leczenie zarówno indukcyjne jak i podtrzymujące (74).

2.1 Leczenie indukcyjne po przeszczepieniu wysp trzustkowych.

W leczeniu indukcyjnym od 2000 roku najczęściej był stosowany daklizumab lub basiliximab (75, 76). Obecne jednak leczenie indukcyjne opiera się na przeciwciałach powodujących lizę limfocytów, czyli rATG oraz alemtuzumabie (77). Leczenie indukcyjne w przeszczepianiu wysp trzustkowych ma na celu, także zmniejszenie reakcji zapalnej (IBMIR - *Blood Mediated Inflammatory Reaction*). Stosuje się w tym celu blokadę TNF-alfa za pomocą etanerceptu, który w przypadku przeszczepiania wysp trzustkowych ma mieć lepsze działanie niż infliximab (78, 79). Innym sposobem zmniejszenia reakcji zapalnej jest blokada IL-1 przez anakinrę. Są doniesienia stosowania w klinice łącznie anakinry i etanerceptu (80). Do leków podawanych w trakcie indukcji należy zaliczyć heparynę lub dekstran, które wpływając na krzepnięcie, zmniejszają reakcje IBMIR. Podsumowując w leczeniu indukcyjnym widoczna jest tendencja stosowania preparatów powodujących lizę limfocytów (ATG i alemtuzumabu) z przeciwciałem redukującym IBMIR.

Zaznaczyć trzeba strategię terapeutyczne polegające na podawaniu przeciwciała monoklonalnego, jako indukcji i kontynuacji jego podawania, aż do wygaśnięcia czynności wysp trzustkowych. Wkracza to na obszar leczenia podtrzymującego. Przykładem tego są prace na temat skuteczności efalizunabu (anty-LFA-1) w schematach bez inhibitora kalcyneuryny (80, 81). Po wycofaniu efalizunabu, w próbach klinicznych jest leczenie abataceptem (CTLA4Ig) lub belataceptem w połączeniu z thymoglobulina (82, 83, 84). Niektórzy badacze podawali ATG w połączeniu z rituximabem, celem zmniejszenia poziom przeciwciał przeciw insulinie (85).

W przypadku transplantacji trzustki po transplantacji wysp trzustkowych (PAI - pancreas after islet) u biorców, którzy otrzymywali protokół Edmonton opierano indukcje na rATG. Biorcy, którzy otrzymywali immunosupresję belataceptem, immunosupresja po transplantacji trzustki opierała się na kontynuacji podawania tego leku (86).

2.2 Leczenie podtrzymujące w przeszczepianiu wysp trzustkowych

Krokiem milowym w transplantacji wysp trzustkowych było wprowadzenie w 2000 protokołu z Edmonton, według którego biorcy otrzymywali daklizumab jako indukcję, a w terapii podtrzymującej sirolimus z takrolimusem (75). Zrezygnowano z leczenia steroidami, które do 2000 roku były podstawą immunosupresji u biorców wysp trzustkowych. Obecnie nie stosuje się steroidów w po transplantacji wysp trzustkowych, a głównymi lekami stosowanymi w terapii podtrzymującej jest takrolimus i sirolimus (79). Niektórzy rezygnują z sirolimusu i stosują immunosupresję opartą na takrolimucie i mykofenolanie mofetilu. Takrolimus, który dobrze zabezpiecza przed odrzucaniem, jest jednak toksyczny dla komórek beta, dlatego istnieje tendencja do rezygnacji z tego leku i łączenia sirolimusu z mykofenolanem mofetilu. Według niektórych autorów połączenie sirolimusu i mykofenolanem mofetilu nie daje odpowiedniego długotrwałego zabezpieczenia przed odrzucaniem wysp i proponują dodatkowo leczenie podtrzymujące polegające na przewlekłej terapii przeciwciałami monoklonalnymi takimi jak efalizumab, abatacept lub belatacept (80, 81, 83, 84).

Podsumowując trzeba podkreślić, że leczenie immunosupresyjne po transplantacji wysp trzustkowych jest na etapie prób klinicznych, czego dowodem jest mnogość zarejestrowanych prowadzonych badań w tym zakresie (87).

Piśmiennictwo

1. [Kandaswamy R, Stock PG, Miller J](#) i wsp. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Pancreas <https://doi.org/10.1111/ajt.16496>.
2. Kandaswamy R, Stock PG, Skeans MA i wsp. OPTN/SRTR 2016 annual data report: pancreas. *Am J Transplant* 2018, 18 (Suppl 1), 114–171.
3. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK i wsp. Kidney and pancreas transplantation in US 1996–2006. *Am J Transplant* 2007, 7, 1359–1375.
4. Stratta R, Farney A, Rogers J i wsp. Immunosuppression for pancreas transplantation with an emphasis on antibody induction strategies: review and perspective. *Expert Rev Clin Immunol* 2014, 10, 117-132.
5. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transplant Int* 2013, 26, 704-714.
6. Amorese G, Lombardo C, Tudicso A i wsp. Induction and immunosuppressive management of pancreas transplant recipients. *Curr Pharm Des* 2020, 26 (28), 3425-3439.
7. Gruessner A. C Gruessner RWG: Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report. *Gastroenterol Clin North Am* 2018, 47, 2, 417-441.
8. Hardinger K i wsp. Rabbit anti-thymocyte in simultaneous kidney-pancreas transplantation: does duration matter? 621.2 abstract 26th International Congress of the Transplantation Society 2016.
9. Zachariah M, Gregg A, Schold J i wsp. Alemtuzumab induction in simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transpl* 2013, 27, 693-700.
10. OPTN/SRTR 2009 Annual Report <http://www.ustransplant.org>
11. Reddy KS, Devarapalli Y, Mazur M, et al. Alemtuzumab with rapid steroid taper in simultaneous kidney and pancreas transplantation: comparison to induction with antithymocyte globulin. *Transplant Proc.* 2010, 42, 2006-8.
12. Farney AC, Doares W, Rogers J, et al. A randomized trial of alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Transplantation* 2009, 88, 810–819.
13. Bösmüller C, Messner F, Margreiter C i wsp. Good Results with Individually Adapted Long-Term Immunosuppression Following Alemtuzumab Versus ATG Induction Therapy in Combined Kidney-Pancreas Transplantation: A Single-Center Report. *Ann. Transplant.* 2019, 24, 52–56.
14. Stratta RJ, Rogers J, Orlando G i wsp. 5-Year Results of a Prospective, Randomized, Single-Center Study of Alemtuzumab Compared With Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation. *Transplant Proceedings*, 2014, 46, 1928-1931.
15. Bank JR, Heidt SH, Moes DJA i wsp. Alemtuzumab Induction and Delayed Acute Rejection in Steroid-Free Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant. *Transplantation Direct* 2017; 3: e124, doi: 10.1097/TXD.0000000000000634.
16. Kauffman DK, Leventhal JR, Gallon LG i wsp. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation comparison with rabbit antithymocyte globulin induction: long term results. *Am J Transplant* 2006, 6, 331 – 339.
17. Reddy KS, Moss A, Heilman R, Mazur M. Simultaneous kidney pancreas transplantation using rapid steroid taper with protocol biopsies: comparison of rATG versus alemtuzumab. *Am J Transplant* 2008, 8 (suppl 2) 553.
18. Becker LE, Nogueira VA, Abensur MP i wsp. No induction versus anti-IL-2 induction therapy in simultaneous kidney pancreas transplantation: A comparative analysis. *Transplant Proc* 2006, 38, 1933–1936.
19. Stratta RJ, Alloway RR, Lo A i wsp. A prospective, randomized, multicenter study evaluating the safety and efficacy of two dosing regimens of daclizumab compared to no antibody induction in simultaneous kidney-pancreas transplantation: results at 3 years. *Transplant Proc* 2005, 37, 8, 3531-4.
20. Magliocca JF, Odorico JS, Pirsch JD i wsp. A comparison of alemtuzumab with basiliximab induction in simultaneous pancreas kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008, 8, 8, 1702-10.
21. Pascual J, Pirsch JD, Odorico JS, et al. Alemtuzumab induction and antibody-mediated kidney rejection after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 125 - 132.
22. [Bazerbachi F](#), [Selzner M](#), [Boehner MU](#) i wsp. Thymoglobulin versus basiliximab induction therapy for simultaneous kidney-pancreas transplantation: impact on rejection, graft function, and long-term outcome. *Transplantation* 2011, 92(9), 1039-43.
23. Heilman RL, Marek J, Mazur MJ, Reddy KS. Immunosuppression in Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation Progress to Date. *Drugs* 2010, 70 (7), 793 - 804.
24. Boggi U, Vistoli F, Andres A i wsp. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II – recommendations. *Am J Transplant* 2021, 00, 1-43, <https://doi.org/10.1111/ajt.16750>

25. *Bechstein WO, Malaise J, Saudek F i wsp. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine microemulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. Transplantation 2004, 77 (8), 1221-1228.*
26. *Saudek F, Malaise J, Boucek P i wsp. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. Nephrol Dial Transplant 2005, 20 Suppl. 2 (2), ii3-10, ii62.*
27. *Thai NL, Khan A, Tom K i wsp. Alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy in pancreas transplantation: one- and two-year outcomes. Transplantation 2006, 82, 1621 – 1624.*
28. *Starzl TE, Murase N, Abu-Elmagd K i wsp. Tolerogenic immunosuppression for organ transplantation. Lancet 2003, 361, 1502.*
29. *Hakim N, McLean A, Palmer A i wsp. Campath induction and tacrolimus monotherapy in simultaneous kidney and pancreas transplantation. Am J Transplant 2008, 8 (suppl. 2) 553.*
30. *Thai NL, Khan A, Basu A i wsp. Campath-1H induction in pancreas transplantation: FK monotherapy and FK/MMF. Am J Transplant 2006, 6 (WTC suppl), 103 -104.*
31. *Schenker P, Klein T, Krüger B i wsp. Modified release tacrolimus in de novo immunosuppression after simultaneous pancreas-kidney transplantation-a first single-center experience. Transplant Proc 2009, 41(6), 2573-5.*
32. *Tanemura M i wsp. Evaluation of clinical safety of conversion of stable pancreas transplant recipients with severe diabetic gastroparesis from a twice-daily prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based Sterszczenie XXIII International Congress of the Transplantation Society, 2010, P45.02.*
33. *Falconer SJ, Jansen C, Oniscu GC. Conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in simultaneous pancreas-kidney transplant patients. Transplant Proc 2014, 46, 1458–1462.*
34. *Cattral M, Like S, Knauer MJ i wsp. Randomized open-label crossover assessment of Prograf vs Advagraf on immunosuppressant pharmacokinetics and pharmacodynamics in simultaneous pancreas-kidney patients. Clin Transpl 2018, 32(2): e13180.*
35. *Torabi J, Campbell A, Ajaimy M i wsp. Utilization of LCP-tacrolimus (Envarsus XR) in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients. Ochsner J 2018, 18 (3), 190-192.*
36. *Knight RJ, Kerman RH, Zela S i wsp. Pancreas transplantation utilizing tymoglobulin, sirolimus and cyclosporine. Transplantation 2006, 81, 1101 – 1105.*
37. *Kauffman DB, Leventhal JR, Parker MA i wsp. Calcineurin inhibitor-free/rapid steroid elimination immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation. Am J Transplant 2006, 6 (WTC suppl), 104.*
38. *Kaufman DB, Toledo A, Leventhal JR i wsp. Effect of donor risk index on outcomes of simultaneous pancreas kidney transplantation using calcineurin inhibitor – free/prednisone-free immunosuppression. Am J Transplant 2008, 8 (suppl 2), 554*
39. *Cantarovich D, Kervella D, Karam G i wsp. Tacrolimus vs. Sirolimus-based immunosuppression after simultaneous pancreas and kidney transplantation: 5 year results of a randomized trial. Am J Transplant 2020, 20(6), 1679-1690.*
40. *Mujtaba MA, Sharfuddin AA, Taber T, et al. Conversion from tacrolimus to belatacept to prevent the progression of chronic kidney disease in pancreas transplantation: case report of two patients. Am J Transplant 2014, 14, 2657–2661*
41. *Stock PG, Mannon RB, Amstrong B i wsp. Challenges of calcineurin inhibitor withdrawal following combined pancreas and kidney transplantation: results of a prospective , randomized clinical trial. Am J Transplant 2020,20 (6) 1668-1678)*
42. *Sharfuddin A, Chen J, Yaqub M i wsp. Conversion from Tacrolimus to Belatacept in Pancreas Transplant Alone Recipients with Chronic Kidney Disease. Am J Transplant. 2016, 16 (suppl 3).*
43. *Amorese G, Lombardo C, Tudisco A i wsp. Induction and immunosuppressive management of pancreas transplant recipients. Curr Pharm Des 2020, 26 (28), 3425-3439.*
44. *Merion RM, Henry ML, Melzer JS i wsp Randomized, prospective trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute renal allograft rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation. Transplantation 2000, 70 (1), 105 – 111.*
45. *Margreiter R, Falaise J, Pratschke J i wsp. Sirolimus versus mycophenolate mofetil in tacrolimus – based primary simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation: 6-month results of a multicenter trial. Am J Transplant 2006, 6 (WTC suppl), 105*
46. *Ziaja J Selected aspects of pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetologia Praktyczna 2007, 8, 359*
47. *Gallon LG, Winowo J, Chabra D i wsp Long term transplant function in recipients of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. Transplantation 2007, 83, 1324–1329*

48. Ciancio G, Sageshima J, Chen L i wsp. Advantage of rapamycin over MMF when used with tacrolimus for simultaneous pancreas kidney transplants: randomized single-center trial at 10 years. *Am J Transplant* 2012, 12, 3363-3376
49. Siskind EJ, Liu C, Collins DT i wsp. Use of mammalian target of rapamycin inhibitors for pancreas transplant immunosuppression is associated with improved allograft survival and improved early patient survival *Pancreas* 2019, 48 (5), 644-651.
50. Girman P, Lipar K, Kocik M i wsp. Sirolimus vs. Mycophenolate mofetil (MMF) in primary combined pancreas and kidney transplantation. Results of a long-term prospective randomized study. *Am J Transplant* 2020, 20 (3), 779-787).
51. Euro SPK Study Group *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20 (suppl 2), ii40 – ii47.
52. Grochowiecki T i wsp. A retrospective study of steroid elimination in simultaneous pancreas and preemptive kidney transplant (sppre-ktx) recipients. *Ann Transplantation* 2006, 11, 41 – 43.
53. Kaufman DB i wsp. A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2002, 7, 169–177.
54. Kaufman DB i wsp. Technical and immunologic progress in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Surgery* 2002, 132, 545–554
55. Muthusamy AS, Vaidya AC, Sinha S, et al. Alemtuzumab induction and steroid-free maintenance immunosuppression in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 2008, 8, 2126–2131.
56. Gruessner A. C Gruessner RWG: Pancreas Transplantation for Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in the United States: A Registry Report. *Gastroenterol Clin North Am* 2018, 47, 2, 417-441.
57. Fridell JA, Mangus RS, Chen JM Steroid-free three-drug maintenance regimen for pancreas transplant alone: Comparison of induction with rabbit antithymocyte globulin +/- rituximab. *Am J Transplantation* 2018 <https://doi.org/10.1111/ajt.14921>.
58. Aoun M, Eschewege P, Hamoudi Y i wsp. Very early steroid withdrawal In simultaneous pancreas-kidney transplants. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22, 899 – 905
59. Montero N, Webster AC, Royuela A, et al. Steroid avoidance or withdrawal for pancreas and pancreas with kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 9: CD007669.
60. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS Simultaneous pancreas and kidney transplantation: current trends and future directions. *Curr Opin Organ Transplant* 2015, 20, 94 – 102.
61. Drachenberg CB, Odorico J, Demetris AJ i wsp. Banff schema for grading pancreas allograft rejection: Working proposal by a multidisciplinary international consensus panel. *Am J Transplant* 2008, 8, 1237.
62. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A Pancreas Allograft Rejection: Analysis of Concurrent Renal Allograft Biopsies and Posttherapy Follow-Up Biopsies. *Transplantation* 2010, 90, 75–84.
63. Redfield RR, Kaufman DB, Odorico JS Diagnosis and Treatment of Pancreas Rejection *Curr Transpl Rep* 2015, 2, 169–175.
64. Fahad A, Sandesh P, Salah U i wsp How Should Pancreas Transplant Rejection Be Treated? *Transplantation* 2019, 103 (9), 1928 – 1934. doi: 10.1097/TP.0000000000002694
65. de Korta H, Munivenkatappa R. B, Bergerb S P i wsp. Pancreas Allograft Biopsies with Positive C4d Staining and Anti-Donor Antibodies Related to Worse Outcome for Patients. *Am J Transplant* 2010, 10, 1669–1676.
66. Cantarovich D, De Amicis S, Akl A i wsp Posttransplant donor-specific antibodies anti-HLA donor specific antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant* 2011, 11, 2737-2746.
67. de Kort H, Roulosse C, Bajema IM, Drachenberg CB. Pancreas transplantation, antibodies and rejection: where do we stand? *Curr Opin Organ Transplant* 2013, 18, 337-344
68. Govil A, Walsh RC, Tevar A i wsp Bortezomib-based treatment of antibody mediated rejection in pancreas allograft recipients. *Clin Transpl* 2009, 443-53.
69. Flechner SM, Fatica R, Askar M i wsp. The Role of Proteasome Inhibition With Bortezomib in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection After Kidney-Only or Kidney-Combined Organ Transplantation. *Transplantation* 2010, 90, 1486–1492.
70. Majtaba MA, Fridell JA, Higgins N i wsp. Early findings of prospective anti-HLA donor specific antibodies monitoring study in pancreas transplantation: Indiana university health experience. *Clin Transpl* 2012, 26, e492-e499.
71. Cantarovich D, De Amicis S, Akl A, et al. Posttransplant donor-specific anti-HLA antibodies negatively impact pancreas transplantation outcome. *Am J Transplant* 2011; 11:2737–2746.
72. Mittal S, Page SL, Friend PJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies:biomarkers of pancreas transplant failure. *Am J Transplant* 2014; 14: 1664–1671.
73. https://citregistry.org/system/files/10th_AR.pdf 55

74. McCall M, Schapiro J Update on islet transplantation. *Cold Spring Harb Med* doi:10.1101/cshperspect.a007823.
75. Shapiro J, Lakey JR, Ryan EA i wsp. . Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000, 343, 230–238.
76. Shapiro J i wsp. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006, 355, 1318–1330.
77. Shapiro J, Pokrywczyńska M, Ricordi C Clinical pancreatic islet transplantation. *Nature Review Endocrinology* 2017, 13, 268-277.
78. Gangemi A, Salehi P, Hatipoglu B i wsp. Islet transplantation for brittle type 1 diabetes: The UIC protocol. *Am J Transplant* 2008, 8, 1250–1261.
79. Froud T, Ricordi C, Baidal DA i wsp. Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant* 2005, 5, 2037–2046.
80. Matsumoto S, Takita M, Chaussabel D i wsp. Improving efficacy of clinical islet transplantation with iodixanol based islet purification, thymoglobulin induction and blockage of II-1 beta and TNF-alfa. *Cell Transplantation* 2011, 20, 1641-1647.
81. Posselt AM, , Bellin MD, Tavakol M i wsp. Islet Transplantation in Type 1 Diabetics Using an Immunosuppressive Protocol Based on the Anti-LFA-1 Antibody Efalizumab *Am J Transplant* 2010, 10, 1870–188.
82. Oberholzer J, Kinzer K, Fiorina P The Anti-LFA-1 Trial in Islet Transplantation *Am J Transplant* 2010, 10, 1725–1726.
83. Turgeon NA, Avila JG, Cano A i wsp. Experience with a Novel Efalizumab-Based Immunosuppressive Regimen to Facilitate Single Donor Islet Cell Transplantation *Am J Transplant* 2010, 10, 2082–209
84. [Posselt AM](#), [Szot GL](#), [Frassetto LA](#) i wsp. Islet transplantation in type 1 diabetic patients using calcineurin inhibitor-free immunosuppressive protocols based on T-cell adhesion or costimulation blockade. *Transplantation* 2010, 90 (12), 1595-601.
85. [Yu L](#), [Herold K](#), [Krause-Steinrauf H](#) i wsp. Rituximab selectively suppresses specific islet antibodies. *Diabetes* 2011, 60 (10), 2560-5.
86. Wisel SA Pancreas-after islet transplantation: a path for long term insulin independence. Abstract 321.6 abstract 26th International Congress of the Transplantation Society 2016.
87. Pepper AR, Bruni A, Shapiro AMJ Clinical islet transplantation: is the future finally now? *Curr Opin Organ Transplant* 2018, 23:428–439.

7. Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca

Małgorzata Sobieszkańska-Matek, Piotr przybyłowski

Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca oparte jest na tych samych zasadach co leczenie po transplantacji innych narządów. Naczelną zasadą jest stosowanie jak najmniejszych skutecznych dawek leków immunosupresyjnych, a ta skuteczność w pierwszych latach po transplantacji oceniana jest w rutynowo wykonywanych biopsjach mięśnia sercowego. W doborze leczenia wykorzystujemy różne mechanizmy działania leków i również w ten sposób zmniejszamy ryzyko wystąpienia objawów ubocznych. Ryzyko ostrego odrzucania narządu maleje w czasie, dlatego tylko w pierwszym okresie zwłaszcza w pierwszym roku utrzymujemy wyższe stężenia leków immunosupresyjnych i częściej wykonujemy biopsje endomiokardialne. W późniejszym okresie po stabilizacji leczenia biopsje wykonujemy rzadziej 1 – 2 razy do roku a powyżej 5 lat po przeszczepieniu rutynowe biopsje zazwyczaj nie są wykonywane a jedynie w przypadku podejrzeń klinicznych ryzyka późnego odrzucania.

Leczenie immunosupresyjne możemy podzielić na następujące okresy:

1. Indukcja immunosupresji
2. Leczenie podtrzymujące
3. Leczenie ostrego odrzucania przeszczepu
4. Profilaktyka p/zapalna
5. Leczenie podtrzymujące, zmniejszające powstanie ryzyka sercowo-naczyniowego

Mała jest liczba wieloośrodkowych, randomizowanych badań skuteczności leczenia immunosupresyjnego opartych na dużych grupach badanych a ostatnie zalecenia Międzynarodowego Stowarzyszenia Przeszczepiania Serca i Płuc (ISHLT) pochodzą z 2010 roku, w związku z tym zalecenia przedstawione w tym rozdziale oparte są głównie na opracowaniach innych badaczy oraz doświadczeniu własnym autorów. [4]

1. Indukcja immunosupresji

Indukcja immunosupresji jest jednym z metod postępowania mającym na celu powstrzymanie ostrej reakcji odrzucania i wytworzenie tolerancji immunologicznej organizmu biorcy dla przeszczepionego narządu. W tym celu stosujemy przeciwciała poliklonalne (ATG) lub monoklonalne. Surowica antytymocytarna (ATG) posiada najdłuższą historię zastosowania i najlepiej udokumentowane badania kliniczne. Z kilku wprowadzonych przeciwciał monoklonalnych obecnie osiągalny jest tylko basiliximab.

ISHLT w swych wytycznych nie zaleca rutynowego stosowania indukcji, ale na podstawie analizy danych tego Towarzystwo można przyjąć, iż około 50% biorców serca otrzymuje takie leczenie z czego 30% stanowią chorzy leczeni inhibitorem receptora na interleukinę 2 a 20% leczeni surowicą antytymocytarną. Istnieją różnice geograficzne w częstości stosowania tego typu leczenia, spowodowane głównie

odsetkiem immunizowanych chorych i częstością pozytywnego wyniku próby krzyżowej. Zastosowanie indukcji immunosupresji pozwala u chorych niestabilnych hemodynamicznie z upośledzoną funkcją nerek opóźnić włączenie do leczenia inhibitorów kalcyneuryny.[1]

Największa osiągalna analiza dotycząca stosowania indukcji immunosupresji i jej znaczenia dla wyników odległych pochodzi z 2020 roku i jest oparta na analizie ponad 27000 biorców serca, z których ponad 40% było leczonych schematami obejmującymi immunosupresję, Chorzy otrzymujący ATG i nie otrzymujący indukcji wykazują podobne wartości długości przeżycia. Są one jednak gorsze w przypadku zastosowania inhibitora receptora na interleukinę 2. Obserwowano trend częstszego występowania nowotworów w grupie chorych leczonych ATG. Podobne wyniki zaprezentował Dawid Ansari i wsp. w 2015.[1,2]

W profilu bezpieczeństwa stosowania surowicy antytymocytarnej zasadnicze znaczenie ma wielkość dawki kumulacyjnej (dawka leku podana w czasie całego cyklu leczenia), która w nie powinna przekraczać 7,5 mg na kilogram masy ciała.

Możemy wyróżnić trzy grupy chorych po przeszczepieniu serca i dedykowane im schematy idukcki immunosupresji:

1. Chorzy o niskim ryzyku immunologicznym z upośledzoną funkcją nerek bez cech infekcji i nieleczeni uprzednio systemami mechanicznego wspomaganie krążenia: ATG przez 3 dni do dawki kumulacyjnej 4,5-6,0 mg/kg m. c., inhibitory kalcyneuryny od 3 doby pooperacyjnej do poziomu C_0 takrolimusu wynoszącego 6-10ng/ml lub cyklosporyny wynoszącego 100-200 ng/ml
2. Chorzy o wysokim ryzyku immunologicznym z upośledzoną funkcją nerek i nieleczeni uprzednio systemami mechanicznego wspomaganie krążenia: ATG przez 5-6 dni do dawki kumulacyjnej 4,5-7,5 mg/kg m. c., inhibitory kalcyneuryny od 3 doby pooperacyjnej stosowane „na zakładkę” z ATG do poziomu C_0 takrolimusu wynoszącego 10-15ng/ml lub cyklosporyny wynoszącego 200 - 300ng/ml
3. Chorzy z upośledzoną funkcją nerek i leczeni uprzednio systemami mechanicznego wspomaganie krążenia oraz/lub cechami infekcji: ATG przez 3 dni do dawki kumulacyjnej 2,5-4,5mg/kg m. c., inhibitory kalcyneuryny od 3 doby pooperacyjnej do poziomu C_0 takrolimusu wynoszącego 6-10ng/ml lub cyklosporyny wynoszącego 100-200 ng/ml

Niezwykle pomocne w monitorowaniu lezenia surowicą antytymocytaną jest oznaczanie liczby komórek CD3 za pomocą cytometrii przepływowej. [3]

2. Leczenie podtrzymujące

Podstawowe leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu serca jest trójlekowe na które składa się: inhibitor kalcyneuryny – obecnie najczęściej takrolimus, rzadziej cyklosporyna; leki antyproliferacyjne: mykofenolan mofetilu, rzadziej azatiopryna oraz glikokortykosteroidy. Inhibitory m-TOR również są stosowane po przeszczepieniu serca, ale w okresie późniejszym ze względu na ich wpływ na gojenie ran czy sprzyjaniu powstawania wysięku w osierdziu.

Inhibitory kalcyneuryny

W przypadku zastosowania protokołu trójlekowego immunosupresji inhibitory kalcyneuryny powinny być włączone wcześniej w 1 – 3 dobie po transplantacji tak aby w 7 – 10 dobie osiągnąć terapeutyczne stężenie. W przypadku zastosowania czterolekowego schematu leczenia (z indukcją) możemy opóźnić włączenie inhibitorów kalcyneuryny do 2

– 7 doby tak aby w 10 – 14 dobie osiągnąć terapeutyczne stężenie. [5] Opóźnienie zastosowania inhibitorów kalcyneuryny nie powoduje zwiększenia częstości występowania epizodów ostrego odrzucania komórkowego a przede wszystkim związane jest z poprawą funkcji nerek zwłaszcza u pacjentów ze stężeniem kreatyniny przed przeszczepieniem powyżej 1,5mg/dl.

Mając do wyboru dwa preparaty inhibitorów kalcyneuryny cyklosporynę i takrolimus to wg raportów ISHLT obecnie najczęściej wybieranym lekiem w pierwotnym schemacie leczenia immunosupresyjnego jest takrolimus. Nie wykazano przewagi stosowania żadnego z tych leków na poprawę przeżycia po transplantacji, występowania ciężkich epizodów odrzucania komórkowego, rozwoju zmian w naczyniach wieńcowych, występowania nowotworów, niewydolności nerek. Natomiast w przypadku zastosowania takrolimusu odnotowuje się mniejszą ilość epizodów ostrego odrzucania przeszczepu w pierwszym roku po zabiegu.

W związku z tym wybór danego preparatu inhibitora kalcyneuryny zależy od praktyki ośrodka i głównie wynika z oszacowania ryzyka wystąpienia czy nasilenia poszczególnych objawów ubocznych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hirsutyzm, przerost dziąseł) mogących wystąpić u danego biorcy. Najczęstszym wskazaniem do zamiany cyklosporyny na takrolimus są nawracające epizody odrzucania komórkowego oraz działania niepożądane po cyklosporynie: nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, hirsutyzm, przerost dziąseł.

Zasadą jest, że kontrola stężeń leków immunosupresyjnych powinna być wykonywana po osiągnięciu stanu stacjonarnego (steady state) czyli w ok. 4 dobie po rozpoczęciu leczenia czy po jego zmianie. Leki te charakteryzują się wąskim oknem terapeutycznym i dlatego dawkuje się je w zależności od stężenia we krwi oznaczanego 12 godzin po przyjęciu poprzedniej dawki tzw C_0 . U pacjentów po przeszczepieniu serca nie jest zalecane dawkowanie leków w oparciu o maksymalne stężenie leku we krwi tzw C_2 mimo dobrej korelacji z 12 godzinnym profilem faramkokinetycznym (AUC). Wartości docelowych stężeń w zależności od okresu po przeszczepieniu przedstawiono w tabeli 1.

Inhibitor kalcyneuryny w pierwszym okresie po transplantacji łączymy zawsze z inhibitorami podziałów komórkowych tj z mykofenolanem mofetilu lub rzadziej z azatiopryną. W późniejszym okresie inhibitor można ewentualnie zastąpić mykofenolanem sodu (brak rejestracji dla pacjentów po przeszczepieniu serca) lub inhibitorami białka proliferacji (inhibitor białka mTOR). Zgodnie z warunkami rejestracji w przypadku połączenia cyklosporyny z everolimusem lub sirolimusem (ten ostatni nie jest zarejestrowany dla pacjentów po transplantacji serca) możemy zmniejszyć jej dawkę. Opierając się na badaniach Poteny i Eisena stężenie cyklosporyny stosowanej w takim połączeniu w zależności od okresu po przeszczepieniu serca (follow-up 0-36 m-cy) powinien zawierać się w granicach 50 – 100ng/ml. Optymalne stężenie everolimusu stosowanego razem z cyklosporyną wynosi 3 – 8ng/ml a sirolimusu 4 – 12ng/ml.

Szpecially przy włączaniu inhibitorów kalcyneuryny we wczesnym okresie po przeszczepieniu należy pamiętać, że leki te transportowane są głównie w erytrocytach, wobec tego w niedokrwistości (często w okresie pooperacyjnym) należy się liczyć z tym, że pacjenci dla osiągnięcia terapeutycznych stężeń będą wymagali wysokich dawek leku, a przetoczenie masy erytrocytarnej może spowodować gwałtowny wzrost stężenia leku prowadząc do wystąpienia objawów toksycznych przede wszystkim nefro- i neurotoksycznych.

W przypadku konieczności stosowania leków w postaci dożylniej wybrana dawka cyklosporyny powinna stanowić 1/3 dawki doustnej i być podawana w 4 – 6 godzinnym wlewie. W przypadku takrolimusa dawka powinna stanowić również 1/3 dawki dobowej i być podawana w 24-godzinnym wlewie.

Od kilku lat coraz szerzej jest stosowana postać takrolimusu do stosowania raz na dobę. Wykazano bezpieczeństwo konwersji z dawki stosowanej dwa razy dziennie na postać podawaną 1 raz na dobę przy zachowaniu tej samej dawki dobowej. Wydaje się, że największą korzyść z tej formy podania leku odniosą pacjenci mający problem z kilkakrotnym przyjmowaniem leków w ciągu doby.

Inhibitory podziałów komórkowych

Azatiopryna

W przeszłości lek powszechnie stosowany, obecnie zastąpiony przez mykofenolan mofetilu głównie ze względu na zależną od dawki supresję szpiku, zwłaszcza po dołączeniu allopurinolu. Poza tym często obserwowano uszkodzenie wątroby i zapalenie trzustki. Lek był stosowany w dawce 50-100mg/dobę

Jeżeli jest konieczność zastosowania łączonego azatiopryny z allopurynolem lub jego pochodnymi to należy zmniejszyć dawkę do 25% zwykle stosowanej dawki.

Mykofenolan mofetylu

Lek ten zastąpił azatioprynę ze względu na wyższą skuteczność, lepszą tolerancję oraz mniejsze objawy uboczne. Pacjenci, którzy przyjmowali ten lek w schemacie z cyklosporyną i glikokortykosteroidami mieli mniej epizodów ostrego odrzucania, lepsze przeżycie oraz wolniejszy rozwój zmian w naczyniach wieńcowych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi azatioprynę w tym schemacie. W związku z tym mykofenolan mofetilu jest podstawowym lekiem stosowanym z inhibitorami kalcyneuryny i tylko w przypadku jego poważnej nietolerancji (uporczywe biegunki, ciężkie objawy dyspeptyczne) wynikającej głównie z podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego, jest wskazaniem do konwersji na azatioprynę. Nie jest zalecane przez ISHLT rutynowe oznaczanie stężenia kwasu mykofenolowego. Nabiera ono znaczenia przy wystąpieniu objawów ubocznych jego stosowania. Za subterapeutyczne stężenie uważa się wartość poniżej 1,5 mg/ml. Należy pamiętać, że podczas stosowania mykofenolanu mofetylu z takrolimusem stężenie mykofenolanu może być wyższe niż podczas stosowania z cyklosporyną.

Mykofenolan sodu – nie zarejestrowany dla biorców serca, ale w dostępnym piśmiennictwie istnieją doniesienia o równoważności działania obu mykofenolanów a nawet z przewagą mykofenolanu sodu pod względem mniejszej ilości epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego w biopsji endomiokardialnej i przeżycia w 12 miesięcznej obserwacji [9].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są jedną z najdłużej stosowanych grup leków o działaniu nieswoistym przeciwzapalnym zarówno celem zapobiegania jak i leczenia ostrego odrzucania komórkowego i humoralnego.

Rozpoczynamy leczenie w okresie okołoperacyjnym podając 1000mg bursztynianu metylprednisolonu w trakcie zabiegu, a następnie po 125mg 3 razy dziennie w stopniowo zmniejszających się dawkach tak by doustnie je kontynuować w przeliczeniu na prednison w dawce 1mg/kg/dobę początkowo w dwóch dawkach podzielonych, stopniowo zmniejszając dawkę do 15-20mg/dobę w pierwszym miesiącu po transplantacji. Prednison w zredukowanych dawkach kontynuujemy przez rok. U większości pacjentów może być wtedy odstawiony. U pacjentów z nasilonymi efektami ubocznymi stosowania glikokortykosteroidów (otyłość, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca posteroidea, osteoporoza, powikłania infekcyjne) a z drugiej strony niskim ryzykiem immunologicznym, bez epizodów odrzucania w przeszłości, częściej u osób w starszym wieku, należy rozważyć wcześniejsze odstawienie glikokortykosteroidów ale co najmniej w okresie 6 miesięcy od zabiegu.

Inhibitory sygnału proliferacji – inhibitory białka mTOR

Ewerolimus i sirolimus (nie zarejestrowany dla biorców serca) stanowią terapię uzupełniającą w schemacie z inhibitorami kalcyneuryny w późniejszym okresie (co najmniej po 6 miesiącach) po przeszczepieniu serca. Stosowane zamiennie w stosunku do mykofenolanu w przypadku nawracających epizodów ostrego odrzucania komórkowego, rozwoju waskulopatii naczyń wieńcowych. W przypadku rozwoju niewydolności nerek czy choroby nowotworowej mogą być stosowane zamiennie do inhibitorów kalcyneuryny, czego pozytywny efekt ma odzwierciedlenie w piśmiennictwie, ale nie jest zgodne z opisem rejestracyjnym [4]. Inhibitory białka mTOR mogą być zastosowane po wykluczeniu istotnego białkomoczu (powyżej 500mg/dobę).

3. Leczenie ostrego odrzucania przeszczepu

Odrzucanie komórkowe

Leczenie polega na podawaniu przez 3 kolejne dni pulsów metylprednisolonu 1000mg w krótkotrwałym jednorazowym wlewie a następnie zwiększenie doustnej dawki prednisonu do 1mg/kg/dobę. W przypadku braku poprawy klinicznej lub utrzymujących się cechach odrzucania w biopsji kontrolnej, w zależności od sytuacji klinicznej możemy powtórzyć cykl pulsów metylprednisolonu lub zastosować globulinę antytymocytarną. W kolejnym ruchu zasadne jest konwersję leczenia immunosupresyjnego (np. z cyklosporyny na takrolimus lub mykofenolanu na everolimus). W sytuacji ciężkiego, nawracającego odrzucania stosuje się plazmaferezy i mechaniczne wspomaganie krążenia.

W przypadku stwierdzenia cech odrzucania u pacjentów bezobjawowych - leczenie pulsami metylprednisolonu powinno być prowadzone zawsze przy stopniu 3 wg ISHLT; rozważane przy stopniu 2; a nie podejmowane przy stopniu 1.

Leczeniem wspomagającym jest podawanie valgancyklowiru lub gancyklowiru i heparyny drobnocząsteczkowej.

Odrzucanie humoralne

W przypadku rozpoznania w biopsji endomiokardialnej odrzucania humoralnego w zależności od stopnia jego zaawansowania stosuje się pulsy metylprednisolonu i/lub terapię cytolityczną. Celem usunięcia krążących przeciwciał antyHLA stosuje się plazmaferezę (1-2 wymiany osocza w różnych schematach) i podaje immunoglobulinę w dawce 100 - 1000mg/kg.

4. Profilaktyka p/zapalna

Celem zapobieganie zakażeniom grzybiczym i wirusowym zwłaszcza z grupy Herpes stosowane jest leczenie profilaktyczne: flukonazol 100-200mg 1 x dziennie przez 3 miesiące, valgancyklowir 900mg 1x dziennie przez 3 miesiące oraz ulfometoksazol + trimetoprim (800+160) 3 x w tygodniu przez pół roku [8].

5. Leczenie podtrzymujące, zmniejszające powstawanie ryzyka sercowo-naczyniowego.

U pacjentów po przeszczepieniu serca również powstają zmiany w naczyniach wieńcowych. Mają charakter zarówno typowych blaszek miażdżycowych, zlokalizowanych miejscowo i podlegających takim samym procesom jak zmiany w natywnych naczyniach wieńcowych oraz zmiany charakterystyczne dla serc po przeszczepieniu, czyli waskulopatia naczyniowa. Waskulopatia polega na koncentrycznym pogrubieniu błony

wewnętrznej ściany naczyń obejmujące naczynie na całej jego długości. Czynniki ryzyka rozwoju zmian w naczyniach wieńcowych możemy podzielić na nieimmunologiczne (zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, starszy wiek dawcy, cukrzyca, otyłość) oraz immunologiczne (wahania stężeń leków immunosupresyjnych oraz nawracające epizody odrzucania komórkowego i humoralnego, zakażenie wirusem cytomegalii, długi czas niedokrwienia powyżej 4 godzin).

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że u chorych ze stwierdzonymi zmianami w naczyniach wieńcowych zastosowanie inhibitorów mTOR zmniejsza liczbę epizodów klinicznych wynikających z rozwoju choroby.

W związku z tym bardzo istotne jest wpływanie na redukcję czynników ryzyka: przestrzeganie zaleceń dietetycznych i kontrola wagi ciała, nie palenie tytoniu, leczenie nadciśnienia tętniczego, dobra kontrola cukrzycy. Bez względu na stężenie cholesterolu powinno się stosować inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) jak najwcześniej po transplantacji. Leki te oprócz znanego wpływu na profil lipidowy wykazują aktywność immunosupresyjną przekładającą się na zmniejszenie ilości epizodów ostrego odrzucania w pierwszym roku po transplantacji a w późniejszym okresie hamują rozwój zmian w naczyniach wieńcowych co skutkuje wydłużeniem przeżycia po przeszczepieniu serca. Również podnoszone jest działanie przeciwnowotworowe tej grupy leków. Jednakże ze względu na interakcję z inhibitorami kalcyneuryny mogącą prowadzić do miażdżycy i rhabdomyolizy, powinny być stosowane w jak najmniejszych skutecznych dawkach, raczej w monoterapii i przy ścisłym monitorowaniu procesu leczenia. W związku z tym nie jest zalecana terapia skojarzona statyny z pochodną kwasu fibrynowego czy z ezetymibem. Wyższe ryzyko wystąpienia objawów ubocznych występuje przy stosowaniu statyn z grupy lipofilnej (simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna) niż przy hydrofilnej (prawastatyna, fluwastatyna, rosuwastatyna, atorwastatyna) [9].

Leczenie nadciśnienia tętniczego powinno być prowadzone w oparciu o dostępne preparaty dobierane nie tylko ze względu na ich skuteczność ale i również ze względu na występujące interakcje z inhibitorami kalcyneuryny (blokery kanału wapniowego), wydolność nerek (inhibitory enzymu konwertującego). Biorąc pod uwagę patofizjologię rozwoju nadciśnienia tętniczego u pacjentów po przeszczepieniu serca jest uzasadnione przyjmowanie tych preparatów, ale ze względu na działania uboczne i interakcje zastosowanie kliniczne może być ograniczone.

Celem zmniejszenia ryzyka powstania zmian w naczyniach wieńcowych zalecane jest regularne stosowanie kwasu acetylosalicylowego [10].

Kolejnym czynnikiem wpływającym na jakość życia po przeszczepieniu serca jest rozwój osteoporozy posterydowej. Nie ma w chwili obecnej „złotego standardu” postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy po przeszczepach narządowych. Jednakże zalecane jest systematyczne stosowanie witaminy D i/lub bifosfonianów w pierwszym roku po transplantacji. Ten rodzaj leczenia powinien być już rozważany w okresie poprzedzającym operację przeszczepienia [11].

Tabela 1. Zalecane stężenia inhibitorów kalcyneuryny w zależności od okresu od przeszczepienia (ISHLT 2016)

Lek	Dawkowanie	Zalecane stężenia ng/ml	Główne objawy uboczne
Cyklosporyna	4 - 8mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	0-6tyg. 275-375 6-12tyg. 200-350 3-6 m-cy 150-300 6 m-ca 150-250	Niewydolność nerek Nadciśnienie tętnicze Zaburzenia lipidowe Hiperkaliemia Hypomagnezemia Hyperurikemia Przerost dziąseł Hirsutyzm
Takrolimus	0,1-0,3mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych	0-6 tyg. 10 – 15 6-12tyg. 10 - 15 3-6 m-cy 8 - 12 >6 m-ca 5 - 10	Niewydolność nerek Nadciśnienie tętnicze Cukrzyca Zaburzenia lipidowe Hiperkaliemia Hypomagnezemia Neurotoksyczność
Azatiopryna	1,5-3,0mg/kg/dobę	Nie oznacza się	Supresja szpiku Zapalenie wątroby Zapalenie trzustki
Mykofenolan mofetilu	2000 – 3000mg/dobę w 2 dawkach podzielonych	Kwas mykofenolowy 1,5 – 3ug/dobę	Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego Leukopenia
Mykofenolan sodu *	1440 – 2160mg/dobę w 2 dawkach podzielonych	Nie oznacza się	Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego-rzadko Leukopenia
Sirolimus*	1 – 3mg/dobę	4 - 8	Owrodzenia śluzówek Hypercholesterolemia Hypertrójglicydemia Nieprawidłowe/opóźnione gojenie się ran Obrzęki kk dolnych Jałowe zap płuc Leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia Potencjalna nefrotoksyczność
Everolimus	1,5 – 3,0mg/dobę w 2 dawkach podzielonych	3 - 8	Podobnie jak sirolimus ale o mniejszym nasileniu

Legenda: * brak rejestracji w Polsce stosowania u pacjentów po przeszczepieniu serca

Piśmiennictwo:

1. Shahab Nozohoor, Josef Stehlik, Lars H. Lund et al: Induction immunosuppression strategies and long-term outcomes after heart transplantation. *Clinical Transplantation*. 2020;34:e13871
2. David Ansari, Lars H. Lund, Josef Stehlik et al: Induction with anti-thymocyte globulin in heart transplantation is associated with better long-term survival compared with basiliximab. *J HeartLungTransplant*2015;34:1283–1291
3. Markus J. Barten, Uwe Schulz, Andres Beiras-Fernandez et al.: A Proposal for Early Dosing Regimens in Heart Transplant Patients Receiving Thymoglobulin and Calcineurin Inhibition. *Transplantation Direct* 2016;2: e81.
4. Constanzo MR, Dipchand A, Starling R i wsp.: The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of herat transplant recipients. *Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914-56.
5. Aliabadi AZ, Goekler J, Salameh O i wsp.: Calcineurin inhibitor (CNI) delay with ATG induction: teaching an old dog, new tricks. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: S17

6. Salvadori M, Bertoni E, Budde K i wsp.: Superior efficacy of enteric-coated mycophenolate vs mycophenolate mofetil in de novo transplant recipients: pooled analysis. *Transplant Proceed* 2010; 42: 1325-8.
7. Macdonald P.: Calcineurin inhibitor-free maintenance immunosuppression after heart transplantation – Are we there yet?. *Transplantation* 2020; 104: 13-14
8. Singh N.: Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: seeking clarity amidst antroversy. *Clinical Infectious Disease* 2000; 31: 545-553
9. Vallakati A, Reddy S, Dunlap ME i wsp.: Impact of statin use after heart transplantation. A meta-analysis. *Circulation* 2016; 10: e003265
10. Asieh R, Briasoulis A, Lerman A I i wsp.: Long-term effects of aspirin on cardiac allograft vasculopathy progression and adverse outcomes after heart transplantation *JACC* 2020; 75: 1074-5
11. Gong-bin L, Xu-biao X, Long-kai P i wsp.: Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. *BioMed Research International* 2015; 10: 1-10.

8. Zalecenia immunosupresji po przeszczepieniu płuc

Marek Ochman, Mirosław Nęcki, Maciej Urlik, Tomasz Stącel, Piotr Przybyłowski, Marian Zembala

ZASADY OGÓLNE IMMUNOSUPRESJI PO PRZESZCZEPIENIU PŁUC.

Od pierwszego przeszczepienia płuc minęło już 58 lat. W leczeniu immunosupresyjnym zastosowano wówczas azatioprynę, prednizon i naświetlanie radioaktywnym kobaltem. Od tego czasu postęp w leczeniu farmakologicznym pozwolił na lepszą kontrolę nad odrzucaniem graftu płucnego i zmniejszeniem ryzyka infekcji. Aktualnie, średni czas przeżycia po transplantacji płuc wynosi ok 6,5 roku.

Terapię immunosupresyjną po przeszczepieniu płuc, podobnie jak ma to miejsce w strategiach leczenia w przypadku transplantacji innych narządów uszypułowanych, możemy podzielić na:

- indukcję immunosupresji,
- immunosupresję podtrzymującą
- leczenie ostrego odrzucania
- leczenie przewlekłego odrzucania

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) nie zatwierdziła dotąd żadnego leku immunosupresyjnego do leczenia pacjentów po przeszczepieniu płuc, a wszystkie strategie immunosupresji są modyfikacją leczenia pacjentów po przeszczepieniu innych narządów.

Pierwsze miesiące po transplantacji płuc to czas najwyższej immunoreaktywności i wtedy najczęściej dochodzi do reakcji ostrego odrzucania, co wymaga stosowania najsilniejszej immunosupresji. Po tym okresie możliwie najniższe poziomy leków immunosupresyjnych powinny być stosowane. Preferowane jest immunosupresja wieloskładnikowa w mniejszych dawkach niż terapie wyższymi dawkami w schematach z mniejszą liczbą stosowanych leków. To nie tylko minimalizacja działań niepożądanych, ale przede wszystkim blokowaniem układu immunologicznego na różnych punktach uchwytu. Należy również unikać nadmiernej immunosupresji, aby uniknąć infekcji i nowotworzenia.

INDUKCJA IMMUNOSUPRESJI:

Zastosowanie indukcji po przeszczepieniu płuca wciąż nie ma ugruntowanej pozycji. Według rejestru ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation – Międzynarodowe Stowarzyszenie Transplantacji Serca i Płuc) w 2018 u blisko 81% pacjentów zastosowano indukcję immunosupresji (w 2015- u 43%) . Najczęściej są to antagoniści receptora dla IL-2, takie jak bazyliksymab (u 70 % biorców płuc). Poliklonalne preparaty takie jak globulina antytymocytna (ATG - anti-thymocyte globulin) są obecnie stosowane u około 3 % pacjentów. Antagonista receptora CD52 (alemtuzumab) ma

obecnie zastosowania w leczeniu wg rejestrów ISHLT u około 5 % biorców. Udowodniono, że zastosowanie indukcji immunosupresji wiąże się z poprawą przeżycia. Mimo tego użycie terapii indukcyjnej powinno być zindywidualizowane. Indukcja powinna być rozważona u chorych o wysokim stopniu zimmunizowania. U starszych pacjentów (>65 rż), chorych ze zwiększonym ryzykiem infekcji lub niedopasowaniem (mismatchem) w zakresie wirusów EBV, CMV, u biorców z mukowiscydozą i lekoopornymi szczepami bakterii, zastosowanie indukcji może być niekorzystne.

Wpływ indukcji immunosupresji na przeżycie

Zastosowanie leczenia indukcyjnego u pacjentów po transplantacji płuc jest związane z lepszymi wynikami odległymi. Według rejestru ISHLT z 2018 50% przeżycie u pacjentów z zastosowaną indukcją wyniosło 7 lat. Bez takiego leczenia biorcy przeżywali blisko rok mniej. Należy zaznaczyć, iż kryterium włączenia do tej analizy było przeżycie co najmniej 14 dni po zabiegu przeszczepienia płuca. Praca analizująca wyniki rejestru ISHLT wykazała, że pacjenci leczeni antagonistą receptora dla IL-2 mają lepsze 4-letnie przeżycie (64%) w porównaniu z pacjentami leczonymi tymoglobuliną (60%) oraz pacjentami bez indukcji (57%).

Wpływ indukcji immunosupresji na częstość ostrego odrzucania

Dane na temat wpływu indukcji immunosupresji na ostre odrzucanie po przeszczepieniu płuca są sprzeczne. Rejestr ISHLT podaje, że statystycznie mniej epizodów ostrego odrzucania w pierwszym roku jest obserwowana u pacjentów leczonych antagonistą receptora dla IL-2 w porównaniu do chorych bez indukcji. W pracy poglądowej autorstwa Penninga i wsp., która wzięła pod uwagę 6 randomizowanych badań na temat indukcji immunosupresji po przeszczepieniu płuc, nie wykazano znamienych różnic w śmiertelności, ostrym odrzucaniu oraz częstości infekcji między grupą z i bez leczenia indukcyjnego.

Nie ma wystarczających badań, które pozwalałyby na zarekomendowanie konkretnej terapii indukcyjnej. Najbezpieczniejszy profil działania wykazują antagoniści receptora dla IL-2, wobec czego są najczęściej stosowani jako indukcja immunosupresji w programach przeszczepiania płuc na świecie.

Palmo i wsp. /1999	ATG vs brak indukcji	Badanie prospektywne, N=44	Ostre odrzucanie $G \geq A2$: 23% vs 55%, $p=0,03$ BOS: 20% vs 38% 1 rok przeżycia: 68% vs 73% 2 lata przeżycia: 64% vs 68% Bez wpływu na chor. nowotworowe i zakażenia
Borro i wsp./2005	Baziliksimumab vs brak indukcji	Badanie retrospektywne N=15	Ostre odrzucanie 13% vs 38,5% $p=0,19$ BOS: 20% vs 38,5% $p=0,4$ 2-letnie przeżycie: 80% vs 54% $p=0,14$ Bez wpływu na chor nowotworowe i zakażenia
Hachem i wsp. / 2005	Baziliksimumab vs ATG	Badanie retrospektywne N=157	Ryzyko ostrego odrzucania w grupie z baziliksimumabem w 3,6,12 miesiącu było wyższe, odpowiednio $p=0,003$; $p=0,004$; $p=0,033$ BOS: 36% vs 26%
Hartwig i wsp. / 2008	ATG vs brak indukcji	Badanie prospektywne N=44	Ostre odrzucanie: 62% vs 68% $p=0,52$
Clinckart i wsp. / 2009	Baziliksimumab vs ATG	Badanie retrospektywne N=37	Ostre odrzucanie: 52,4% vs 43,8%

Opracowania dot. skuteczności i bezpieczeństwa indukcji – preparaty aktualnie dostępne.

IMMUNOSUPRESJA PODTRZYMUJĄCA:

Zwiększone ryzyko odrzutu graftu płucnego w porównaniu z innymi narządami uszypułowanymi może się wiązać z kilkoma czynnikami. Po pierwsze, sam przeszczep w momencie transplantacji zawiera znaczną liczbę komórek dendrytycznych pochodzenia dawcy, które mogą stymulować odpowiedź immunologiczną opartą na limfocytach T. Nie jest to jednak jedyna przyczyna potencjalnej aktywacji układu odpornościowego w obrębie przeszczepionego płuca. Należy pamiętać, że jako organ mający styczność ze środowiskiem zewnętrznym, ma on stały kontakt z różnego rodzaju patogenami. Nie bez znaczenia pozostaje również prozapalny stan powstały w następstwie procesów związanych ze śmiercią mózgową oraz zjawiskiem reperfuzji niedokrwiennej, które także stymulują limfocyty T. Obecnie najczęściej stosuje się trójlekowy schemat immunosupresji podtrzymującej, na który składa się inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna lub takrolimus), mykofenolan mofetylu oraz prednizolon. Inhibitory kalcyneuryny wydają się niezbędnym składnikiem terapii podtrzymującej. Protokoły niezawierające cyklosporyny lub takrolimusu nie są rekomendowane z powodu niewystarczających dowodów na ich efektywność i bezpieczeństwo stosowania. Działanie inhibitorów kalcyneuryny polega na blokowaniu aktywacji limfocytów T oraz produkcji interleukiny 2.

Inhibitory kalcyneuryny

Cyklosporyna jako związek silnie lipofilny jest absorbowana z przewodu pokarmowego w sposób zależny od kwasów żółciowych. Fakt ten jest szczególnie istotny u pacjentów leczonych przeszczepieniem płuc z powodu mukowiscydozy z uwagi na gastrologiczny aspekt tej choroby. Tacy biorcy wymagają często adekwatnej zmiany dawkowania w postaci większej dawki podawanej częściej, co może nie do końca być dla nich korzystne. Właściwości farmakokinetyczne tego leku zdaje się poprawiać podawanie go w formie mikroemulsji (Neoral). Należy pamiętać o tym, że nie powinno się stosować tej formy i postaci silnie lipofilnej zamiennie z uwagi na możliwą destabilizację poziomu leku. Cyklosporyna tak jak wiele innych leków jest metabolizowana przez cytochrom P-450 CYP3A4, dlatego należy zawsze myśleć o potencjalnych interakcjach podczas włączania i odstawiania leków u pacjentów stosujących ten preparat. Do działań niepożądanych tego leku należą nefrotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, mikroangiopatia zakrzepowa oraz neurotoksyczność. Z powodu wąskiego zakresu terapeutycznego oraz zmiennej absorpcji z przewodu pokarmowego, stężenie tego leku we krwi powinno być monitorowane. Podczas pierwszego roku po przeszczepieniu płuc zaleca się utrzymywanie stężeń terapeutycznych w przedziale 250-350 ng/ml oraz 200-300ng/ml w latach następnych. Generalnie, początkowa dawka cyklosporyny (2-3mg/kg) podawana jest podczas zabiegu przeszczepienia jako infuzja 24-godzinna lub połowa tej dawki podawana jako infuzja 4-godzinna dwa razy dziennie. Taka forma powinna być stosowana do czasu przejścia pacjenta na terapię doustną. Podtrzymująca dawka doustna cyklosporyny wynosi 3-5mg/kg dwa razy dziennie w formie tabletki lub zawiesiny. Dawka dożylna powinna stanowić ok. 30% zwykłej dawki doustnej, z uwagi na jej większą biodostępność.

Takrolimus, strukturalnie makrolid, prowadzi do inaktywacji kalcyneuryny w sposób odmienny niż cyklosporyna. Jego działanie polega na blokowaniu immunofiliny FK506. Lek ten również posiada wąskie okno terapeutyczne. Z uwagi na 10 do 100 razy silniejsze zdolności hamowania aktywacji limfocytów T, jego dawki terapeutyczne we krwi są niższe niż cyklosporyny. Absorpcja takrolimusu jest ograniczona przez pokarmy. Jednakże, w

przeciwnie do cyklosporyny, nie zależy ona od obecności kwasów żółciowych. Z tego powodu pacjenci powinni zażywać ten lek na czczo lub 2 godziny po posiłku. Lek ten również jest metabolizowany przez cytochrom P-450 CYP3A5, co sprawia, że będzie wykazywał interakcje podobne do drugiego z opisywanych inhibitorów kalcyneuryny. Działania niepożądane takrolimusu to również nefrotoksyczność, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia i neurotoksyczność. Przyjmuje się, że to dzięki mniejszej zdolności do pobudzania czynnika martwicy nowotworów beta 1 (TGF-beta1) lek ten cechuje mniejsza nefrotoksyczność niż cyklosporynę. Tendencja do zachorowania na cukrzycę de novo jest znacznie większa u pacjentów leczonych schematem zawierającym takrolimus. Podaż dożylna tego leku może wiązać się z większym ryzykiem niepożądanymi reakcjami, do anafilaktycznej włącznie w porównaniu do podaży doustnej, co sprawia, że to ta druga jest formą preferowaną. Podaż dożylna powinna zaczynać się od dawki 0,03 do 0,05 mg/kg/dzień w formie ciągłej infuzji trwającej 24 godziny. Jeśli planowana jest konwersja do terapii doustnej, pierwsza dawka powinna być podana w ten sposób 8-12 godzin po dyskontynuacji podaży dożylnej. W przypadku tego leku, obserwacja jego stężeń powinna być rutynowa. Docelowe stężenia terapeutyczne wynoszą 5-15 ng/ml, jednakże mogą być one wyższe lub niższe w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta. Dawkowanie doustne takrolimusu wynosi 0,05mg/kg dziennie w dwóch dawkach dzielonych co 12 h.

Takrolimus wydaje się być lepszym wyborem niż cyklosporyna, z uwagi na mniejszą częstość CLAD (Chronic lung allograft dysfunction) pod postacią zarostowego zapalenia oskrzelików (Bronchiolitis obliterans syndrome –BOS) oraz epizodów ostrego odrzucania podczas pierwszego roku po przeszczepieniu płuc. 80% pacjentów po transplantacji tego narządu stosuje takrolimus jako główny lek immunosupresyjny.

Za alternatywne strategie lecznicze wykorzystujące inhibitory kalcyneuryny uznaje się podaż dożylną, podjęzykowe podanie takrolimusu oraz stosowanie tego leku w postaci preparatu o przedłużonym działaniu. Podaż dożylna inhibitora kalcyneuryny w postaci 24godzinnej infuzji (forma zarekomendowana przez producenta) wiąże się często z trudnościami w monitorowaniu stężenia leku oraz większym ryzykiem działania nefro- i neurotoksycznego. Istnieje możliwość podawania dożylnego obydwu preparatów w formie bolusów dwa razy dziennie. Taka terapia cechuje się mniejszą toksycznością oraz stwarza większe możliwości monitorowania stężenia leku we krwi.

Stosowanie takrolimusu w formie o przedłużonym działaniu uprościłoby schemat leczenia, co teoretycznie mogłoby się przekładać na lepsze stosowanie się do zaleceń lekarskich pacjentów po przeszczepieniu płuc. Obecnie ten schemat nie jest rekomendowany.

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie prowadzeniem immunosupresji całkowicie wziewnej. Jednakże na dzień dzisiejszy brak jest badań klinicznych uzasadniających prowadzenie takiej terapii i nie jest ona zalecana.

Stężenie inhibitorów kalcyneuryny

Celem terapii takrolimusem lub cyklosporyną jest osiągnięcie immunosupresji za pomocą utrzymywania pożądaných, stabilnych stężeń leku. Badania dowodzą, że duża zmienność stężeń inhibitorów kalcyneuryny może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem ostrego odrzucania, utraty graftu oraz innych działań niepożądanych. Ryzyko ostrego odrzutu zwiększa się ze wzrostem zmienności stężenia takrolimusu wyrażonym poprzez odchylenie standardowe. Przyjmuje się, że takie wahania stężeń leku spowodowane są nie tylko niestosowaniem się pacjenta do zaleceń, ale także do zaburzeń absorpcji leku z powodu schorzeń przewodu pokarmowego. Zjawisko to tłumaczy, dlaczego w badaniu Chiang i wsp. duży odsetek pacjentów z mukowiscydozą znalazło się w grupie pacjentów, którzy doświadczyli epizodu ostrego odrzucania. Nie bez znaczenia wydaje się też być stosowanie leków oryginalnych lub generycznych, ponieważ większą zmiennością

badanego parametru w badaniu Tabera i wsp. cechowali się pacjenci przyjmujący formę generyczne cyklosporyny.

Antymetabolity

Leki antyproliferacyjne (Mykofenolan mofetylu, azatiopryna) stanowią ważną część schematu trójlekowego. Azatiopryna jako prolek 6-merkaptopuryny posiada zdolności upośledzania syntezy puryn, co wpływa na hamowanie proliferacji m.in. limfocytów B i T. Lek ten posiada także bardzo poważne działanie niepożądane – mielosupresję. U 10% pacjentów z polimorfizmem enzymów metabolizujących polegającym na zmniejszonej aktywności, powikłanie to zdarza się częściej. Dodatkowo, lek ten działa też hepatotoksycznie. Z uwagi na bardziej korzystny profil mykofenolanu mofetylu, obecnie odchodzi się od stosowania azatiopryny w schemacie immunosupresji podtrzymującej pacjentów leczonych przeszczepieniem płuc. Dawka początkowa azatiopryny to 1-2mg/kg dziennie.

Mykofenolan mofetylu (MMF) również jest w formie proleku. Jego związek aktywny – kwas mykofenolowy upośledza syntezę puryn w inny sposób, również wywierając efekt antyproliferacyjny na populację limfocytów. Skomplikowana farmakokinetyka z dwoma szczytami stężeń tego leku powoduje duże różnice stężeń nie tylko pomiędzy pacjentami stosującymi te same dawki, ale także u podczas terapii jednego biorcy. Stężenie MMF jest również zależne od stosowanego inhibitora kalcyneuryny. Dawka MMF powinna być wyższa (3mg/dzień) u pacjentów stosujących cyklosporynę w porównaniu do pacjentów leczonych takrolimusem (2mg/dzień). Dawka początkowa MMF wynosi 250 mg dwa razy dziennie w ciągu pierwszych 72h po przeszczepieniu płuc. Następnie stopniowo zwiększa się dawkę o 250 mg dwa razy dziennie do osiągnięcia dawki 1000 mg jeśli pacjent jest leczony takrolimusem lub dawki 1500 mg w przypadku leczenia schematem bazującym na cyklosporynie. Lek ten również może wywierać działanie mielosupresyjne, Dodatkowo mogą pojawić się gastroenterologiczne działania niepożądane.

U znacznej większości pacjentów (80%) stosuje się Mykofenolan mofetylu mimo niejednoznacznych wyników badań klinicznych dotyczących jego działania. Badania randomizowane porównujące działanie obu leków antyproliferacyjnych u pacjentów po przeszczepieniu płuc leczonych schematem bazującym na cyklosporynie nie wykazały istotnych różnic między nimi. Jednakże, nierandomizowane dane pochodzące z rejestru ISHLT podają, że częstość ostrych odrzutów jest większa u pacjentów stosujących azatioprynę. Inhibitor kalcyneuryny wpływa na zdolność do ochrony przed odrzucaniem obydwu wspomnianych inhibitorów cyklu komórkowego. Dane z rejestru ISHLT podają, że w przypadku stosowania z cyklosporyną ryzyko odrzucania jest zdecydowanie większe przy połączeniu z azatiopryną niż mykofenolanem mofetylu. Różnica ta nie jest aż tak znaczna, przy schematach bazujących na takrolimuse. Porównanie MMF podanego de novo z ewerolimusem (inhibitorem mTOR) podanym w późniejszym okresie po przeszczepieniu wydaje się przemawiać na korzyść tego drugiego odnośnie ilości epizodów ostrego odrzucania, jednak obydwie leki nie różnią się możliwością zapobiegania wystąpieniu BOS.

Inhibitory mTOR

Inhibitory kinazy treoninowo-serynowej mTOR posiadają zdolności blokowania proliferacji limfocytów i komórek mezenchymalnych. Są zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują mykofenolanu mofetylu lub mają znaczne upośledzenie funkcji nerek. Z uwagi na działanie upośledzające czynność fibroblastów, sirolimus nie powinien być stosowany we wczesnym okresie po przeszczepieniu płuc, ponieważ istnieje

niebezpieczeństwo rozejścia się zespoleń oskrzelowych. Podobne zjawiska można było także zaobserwować odnośnie zespoleń i ran po przeszczepieniu innych narządów uszypułowanych. Dodatkowo w wielośrodkowym randomizowanym badaniu, dowiedziono, że sirolimus w porównaniu z azatiopryną nie wykazuje większych korzyści odnośnie epizodów ostrego odrzucania, BOS oraz długości funkcjonowania graftu. Co więcej, większość pacjentów leczonych inhibitorem mTOR podczas tego badania zrezygnowało z niego z powodu uciążliwych działań niepożądanych. Również dotychczasowe badania nad drugim z leków tej grupy – ewerolimusem nie wykazały większych korzyści w odniesieniu do częstości BOS oraz przeżycia biorców graftu płucnego. Badanie przeprowadzone przez Snella i wsp. polegające na zestawieniu tego leku naprzeciw schematu z azatiopryną (wszyscy pacjenci otrzymywali jeszcze cyklosporynę i prednizon) mimo obiecujących wyników w pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu nie wykazało przewagi inhibitora mTOR. Leki te są także metabolizowane przez cytochrom P-450 3A4, wykazując szereg interakcji z innymi preparatami, będącymi stałą składową terapii po leczeniu przeszczepieniem płuc. Inhibitory mTOR zdają się poprawiać klirens kreatyniny u pacjentów po przeszczepieniu innych narządów uszypułowanych leczonych schematem, w którym inhibitor kalcyneuryny został zastąpiony przez jeden z nich. Należy jednak pamiętać, że badania nad takim rozwiązaniem po przeszczepieniu płuc są nieliczne oraz brak jest danych potwierdzających długoterminową korzyść z takich rozwiązań. W Ośrodkach o dużym doświadczeniu, przy odpowiedniej selekcji chorych po transplantacji, wczesne włączenie inhibitora mTOR jest bezpieczne i korzystnie wpływa na wyniki krótko- i długoterminowe. Większość programów transplantacyjnych nie stosuje jednak ewerolimusu w ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu płuc. Sirolimus też nie jest polecanym lekiem z uwagi na efekt idiosynkratyczny objawiający się śródmiąższowym zapaleniem płuc. Dawka początkująca sirolimusu to 2mg/dobę. Docelowe stężenie 8-12 ng/ml w przypadku leczenia schematem niezawierającym inhibitora kalcyneuryny. W przypadku stosowania tego leku jako dodatek do leczenia opierającego się na inhibitorze stężenie terapeutyczne powinno wynosić 4-8 ng/ml.

Glikokortykosteroidy

Podtrzymująca terapia immunosupresyjna po przeszczepieniu płuc powinna zawsze zawierać glikokortykosteroid. Zaletą stosowania tych leków jest niewątpliwie hamowanie odpowiedzi komórkowej i humoralnej osiągnięte poprzez blokowanie transkrypcji genów odpowiedzialnych za wytworzenie reakcji zapalnej, w tym zmniejszenie produkcji interleukin IL-1, IL-2, IL-6, interferonu gamma oraz czynnika martwicy nowotworów (TNF-alfa). Istnieje duża różnorodność w doborze glikokortykosteroidu jako trzeciego leku w immunosupresji podtrzymującej. Wydaje się jednak, że najkorzystniejsze jest stosowanie prednizonu w dawce 5-10 mg na dobę podczas pierwszego roku po przeszczepieniu płuc. Większość pacjentów leczona jest takim lekiem, jednak u niektórych pacjentów istnieje możliwość odstawienia go. Decyzja taka powinna być zawsze dobrze przemyślana. Należy pamiętać, że przewlekła sterydoterapia wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych, do których zaliczamy m.in. cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, chwiejność emocjonalną, obrzęki, upośledzone gojenie się ran oraz podatność na infekcje.

OSTRE ODRZUCANIE

Ostre odrzucanie graftu może być typu komórkowego, humoralnego lub mieszanego. Pierwszym etapem leczenia powinno być zatem określenie, z jakiego rodzaju odrzucaniem mamy do czynienia, ponieważ determinuje to dalsze postępowanie.

W pierwszym roku po przeszczepieniu płuc, u co trzeciego pacjenta rozpoznaje się ostre odrzucanie. Jest to przyczyna 4% zgonów w pierwszych 30 dniach po transplantacji.

Ostre odrzucanie komórkowe jest dominującym typem odrzucania, w którym główną rolę odgrywają limfocyty T biorcy rozpoznające antygeny dawcy MHC klasy II i inne epitopy.

Odrzucanie humoralne, za które odpowiedzialne są przeciwciała skierowane przeciwko HLA dawcy również stanowi wyzwanie.

Złotym standardem w diagnostyce ostrego odrzucania jest ocena histopatologiczna wycinków płuca uzyskanych podczas biopsji przezoskrzelowej (TBLB). Typowy obraz histopatologiczny to okołonaczyniowe i śródmiąższowe nacieki, głównie komórek jednojądrzastych.

Czynniki ryzyka rozwoju ostrego odrzucania:

1. Mismatch w zakresie HLA (Human Leukocyte Antigens)
2. Czynniki genetyczne (warianty interleukiny 10 (IL-10), wielolekooporność, polimorfizm receptora TLR4)
3. Schemat immunosupresji
Rejestr ISHLT podaje, że u chorych leczonych cyklosporyną odnotowywano więcej epizodów ostrego odrzucania niż w schemacie bazującym na takrolimusie. Ponadto najniższą częstość ostrego odrzucania odnotowano, gdy w terapii indukcyjnej stosowano antagonistę IL-2R.
4. Wiek biorcy
Im młodszy pacjent, tym większe ryzyko ostrego odrzucania.
5. Niedobór witaminy D
Częściej epizody ostrego odrzucania były notowane w grupie chorych, u których poziom 25-hydroksycholekalcyferolu był poniżej 30 ng/ml we krwi obwodowej.

Objawy ostrego odrzucania to gorączka, duszność, kaszel (suchy lub produktywny), desaturacja podczas wysiłku a następnie w spoczynku, spadek parametrów wentylacyjnych w spirometrii, w obrazie radiologicznym rozlane zagęszczenia, leukocytoza, w badaniu fizykalnym trzeszczenia nad pmi płucnymi. Przebieg może być również bezobjawowy, a badanie radiologiczne prawidłowe..

Obraz kliniczny zależy od stopnia nasilenia procesu, w długotrwałej obserwacji 120 pacjentów po przeszczepieniu płuc, duszność i kaszel częściej występowały u chorych z ostrym odrzucaniem w stopniu \geq A2, w porównaniu do chorych z AO lub A1.

Rozpoznanie ostrego odrzucania wymaga przeprowadzenia szybkiej i szerokiej diagnostyki w celu wykluczenia innych przyczyn, takich jak zakażenia lub zwężenia dróg oddechowych.

Nie ma jednoznacznego schematu leczenia ostrego odrzucania. Opiera się ono na doświadczeniu ośrodków transplantacyjnych oraz na pojedynczych doniesieniach naukowych obejmujących niewielkie grupy chorych. Decyzje o rozpoczęciu leczenia ostrego odrzucania podejmuje się w oparciu o ocenę stanu ogólnego oraz wynik badania histopatologicznego (jeżeli jest dostępny). Istnieje powszechna zgoda co do rozpoczęcia leczenia odrzucania w stopniu A3 i A4, natomiast nie ma jednoznacznego stanowiska w przypadku chorych w stopniu A1 i A2. U tych chorych decyzję o postępowaniu podejmowane są w oparciu o doświadczenia danego ośrodka. U wielu chorych z łagodnymi objawami dokonywana jest jedynie modyfikacja w leczeniu podtrzymującym. W ośrodkach wykonujących rutynowo biopsje płuc, u chorych z odrzucaniem w stopniu A1,

bez objawów klinicznych oraz ze stabilną czynnością graftu, na ogół nie dokonuje się zmian w leczeniu immunosupresyjnym. Nie ma również jednoznacznego stanowiska odnośnie chorych ze stopniem A2. W większości ośrodków leczenie rozpoczyna się przy braku objawów lub przy niewielkim pogorszeniu czynności płuc. Niektórzy monitorują chorego, wykonując biopsje co 2-3 tygodnie.

Na ogół leczenie rozpoczyna się od podania glikokortykosteroidów pozajelitowo (metylprednizolonu w dawce 15 mg/kg m.c. lub 500-1000 mg/dobę przez kolejne 3 dni) a następnie powrót do wyjściowej dawki glikokortykosteroidu (część autorów, po pulsach metyloprednizolonu, zaleca doustną terapię sterydem- 0,5mg-1 mg/kg prednizonu /dzień przez kilka tygodni a następnie powrót do wyjściowej dawki glikokortykosteroidu) . W przypadku odpowiedzi chorego na pulsy glikokortykosteroidu, poprawę stanu klinicznego obserwuje się w ciągu 24-48 godzin. Przy braku poprawy po pierwszym cyklu metyloprednizolonu, powszechnie stosuje się drugi puls w tych samych dawkach. Następnie podaje się przeciwciała monoklonalne (alemtuzumab lub ATG). Alternatywą dla chorych stosujących cyklosporynę jest jednoczesna zamiana tego inhibitora kalcyneuryny na takrolimus. Ostatecznym leczeniem zdaje się być pozaustrojowa fotoforeza oraz naświetlanie okolic węzłów chłonnych.

Ostre odrzucanie humoralne jest trudniejsze do rozpoznania. Ten rodzaj odrzucania częściej występuje u młodych chorych. Według danych z pojedynczych ośrodków, ten rodzaj reakcji jest przyczyną ok. 21 % ostrych odrzuceń. Czynniki takie jak płeć, diagnoza przed przeszczepieniem, rodzaj wykonanego przeszczepienia (SLT lub DLT) lub też seropozytywność w zakresie zakażenia CMV nie mają wpływu na częstość tych epizodów. Według konsensusu ISHLT, obecność złogów C4d w naczyniach włosowatych pęcherzyków płucnych oraz specyficznych przeciwciał przeciwko antygenom dawcy (DSA) we krwi obwodowej u chorych z objawami pogorszenia funkcji przeszczepionego narządu są uważane za wystarczające do rozpoznania odrzucania humoralnego. O prawdopodobnym odrzucaniu humoralnym można mówić, gdy przy wykluczeniu innych przyczyn nie obserwuje się wyżej wspomnianych złogów. Odrzucanie humoralne jest odporne na konwencjonalną immunosupresję, łącznie z glikokortykosteroidami w dużych dawkach. Skutecznym postępowaniem jest redukcja poziomu przeciwciał przy użyciu dożylniej podaży immunoglobulin (IVIg), plazmaferezy, rytuksymabu, bortezomibu, ekulizumabu. Terapię rozpoczyna się od podania IVIg i rytuksymabu. Przy braku pełnej odpowiedzi dodatkowo stosuje się plazmaferezę i/lub bortezomib/ekulizumab. Równocześnie dotychczasowe leczenie immunosupresyjne jest kontynuowane.

PRZEWLEKŁE ODRZUCANIE

Główną przyczyną śmiertelności w odległym okresie po przeszczepieniu płuc stanowi przewlekłe odrzucanie graftu. Zgodnie z nową nomenklaturą CLAD (Chronic lung allograft dysfunction) jako forma przewlekłego odrzucania może przybrać dwie postaci:

1. zespół zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS) manifestujący się klinicznie cechami obturacji w badaniu spirometrycznym i/lub charakterystycznym obrazem zajętych oskrzelików w badaniu patomorfologicznym biopsji płuca.
2. zespół restrykcji graftu płucnego – Restrictive allograft syndrome (RAS) w odróżnieniu od BOS charakteryzujący się zmianami włóknistymi głównie w płatach górnych z towarzyszącymi cechami restrykcji w badaniach czynnościowych układu oddechowego. Wyodrębnienie tego podtypu przewlekłego odrzucania ma implikacje kliniczne, gdyż RAS ma istotnie gorsze rokowanie od BOS.

Klasyfikacja CLAD:

- CLAD 0- aktualne FEV1 >80% wartości najlepszego FEV1 po transplantacji,
- CLAD 1- aktualne FEV1 >65% -80% wartości najlepszego FEV1 po transplantacji
- CLAD 2- aktualne FEV1 >50%- 65% wartości najlepszego FEV1 po transplantacji
- CLAD 3- aktualne FEV1 >35% -50% wartości najlepszego FEV1 po transplantacji
- CLAD 4- aktualne FEV1 ≤35% wartości najlepszego FEV1 po transplantacji

Do potencjalnych działań, które mogą zapobiegać wystąpieniu przewlekłego odrzucania przeszczepionych płuc należą:

- eliminowanie epizodów ostrego odrzucania
- profilaktyka przeciwko CMV
- szczepienia ochronne przeciwko grypie i pneumokokom
- redukcja czasu zimnego niedokrwienia
- leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego
- stosowanie przewlekle preparatów azytromycyny

Leczenie przewlekłego odrzucania

W leczeniu przewlekłego odrzucania nie ma jednoznacznych zaleceń. Do stosowanych terapii zaliczamy:

1. Włączenie do terapii azytromycyny, jeżeli do tej pory nie była stosowana. W przypadku tego antybiotyku z grupy makrolidów nie chodzi o działanie przeciwbakteryjne, ale o mechanizmy przeciwzapalne i immunomodulujące. Standardowo podaje się 250 mg azytromycyny przez 5 dni, a następnie 250 mg trzy razy w tygodniu.
2. Modyfikacje leczenia podtrzymującego polegające na konwersji cyklosporyny na takrolimus i/lub azatiopryny na mykofenolan mofetylu.
Skuteczność powyższych terapii jest weryfikowany przy pomocy spirometrii (poprawa parametrów wentylacyjnych).
Jeżeli wprowadzenie azytromycyny i zmiana terapii immunosupresyjnej nie przynoszą skutku można zastosować:

- pozaustrojową fotoforezę z użyciem psoralenów
- naświetlanie okolic węzłów chłonnych całego ciała
- zastosowanie antagonistów receptora leukotrienowego

Sposób leczenia zależy od preferencji ośrodka transplantacyjnego, stopnia zawansowanie dysfunkcji grafu i dotychczasowej immunosupresji podtrzymującej. Retransplantacja płuc nie jest rutynowo stosowaną metodą terapeutyczną, w każdym przypadku wymagana jest skrupulatna analiza czynników podobnie jak w procedurze kwalifikacyjnej do pierwszego przeszczepienia.

Piśmiennictwo:

- [1] Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1423.
- [2] International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. Adult Lung Transplantation Statistics. <http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry> (Accessed on October 31, 2018).
- [3] Burton CM, Andersen CB, Jensen AS, et al. The incidence of acute cellular rejection after lung transplantation: a comparative study of anti-thymocyte globulin and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:638.

- [4] Penninga L, Møller CH, Penninga EI, et al. Antibody induction therapy for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008927.
- [5] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-ninth adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073-1086.
- [6] Penninga L, Penninga EI, Møller CH, et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008817.
- [7] Valapour M, Skeans MA, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: lung. *Am J Transplant* 2015; 15 Suppl 2:1.
- [8] King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, et al. Airway, anastomotic dehiscence associated with use of, sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* 2003;75:1437-1443.
- [9] Martinu T, Pavlisko EN, Chen DF, Palmer SM. Acute allograft rejection: cellular and humoral processes. *Clin Chest Med* 2011; 32:295.
- [10] Levine SM, Transplant/Immunology Network of the American College of Chest Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest* 2004; 125:1224.
- [11] Hachem RR, Yusef RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:973.
- [12] Witt CA, Gaut JP, Yusef RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32:1034.
- [13] Chiang CY, Schneider HG, Lewvey B, et al. Tacrolimus level variability is a novel measure associated with increased acute rejection in lung transplant (LTx) recipients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:S170.
- [14] Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE, et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? *Transplantation* 2005;80:1633-1635.
- [15] De Vito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, et al. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary infection after lung transplantation? *Heart Lung* 2004; 33:372.
- [16] Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:397.
- [17] Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition: Implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol* 2002;10:101-108.
- [18] Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: The role of brain death in donor lung injury. *Transplantation* 2003;75:1928-1933.
- [19] Reynaud-Gaubert M, Viard L, Girault D, et al. Improved absorption and bioavailability of cyclosporine A from a microemulsion formulation in lung transplant recipients affected with cystic fibrosis. *Transplant Proc* 1997;29:2450-2453.
- [20] Kahan BD, Dunn J, Fitts C, et al. Reduced inter- and intrasubject variability in cyclosporine pharmacokinetics in renal transplant recipients treated with a microemulsion formulation in conjunction with fasting, low-fat meals, or high-fat meals. *Transplantation* 1995; 59:505.
- [21] Capone D, Tarantino G, Gentile A, et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:121-124.
- [22] Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: Impact and clinical management. *Transpl Int* 2000;13:313-326.
- [23] Burdmann EA, Andoh TF, Yu L, Bennett WM. Cyclosporine nephrotoxicity.
- [24] Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:377-380.
- [25] Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48:419.
- [26] Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63:1247.
- [30] Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:797-804.
- [31] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-ninth adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1073-1086.
- [32] Pollock-Barziv SM, Finkelstein Y, Manhiot C, et al. Variability in tacrolimus blood levels increases the risk of late rejection and graft loss after solid organ transplantation in older children. *Pediatr Transplant* 2010;14:968-975.

- [33] Shemesh E, Fine RN. Is calculating the standard deviation of tacrolimus blood levels the new gold standard for evaluating non-adherence to medications in transplant recipients? *Pediatr Transplant* 2010;14:940-943.
- [34] Venkat VL, Nick TG, Wang Y, Bucuvalas JC. An objective measure to identify pediatric liver transplant recipients at risk for late allograft rejection related to non-adherence. *Pediatr Transplant* 2008;12:67-72.
- [35] Nguyen CM, Mendes MA, Ma JD. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotyping to predict myelosuppression risk. *PLoS Curr* 2011;3:RRN1236.
- [36] Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006;354:141-150.
- [37] Verleden GM, Dupont LJ. Inhaled cyclosporine in lung transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:1752-1753; author reply 1752-1753.
- [38] Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001;71:1772-1776.
- [39] Bhorade S, Ahya VN, Baz MA, et al. Comparison of sirolimus with azathioprine in a tacrolimus-based immunosuppressive regimen in lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:379-387.
- [40] Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, et al. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: An international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006;6:169-177.
- [41] Hunt J, Lerman M, Magee MJ, et al. Improvement of renal dysfunction by conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1863-1867.
- [42] Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: A systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006;82:1153-1162.
- [43] McWilliams TJ, Lewvey BJ, Russell PA, et al. Interstitial pneumonitis associated with sirolimus: A dilemma for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:210-213.
- [44] Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711.
- [45] Shitrit D, Bendayan D, Sulkes J, et al. Successful steroid withdrawal in lung transplant recipients: result of a pilot study. *Respir Med* 2005; 99:596.
- [46] Borro JM, Solé A, De la Torre M, et al. Steroid withdrawal in lung transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37:3991.
- [47] Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, et al. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:127.
- [48] Federica M, Nadia S, Monica M, et al. Clinical and immunological evaluation of 12-month azithromycin therapy in chronic lung allograft rejection. *Clin Transplant* 2011; 25:E381.
- [49] Baskaran G, Tiriveedhi V, Ramachandran S, et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:950.
- [50] Borro JM, De la Torre M, Miguelez C, et al. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3996-8.
- [51] Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, et al. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation. *Chest* 1999;116:127-33.
- [52] Hachem RR, Chakinala MM, Yusef RD, et al. A comparison of basiliximab and anti-thymocyte globulin as induction agents after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1320-26
- [53] Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, et al. Rabbit antithymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:547-53
- [54] Clinckart F, Bulpa P, Jamart J, et al. Basiliximab as an alternative to antithymocyte globulin for early immunosuppression in lung transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:607-9
- [55] Wojarski J, Żegleń S, Ochman M, Karolak W. Early Sirolimus-Based Immunosuppression is Safe for Lung Transplantation Patients: Retrospective, Single Arm, Exploratory Study. *Ann Transplant*. 2018 Aug 23;23:598-607

9. Leczenie immunosupresyjne stosowane w unaczynionych alloprzeszczepach złożonych (VCA) – schematy stosowane po przeszczepieniu kończyny górnej i twarzy

Dorota Kamińska¹, Adam Chełmoński², Maria Boratyńska³

¹Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu ²Oddział Chirurgii Ogólnej Szpitala im. Św. Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy

³Wydział Przyrodniczo-Techniczny Karkonoskiej Państwowej Szkoły Wyższej w Jeleniej Górze

Wstęp

Unaczynione alloprzeszczepy złożone (*vascularised composite allotransplantation* – VCA, poprzednio stosowana nazwa: przeszczepy wielotkankowe – *composite tissue allografts* - CTA) stopniowo stają się uznaną metodą leczenia w chirurgii rekonstrukcyjnej i transplantacyjnej. Od 1962r., kiedy to Ronald Malt przeprowadził pierwszą na świecie udaną replantację kończyny górnej (Massachusetts General Hospital, USA) rozwój technik mikrochirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego doprowadził do przeprowadzenia pierwszego udanego przeszczepu kończyny górnej 23 września 1998r. (Jean Michel Dubernard, Lyon, Francja). Do tej pory wykonano ponad 250 procedur przeszczepów wielotkankowych obejmujących - kończynę górną, twarz i skalp, powłoki jamy brzusznej (na ogół w połączeniu z przeszczepieniem jelit i narządów jamy brzusznej), krtań, tchawicę i tkanki szyi, język, unaczynione przeszczepy kości i stawów, macicę i penis z workiem mosznowym. W Polsce prowadzone są trzy programy przeszczepiania VCA: kończyn górnych (Trzebnica, Wrocław) oraz twarzy i narządów szyi (Gliwice).

Przeszczepy wielotkankowe w przeważającej większości nie ratują życia pacjenta, stąd szczególny nacisk położony jest na uniknięcie długotrwałych skutków ubocznych leczenia immunosupresyjnego. Po początkowym okresie sceptycyzmu, publikowane wieloletnie dobre wyniki funkcji przeszczepionych narządów (szczególnie kończyn górnych i twarzy) zmieniły podejście lekarzy do stosowania tej metody leczenia. Obecnie przeżycie przeszczepów kończyn górnych po 12 i 60 miesiącach wynosi odpowiednio 90.4% i 86.6%.

Poza wyzwaniem natury chirurgicznej leczenie biorcy przeszczepu wielotkankowego wymaga opanowania reakcji odrzuceniowej. Ze względu na niemal całkowity brak badań klinicznych dotyczących immunosupresji zastosowanie zasad *evidence based medicine* w przypadku biorców VCA jest praktycznie niemożliwe. Pomimo pewnego odwzorowania schematów leczenia immunosupresyjnego odnoszących się do przeszczepów narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej praktycznie każdy ośrodek prowadzący program przeszczepów wielotkankowych stosuje autorski schemat terapii.

Leczenie immunosupresyjne powinno być oparte na równowadze pomiędzy utrzymaniem funkcji przeszczepionego narządu a minimalizacją objawów ubocznych wynikającymi zarówno z ogólnego zahamowania funkcji układu immunologicznego (wzrost podatności na infekcje i nowotworzenie), jak i specyficznego dla poszczególnych leków (np. nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny, diabetogenne działanie kortykosteroidów i takrolimusu, zaburzenia metaboliczne, choroby układu krążenia).

Przeszczep kończyny górnej zawiera tkanki o różnej immunogenności (skóra, mięśnie, kości, chrząstki, nerwy, naczynia, szpik kostny), z których skóra jest uznawana za tkankę o największym potencjale wzbudzenia reakcji odrzuceniowej. Ciągła obecność żywych komórek szpiku kostnego dawcy obecnych w przeszczepie może wywierać modulujący wpływ na odrzucanie. Jednakże ze względu na występowanie i ciągłe odnawianie komórek prezentujących antygeny dawcy w skórze przeszczepionej kończyny, mechanizm bezpośredniej prezentacji antygenów zgodności tkankowej dawcy nie zanika po kilku miesiącach od przeszczepienia (jak to ma miejsce w przeszczepianych narządach wewnętrznych). Z tego powodu liczne epizody ostrego odrzucania w VCA występują z nieznacznie tylko malejącą z czasem częstością u ponad 87% biorców. Utrzymanie takiego przeszczepu wymaga stałej, silnej immunosupresji i dlatego szerokie zastosowanie transplantacji VCA będzie możliwe po wprowadzeniu do praktyki klinicznej minimalizacji immunosupresji lub też programów pozwalających na uzyskanie tolerancji.

Unikatową cechą złożonych przeszczepów unaczynionych jest ich zewnętrzna lokalizacja. Stąd możliwe jest zastosowanie miejscowej immunosupresji jako wspomagające leczenia w profilaktyce i leczeniu odrzucania.

Przedtransplantacyjny dobór dawcy i biorcy odbywa się na podobnych zasadach jak przy przeszczepach narządów wewnętrznych. Warunkiem niezbędnym jest zgodność grup krwi i ujemny wynik próby krzyżowej. Oznaczane są także antygeny HLA, chociaż obecnie nie służą dobraniu dawca-biorca. Istotne jest również dopasowanie pod względem wielkości i wyglądu przeszczepianej części ciała. Niezbędna jest też redukcja do minimum czasu zimnego niedokrwienia (dla przeszczepionej kończyny optymalnie poniżej 8 godzin). W czasie oczekiwania na przeszczep oznaczane jest PRA (panel reactive antibodies), ponieważ chorzy mogą być wysokouczuleni z powodu przetaczenia dużej ilości krwi w okresie urazu, w którym stracili kończynę lub rozległych oparzeń.

Protokoły immunosupresji stosowane w przeszczepianiu kończyny górnej i twarzy:

Indukcja immunosupresji:

Pomimo, iż biorcy VCA na ogół należą do grupy niskiego ryzyka immunologicznego większość ośrodków na świecie stosuje leczenie indukcyjne. W przeszczepach kończyn górnych z przeciwciał deplecyjnych w przeważającym odsetku (60% biorców) stosowana jest królicza immunoglobulina przeciw ludzkim tymocytom (tymoglobulina, ATG), rzadziej alemtuzumab (23%). Spośród przeciwciał niedeplecyjnych stosowany jest bazyliksymab (23%). Jeden ośrodek w Chinach zastosował cyklofosfamid u dwóch biorców z niekorzystnym efektem w postaci braku wygojenia rany pooperacyjnej i powikłań infekcyjnych. Nie zaobserwowano znaczących różnic w przeżyciu biorców, przeżyciu przeszczepu czy występowaniu epizodów ostrego odrzucania w zależności od stosowanego leczenia indukcyjnego.

Tymoglobulina jest stosowana w dawce 1 mg/kg m.c. na dobę przez 10 dni lub 1,25 mg/kg m.c. na dobę przez 7 dni po po transplantacji, bazyliksymab 2 x 20 mg (przed przeszczepieniem i między 3 a 5 dobą po transplantacji), alemtuzumab jest podawany jednorazowo w dawce 30 mg 2 godziny przed transplantacją.

W przeszczepach twarzy stosowane są podobne schematy leczenia indukcyjnego, z przewagą zastosowania tymoglobuliny. Rzadziej stosowano bazyliksymab, alemtuzumab oraz epizodycznie rituksymab. Większość chorych prezentowała niskie ryzyko immunologiczne, z wyjątkiem ofiar rozległych oparzeń. Opisywano przeszczepienie twarzy u biorcy z PRA 98% i dodatnią próbą krzyżową, jednakże epizody ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał wymagały zastosowania łącznie zabiegów plazmaferezy z

podaniem ekulizumabu, bortezomibu i alemtuzumabu. Niedawno wykonano skuteczne przeszczepienie obu kończyn górnych u wysokoimmunizowanej biorczynie, u której poza indukcją tymoglobuliną w przewlekłej immunosupresji zastosowano jednocześnie takrolimus, sirolimus, mykofenolan mofetilu i prednizon.

Leczenie podtrzymujące:

Podstawowy program leczenia podtrzymującego w przeszczepach kończyny górnej obejmuje takrolimus, mykofenolan mofetylu (MMF) i prednizon.

Takrolimus po związaniu się z FKBP-52 i Hsp90 poprzez drogi sygnałowe PI3K/Akt i Ras/ERK powoduje aktywację czynnika wzrostu GAP-43 (growth associated protein) i przyspiesza regenerację aksonów, a tym samym reinerwację przeszczepionego narządu.

Mykofenolan mofetilu (91% biorców) stosuje się w dawce 2000 mg/dobę, u niektórych chorych z redukcją do 1000 mg na dobę w okresie przewlekłym.

Takrolimus (stosowany u 95% biorców) stosuje się początkowo w dawce 0,1 mg/kg/m.c² razy na dobę, docelowe stężenia w krwi wynoszą: w początkowym okresie 10-20ng/ml, następnie 8-10 ng/ml. Większość badaczy jest zgodna, że stężenie takrolimusu poniżej 7 ng/ml znacznie zwiększa ryzyko ostrego odrzucania u biorców VCA. W przypadku stosowania protokołu z indukcją alemtuzumabem z następową infuzją niemodyfikowanych komórek szpiku kostnego dawcy docelowe stężenia takrolimusu wynosiło 3-5 ng/ml.

Metylprednizolon podawany jest okołozabiegowo w dawce od 100 do 500 mg, następnie w pierwszej dobie 100-250 mg, w drugiej i trzeciej dobie 1-3 mg/kg m.c. na dobę, ze stopniową redukcją do około 10 mg po 90 dniach od przeszczepienia.

U części pacjentów (13%) stosowano protokoły z odstawieniem kortykosteroidów w różnym czasie po transplantacji, ale programy te nie kontrolowały dobrze alloreaktywności i często zmuszały do przywrócenia leczenia steroidami. W ośrodku w Louisville u 4 chorych w indukcji stosowano alemtuzumab, a w leczeniu podtrzymującym takrolimus i MMF. Epizody ostrego odrzucania skóry wystąpiły u 3 chorych i były łatwe w leczeniu, natomiast u wszystkich 4 chorych rozwinęły się zmiany w naczyniach o typie hiperplazji błony wewnętrznej. Przywrócenie steroidów nie zahamowało progresji zmian. U jednego chorego wykonano reamputację 9 miesięcy po transplantacji z powodu ciężkiego niedokrwienia kończyny.

U niewielkiego odsetka biorców przeprowadzono konwersję z takrolimusu (lub rzadziej MMF) do inhibitorów mTOR (sirolimusu lub ewerolimusu) głównie z powodu nefro- lub neurotoksyczności, stwierdzonego nowotworu, powikłań metabolicznych oraz przewlekłej waskulopatii przeszczepu.

W przeszczepach twarzy u wszystkich biorców stosowany jest takrolimus z docelowym stężeniem w krwi 12-15 ng/ml w bezpośrednio po transplantacji i 7-10 ng/ml w późniejszym okresie. Mykofenolan mofetylu (96% biorców) podawany w dawce 2000g/d (docelowa wartość pola pod krzywą 40–60 ng/ml)z późniejszą redukcją do 1000 mg/d. Metylprednizolon stosuje się zwykle w dawce 10 mg/kg m.c. okołozabiegowo (od 70 do 2000 mg), w dniach 1 i 2 – 5 mg/kg m.c., w dniach 3 i 4 – 3 mg/kg m.c., 60 mg/d do 7 doby z powolną redukcją do (5-20 mg prednizonu) po 90 dniach od zabiegu.

Zabiegi fotoferezy pozautrojowej (extracorporeal photopheresis - ECP) były stosowane u kilku chorych, jako pomocnicza terapia immunomodulacyjna dwa razy w tygodniu w ciągu pierwszego miesiąca, a następnie raz w miesiącu do końca 3 miesiąca po zabiegu. Doświadczenia własne autorów wskazują na wysoką skuteczność zabiegów fotoferezy w leczeniu zarówno wczesnych epizodów ostrego odrzucania, jak i ostrego odrzucania oraz waskulopatii będącej wyrazem przewlekłego odrzucania nawet po wielu latach po zabiegu.

Średnie dawki leków immunosupresyjnych stosowanych u biorców VCA w odległym okresie po transplantacji nie różnią się istotnie od dawek stosowanych u biorców przeszczepu nerki. Jednakże istotnie wyższe dawki mykofenolanu są stosowane w ciągu pierwszego roku po transplantacji, a docelowe stężenia takrolimusu (> 7 ng/ml) są wyższe niż w przypadku innych narządów unaczynionych.

Miejscowe preparaty immunosupresyjne

Miejscowe zastosowanie klobetazolu (w stężeniu 0,05%) i takrolimusu (w stężeniu 0,1%) jest powszechnie uznawaną terapią wspomagającą w leczeniu epizodów ostrego odrzucania. Wymagają one stosowania 2 x dziennie co wymaga dobrej współpracy pacjenta. Obecnie prowadzone są wstępne badania nad zastosowaniem iniekcji hydrożelowych z wysoko stężonym takrolimusem oraz maści z mykofenolanem, nanocząsteczek pokrytych przeciwciałami anti-CD3 MECA-79, implantów podskórnych z sirolimusem.

Programy z minimalizacją immunosupresji

W wielu ośrodkach prowadzone są prace doświadczalne i badania kliniczne mające na celu opracowanie mniej toksycznych programów leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu kończyny. Najbardziej zaawansowane są schematy z użyciem infuzji komórek szpiku dawcy lub z zastosowaniem belataceptu.

Tak zwany protokół Starzla („Pittsburgh protocol” /”Starzl protocol”) docelowo przewiduje zastosowanie monoterapii takrolimusem w leczeniu podtrzymującym (NCT01459107; docelowo 30 biorców VCA). Przed transplantacją podawana jest jedna dawka metyloprednizolonu (250 mg) oraz alemtuzumab 30 mg, a następnie takrolimus w monoterapii dawkuje się tak, aby poziom leku w pierwszym miesiącu utrzymywał się między 10 a 15 ng/ml, a w kolejnych miesiącach 8-10 ng/ml i 3-7 ng/ml. W 10-14 dobie wykonywany jest wlew niemodyfikowanych komórek szpiku kostnego dawcy (5–10 × 1000000000/kg masy ciała, zawierający m.in.: CD3,CD34 i komórki mezenchymalne). Infuzja tych komórek miała spowodować wyczerpanie i usunięcie klonów limfocytów biorcy skierowanych przeciw dawcy powodując rozwój tolerancji na antygeny dawcy. Jednak ten sposób leczenia nie indukował stałego chimeryzmu i nie zapobiegł epizodom ostrego odrzucania. U wszystkich biorców występowały epizody ostrego odrzucania, w większości opanowywane wlewami metyloprednizolonu oraz miejscowym stosowaniem maści z takrolimusem i /lub kortykosteroidami. W biopsji skóry obserwowano niewielkie okołonaczyniowe nacieki komórkowe. U części chorych we krwi pojawiły się DSA, a u jednego chorego łagodne zwężenie światła naczyń (waskulopatia). U większości chorych wystąpiły przejściowo objawy uboczne leczenia takrolimusem (cukrzyca, hiperurikemia, upośledzenie czynności nerek).

Belatacept selektywnie hamuje aktywację limfocytów T poprzez blokadę kostymulacji. Belatacept zastosowano u 4 biorców kończyny górnej w 4 miesiącu oraz 6,9 i 13 roku po transplantacji (NCT02310867). Podawano go jako dodatek do niskich dawek takrolimusu we wlewie 5 mg/kg/2 tygodnie, po 2 miesiącach co 4 tygodnie. U dwóch biorców w tym czasie zredukowano immunosupresję do monoterapii takrolimusem w niskich dawkach, natomiast u jednego biorcy zastosowano takrolimus z sirolimusem. U jednego biorcy po konwersji doszło do rozwoju ciężkiej waskulopatii przeszczepu z koniecznością jego usunięcia. Badanie jest kontynuowane.

Kolejne badanie kliniczne ma na celu wykorzystanie immunomodulacyjnego potencjału niskich dawek IL-2 na zwiększenie populacji limfocytów T regulatorowych

biorców kończyny (NCT03241719). Niskie dawki rekombinowanej IL-2 są podawane przez 8 tygodni wraz z podtrzymującą monoterapią takrolimusem.

Przeszczepienie kończyny po przeszczepieniu narządowym

Leczenie immunosupresyjne stosowane u biorców przeszczepów narządowych (głównie wielonarządowych przeszczepień w obrębie jamy brzusznej oraz nerek) poddanych następnie przeszczepowi VCA nie różni się istotnie od standardowych schematów stosowanych po przeszczepieniu kończyn.

Do 2021 roku opublikowano dane dotyczące przeprowadzenia 39 VCA u 37 biorców innych narządów. Nie stwierdzono wzrostu liczby epizodów odrzucenia narządów mięsaszowych, zwiększenia częstości powikłań, takich jak poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna (PTLD) lub choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Nie stwierdzono również wyższej częstości występowania swoistych przeciwciał przeciw HLA dawcy (DSA) *de novo*. Jedno dziecko, u którego wykonano przeszczepienie obu kończyn po uprzednim przeszczepieniu nerki wymagało trwałego zwiększenia wyjściowej immunosupresji z powodu licznych epizodów ostrego odrzucania.

Leczenie epizodów ostrego odrzucania

Epizody ostrego odrzucania są wielokrotnie częstsze u biorców VCA (ponad 87% u biorców kończyny górnej, 73% u biorców twarzy w ciągu pierwszego roku) niż u biorców narządów wewnętrznych. Dodatkowo ich częstość tylko nieznacznie maleje wraz z czasem po transplantacji. U ponad 50% chorych epizody ostrego odrzucania nawracają.

Epizody ostrego odrzucania mogą być wywołane nie tylko przez niedostateczną immunosupresję ale także przez infekcje wirusowe, urazy mechaniczne czy bodźce termiczne. Opisano ostre odrzucanie skóry po drażnieniu przez uprząż sportową, po kontakcie z choinką bożonarodzeniową czy po przemarznieniu w trakcie uprawiania sportów zimowych. Ze względu na występowanie i ciągłe odnawianie komórek prezentujących antygen dawcy, w skórze przeszczepionej kończyny bezpośrednia prezentacja antygenów nie zanika po kilku miesiącach od przeszczepienia, stąd liczne epizody ostrego odrzucania (w większości mediowanego przez limfocyty T) mogą wystąpić w każdym okresie po przeszczepieniu. Opisano również odrzucanie zależne od przeciwciał, zarówno krótko po przeszczepieniu jak i w postaci przewlekłej waskulopatii.

Kliniczne objawy ostrego komórkowego odrzucania skóry charakteryzują się ogniskowymi lub rozsianymi zmianami grudkowo-plamistymi, rumieniem, obrzękiem, a w ciężkiej postaci złuszczeniem naskórka, owrzodzeniami i martwicą. Zmiany mogą także objąć skórę dłoni, łożysko paznokci, błony śluzowe. Możliwe jest wystąpienie odrzucania bez wizualnych zmian w skórze. Przy braku immunologicznych markerów specyficznych dla odrzucania przeszczepionej kończyny biopsja głęboka pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce zarówno typowych jak i nietypowych form odrzucania. Histopatologicznie ostre odrzucanie charakteryzuje się naciekiem komórkowym złożonym głównie z komórek CD3, CD8, CD4, CD68 i w mniejszym odsetku CD20. Zgodnie z klasyfikacją Banff 2007 jest określane w pięciostopniowej skali (Tabela 1).

Tab. 1. Klasyfikacja Banff 2007 dla odrzucania złożonych przeszczepów wielotkankowych zawierających skórę.

Stopień 0 brak odrzucania	Brak lub nikłe nacieki zapalne
Stopień I łagodne ostre odrzucanie	Łagodny naciek okołonaczyniowy bez zajęcia naskórka
Stopień II umiarkowane ostre odrzucanie	Łagodny do intensywnego naciek okołonaczyniowy z lub bez zajęcia naskórka i przydatków (w postaci spongiozy- obrzęku międzykomórkowego lub exocytozy - obecności komórek zapalnych w obrębie naskórka). Bez dyskeratozy i apoptozynaskórka.
Stopień III ciężkie ostre odrzucanie	Intensywne zapalenie i nacieki zapalne w naskórku z apoptozą, dyskeratozą i/lub keratynolizą komórek naskórka
Stopień IV Martwicze ostre odrzucanie	Martwica naskórka i innych struktur skóry prowadzące do utraty naskórka

Według International Registry for Hand and Composite Tissue Allotransplantation (IRHCTT) w leczeniu ostrego odrzucania u 43,5% raportowanych chorych stosowano bolusy metyloprednizolonu, u 48,2% zwiększano doustne dawki prednizonu, u 4,2% biorców ze steroidoopornym odrzucaniem stosowano przeciwciała antylimfocytarne (tymoglobulinę, ATG), alemtuzumab (3,6%) a nawet bazyliksymab (1,8%). Równocześnie w 86% chorzy otrzymywali leczenie miejscowe w postaci maści zawierającej takrolimus lub kortykosteroidy. Często też zwiększano dawki podstawowych leków immunosupresyjnych. W przypadkach steroidoopornego ostrego odrzucania w jednym przypadku zastosowano wlew komórek mezenchymalnych oraz u pięciu biorców kończyny i trzech biorców twarzy wykonywano zabiegi fotoferezy pozaustrojowej z dobrym efektem. W jednym przypadku steroido- i ATG-opornego odrzucania podano choremu alemtuzumab, który spowodował ustąpienie zmian histologicznych w skórze.

Klasyfikacja Banff 2007 nie obejmuje zmian związanych z odrzucaniem obejmujących inne części przeszczepu poza skórą – jak głębokie naczynia, mięśnie, nerwy itd. W związku z tym każdy przypadek takiego odrzucania nosi miano nietypowego (nieskalsyfikowanego) odrzucania. Część z tych nieklasyfikowanych epizodów odrzucania może występować bez widocznych zmian skórnych.

Oprócz odrzucania komórkowego, obserwowano odrzucanie humoralne z dominującą rolą alloprzeciwciał. Opisano przypadek pacjenta, u którego 9 lat po przeszczepieniu obu rąk wystąpił ich obrzęk z zaburzeniem funkcji, ale bez zmian skórnych. W biopsji skóry stwierdzano agregaty limfocytów B oraz złogi C4d (choć w skórze nie są one specyficzne dla odrzucania mediowanego przez przeciwciała, dodatkowo barwienie w kierunku złogów C4d wykrywa się także przy braku zmian immunologicznych w zdrowej skórze), a w surowicy przeciwciała anty-HLA swoiste dla dawcy (DSA- donor specific antibodies). Odrzucanie było odporne na standardowe leczenie. Pełną remisję zmian histologicznych oraz eliminację DSA uzyskano po leczeniu przeciwciałem anti-CD20 (rituksymab). Odrzucanie zależne od przeciwciał częściej występowało u wysokocuczulonych pacjentów po przeszczepieniu twarzy. W leczeniu tych chorych stosowano plazmaferezy, dożylny wlewy immunoglobulin, ekulizumab.

Ostre odrzucanie nie było przyczyną utraty przeszczepionej kończyny u pacjentów zażywających leki immunosupresyjne. Natomiast, u chorych, którzy przestali przyjmować

leki, ostre odrzucanie doprowadziło do utraty funkcji i reamputacji kończyny. Takie powikłanie wystąpiło u pierwszego pacjenta przeszczepionego we Francji, w 1998 r. oraz u siedmiu z dwunastu chorych przeszczepionych w Chinach. Opisywano utratę przeszczepu u biorcy twarzy, u którego zmniejszono immunosupresję z powodu wystąpienia powikłań infekcyjnych i nowotworowych.

Przewlekłe odrzucanie

Przewlekłe odrzucanie VCA jest w większości przypadków wynikiem brakiem przestrzegania przez pacjenta reżimu leczenia immunosupresyjnego i nawracającego ostrego odrzucania. Diagnoza przewlekłego odrzucania nie została ujęta w klasyfikacji Banff 2007. Do przewlekłego odrzucania można zakwalifikować zmiany w naczyniach kończyn, przypominające waskulopatię obserwowaną po transplantacji serca i nerek. Proliferację błony wewnętrznej tętnic i tętniczek z naciekiem komórkowym, okołonaczyniowe zwłóknienie, obserwowano, w różnym okresie czasu po transplantacji, u pięciu z sześciu chorych przeszczepionych w Louisville. U jednego z nich progresywne zwężenie, a w końcu zamknięcie światła naczyń spowodowało konieczność reamputacji kończyny. Progresywną waskulopatię, która także zakończyła się amputacją, obserwowano u pacjentów 36 miesięcy po allotransplantacji kolana. Możliwe są także inne manifestacje przewlekłego odrzucania VCA, jak atrofia mięśni i postępujące włóknienie skóry zaburzające funkcję kończyny. Regularnie powtarzane obrazowanie naczyń przy użyciu techniki UBM (ultrasound biomicroscopy) pozwala na wczesne wykrycie hiperplazji błony wewnętrznej w celu intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego. U dwóch biorców twarzy opisano przewlekłe odrzucanie i w leczeniu stosowano plazmaferezy, bortezomid i dożylny wlewy immunoglobulin.

Protokoły immunosupresji stosowane w Polsce u biorców unaczynionych przeszczepów złożonych:

Przeszczepianie kończyny górnej w Polsce:

Protokół leczenia immunosupresyjnego zastosowanego u wszystkich biorców przeszczepu kończyny górnej w Polsce (Trzebnica, Wrocław) przedstawiono w Tab. 2.

Tabela 2. Protokół leczenia immunosupresyjnego stosowanego u biorców przeszczepu kończyny górnej w Polsce.

Dzień po zabiegu	Bazyllksymab (i.v., dawka)	Kortykosteroidy (dawka)		Takrolimus (p.o., dawka)	Takrolimus poziom Co (ng/ml)	Mykofenolan mofetilu (p.o., dawka)
		Metylprednizolon (i.v.)	Prednizon (p.o.)			
przed zabiegiem	20 mg	500 mg		0,1 mg/kg m.c		1500 mg
1		250 mg		0,1 mg/kg m.c. co 12 godzin		1500 mg co 12 godzin
2-3		125 mg		0,1 mg/kg m.c. co 12 godzin		1500 mg co 12 godzin
4	20 mg	40 mg		wg. poziomu leku	15 ng/m	1500 mg co 12 godzin

5-14			20 mg	wg. poziomu leku	15 ng/m	1500 mg co 12 godzin
15-29			15 mg	wg. poziomu leku	10-15 ng/ml	1000 mg co 12 godzin
30-178			5-10 mg	wg. poziomu leku	10-15 ng/ml	1000 mg co 12 godzin
180-360			5 mg	wg. poziomu leku	8-10 ng/ml	1000 mg co 12 godzin
>360			5 mg	wg. poziomu leku	6-8 ng/ml	500-1000 mg co 12 godzin

Biorcami alloprzeszczepu kończyny w Polsce były osoby młode (w wieku 29-56 lat), które poza utratą kończyny spowodowanej urazem, nie były obciążone żadnymi chorobami. Dawcami kończyn były osoby zmarłe, które również były dawcami innych narządów. Dobór dawca-biorca odbywał się na podstawie wielkości kończyny, płci (poza dwoma przypadkami, w którym rękę kobiety przeszczepiono mężczyźnie), zgodnej grupy krwi i ujemnej przedtransplantacyjnej próby krzyżowej wykonanej metodą CDC (complement dependent cytotoxicity) z użyciem limfocytów T i limfocytów B dawcy.

Efektywność leczenia immunosupresyjnego, poza oznaczaniem poziomu takrolimusu, oceniano na podstawie wyglądu skóry (przede wszystkim rumień, obrzęk, wysypka), wykonywania biopsji protokolarnych oraz ze wskazań klinicznych. Skuteczność tego leczenia immunosupresyjnego była dobra, ale epizody ostrego odrzucania obserwowano u wszystkich biorców, w większości przypadków wielokrotnie. Tylko u dwóch pacjentów jawne klinicznie ostre odrzucanie obserwowano we wczesnym okresie po transplantacji. Większość epizodów ostrego odrzucania była sklasyfikowana jako łagodne lub średnie odrzucanie (Banff 2007 I/II). W leczeniu stosowano wlewy metyloprednisolonu od 250-500 mg przez 3 dni oraz miejscowym stosowaniem takrolimusu i kortykosteroidów. Dodatkowo wzmacniano podstawowe leczenie immunosupresyjne, zwiększając dawkę MMF i/lub kortykosteroidów.

U 4 biorców wystąpiło nietypowe ostre odrzucanie T-komórkowe z naciekami i martwicą naczyń w głębokich warstwach skóry. Było ono skutecznie leczone wlewami metyloprednisolonu, tymoglobuliną i w trzech przypadkach zabiegami fotoferezy. U żadnego z biorców nie stwierdzono odrzucania zależnego od przeciwciał, ani obecności DSA.

U jednego biorcy doszło do rozwoju przewlekłego odrzucania pod postacią przewlekłej waskulopatii przeszczepu, która spowodowała zmiany wsteczne w przeszczepionej kończynie. Odrzucanie to było odporne na stosowane leki immunosupresyjne, zahamowanie postępu choroby uzyskano stosując 15 zabiegów fotoferezy (cykl: 2 zabiegi w 2 kolejne dni, cykle powtarzano początkowo co 2, a później co 4 tygodnie).

U wszystkich biorców stwierdzono liczne objawy uboczne immunosupresji. We wczesnym okresie po transplantacji u wszystkich wystąpiła cukrzyca, która nadal jest obserwowana u 2 chorych (wymagając insulinoterapii w jednym przypadku). Ponadto u większości chorych utrzymuje się dyslipidemia, u 2 nadciśnienie tętnicze, a u jednego biorcy (z licznymi okresami braku współpracy) niewydolność nerek z koniecznością leczenia nerkozastępczego od 7 roku po przeszczepieniu (początkowo hemodializą, a po roku przeszczepieniem nerki).

Przeszczepianie twarzy w Polsce:

Protokół leczenia immunosupresyjnego zastosowanego u biorców przeszczepu twarzy w Polsce (Gliwice) przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Protokół leczenia immunosupresyjnego zastosowanego u biorców przeszczepu twarzy w Polsce.

Dzień po zabiegu	Tymoglobulina (i.v., dawka)	Kortykosteroidy (dawka)		Takrolimus (p.o., dawka)	Takrolimus poziom C ₀ (ng/ml)	Mykofenolan mofetilu (p.o., dawka)
		Metylprednizolon (i.v.)	Prednizon (p.o.)			
przed zabiegiem	1,25 mg /kg m.c.	10 mg /kg m.c.		0,1 mg/kg m.c.		1000 mg
1-2	1,25 mg /kg m.c.	5 mg /kg m.c.		0,1 mg/kg m.c. co 12 godzin	12-15 ng/ml	1000 mg co 12 godzin
3-4	1,25 mg /kg m.c.	3 mg /kg m.c.		0,1 mg/kg m.c. co 12 godzin	12-15 ng/ml	1000 mg co 12 godzin
5-7	1,25 mg /kg m.c.	stopniowa redukcja		wg. poziomu leku	12-15 ng/ml	1000 mg co 12 godzin
Terapia podtrzymująca			5 mg/d	wg. poziomu leku	7-10ng/m	500 mg co 12 godzin

Jeden biorca w 34 dobie po transplantacji był skutecznie leczony z powodu wystąpienia ostrego odrzucania (stopień II wg. Banff 2007) wlewami metyloprednizolonu 2 mg.kg m.c.

Dodatkowo u jednego biorcy narządów szyi zastosowano schemat z przeszczepieniem komórek macierzystych szpiku kostnego podawanych w 10 dobie po transplantacji.

Podsumowanie

Stosowane aktualnie leczenie immunosupresyjne, pomimo iż jest wzorowane na schematach stosowanych po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, nie chroni biorców złożonych przeszczepów unaczynionych przed ostrym komórkowym odrzucaniem skóry, odrzucaniem zależnym od przeciwciał, a także przed przewlekłym odrzucaniem w postaci progresywnej waskulopatii. Znaczny ładunek toksycznego leczenia immunosupresyjnego obciąża pacjentów, dla których przeszczep zwykle nie jest procedurą ratującą życie. Brak badań klinicznych, duża różnorodność stosowanych schematów postępowania, a przede wszystkim liczne niejasności w klasyfikacji zmian patologicznych w przeszczepionym narządzie utrudniają ustanowienie jednolitych standardów postępowania. Szersze stosowanie unaczynionych alotransplantacji złożonych będzie możliwe po wprowadzeniu do praktyki klinicznej programów minimalizacji immunosupresji lub indukcji stanu tolerancji immunologicznej.

Piśmiennictwo:

1. Azoury SC, Johnson FB, Levine M, et al. Successful transatlantic bilateral hand transplant in a young female highly sensitized to HLA class II antigens. *Transpl Immunol.* 2021;65:101377
2. Banasik M, Jabłocki J, Boratyńska M, et al. Humoral immunity in hand transplantation: anti-HLA and non-HLA response. *Hum Immunol.* 2014;75(8):859-62
3. Bertrand AA, Sen S, Otake LR, Lee GK. Changing attitudes toward hand allotransplantation among North American hand surgeons. *Ann Plast Surg.* 2014;72 Suppl 1:S56-60.

4. Brandacher G. Minimizing immunosuppression in hand transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:673.
5. Brandacher G, Gorantla VS, Lee WP. Hand Allograft transplantation. *Semin Plast Surg* 2010;24:11-7.
6. Boratyńska M, Obremska M, Małcki R et al. Impact of immunosuppressive treatment on the cardiovascular system in patients after hand transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46:2890-2893.
7. Cendales LC, Kanitakis J, Schneeberger S. et al. The Banff 2007 working classification of skin-containing composite tissue allograft pathology. *Am. J. Transplant* 2008;8(7):1396–1400.
8. Cendales LC, Ruch DS, Cardones AR, et al. De novo belatacept in clinical vascularized composite allotransplantation. *Am J Transplant.* 2018;18(7):1804-1809
9. Chandraker A, Arscott R, Murphy GF, et al. The management of antibody-mediated rejection in the first presensitized recipient of a full-face allotransplant. *Am J Transplant* 2014;14(6):1446–52
10. Chen B1, Xu H, Corbin DR, Ildstad ST. A clinically feasible approach to induce delayed tolerance in recipients of prior kidney or vascularized composite allotransplants. *Transplantation.* 2012;94(7):671-8
11. Diefenbeck M, Nerlich A, Schneeberger S et al: Allograft vasculopathy after allogeneic vascularized knee transplantation. *Transpl Int.* 2011;24:e1-5.
12. Dzhonova DV, Olariu R, Leckenby J, et al. Local Injections of Tacrolimus-loaded Hydrogel Reduce Systemic Immunosuppression-related Toxicity in Vascularized Composite Allotransplantation. *Transplantation* 2018;102(10):1684-1694
13. Etra JW, Raimondi G, Brandacher G. Mechanisms of rejection in vascular composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(1):28-33
14. Giannis D, Moris D, Cendales LC. Costimulation Blockade in Vascularized Composite Allotransplantation. *Front Immunol.* 2020;11:544186
15. Grahammer J, Weissenbacher A, Zelger BG et al. Benefits and limitations of belatacept in 4 hand-transplanted patients. *Am J Transplant* 2017;17(12):3228-3235
16. Grajek M, Bula D, Zeman M, Maciejewski A. Limitations and limits and of vascularized composite allotransplantations: can we reach the holy grail? *Curr Opin Organ Transplant.* 2020;25(6):609-614
17. Hivelin M, Siemionow M, Grimbert P, Lantieri L. Extracorporeal photopheresis: From solid organs to face transplantation. *Transpl Immunol* 2009;21:117–128
18. Honeyman C, Stark HL, Fries CA, et al. Vascularised composite allotransplantation in solid organ transplant recipients: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 202;74(2):316-326
19. Howsare M, Jones CM, Ramirez AM. Immunosuppression maintenance in vascularized composite allotransplantation: what is just right? *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22(5):463-469
20. Jablecki J, Kaczmarzyk L, Kaczmarzyk J, Chelmonski A. Unilateral arm transplant 28 years after amputation: fourteen-month result. *Transplant Proc.* 2011;43:3563–3565.
21. Kamińska D, Kościelska-Kasprzak K, Krajewska M, et al. Immune activation- and regulation-related patterns in stable handtransplant recipients. *Transpl Int.* 2017;30(2):144-152
22. Kanitakis J, Jullien D, Petruzzo P et al. Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft Transplantation 2003;76:688-693
23. Kaufman CL, Ouseph R, Blair B, et al. Graft vasculopathy in clinical hand transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12:1004–16.
24. Kueckelhaus M, Fischer S, Seyda M. et al.: Vascularized composite allotransplantation: current standards and novel approaches to prevent acute rejection and chronic allograft deterioration. *Transplant International* 2016;29:655-662.
25. Lellouch AG, Taveau CB, Andrews AR, et al. Local FK506 implants in non-human primates to prevent early acute rejection in vascularized composite allografts. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1070
26. Leonard DA, Kurtz JM, Cetrulo CL Jr. Achieving immune tolerance in hand and face transplantation: a realistic prospect? *Immunotherapy.* 2014;6(5):499-502.
27. MacKay BJ, Nacke E, Posner M. Hand transplantation-a review. *Bull Hospit Dis,* 2014;72(1):76-88.

28. Moris D, Cendales LC. Sensitization and Desensitization in Vascularized Composite Allotransplantation. *Front Immunol.* 2021;12:682180
29. Morelon E, Petruzzo P, Kanitakis J. Chronic rejection in vascularized composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23(5):582-591
30. Petruzzo P, Kanitakis J, Badet L, et al. Long-term follow-up in composite tissue allotransplantation: in-depth study of five (hand and face) recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:808–16.
31. Petruzzo P, Sardu C, Lanzetta M, Dubernard J-M. Report (2017) of the International Registry on Hand and Composite Tissue Allotransplantation (IRHCTT). *Curr Transplant Rep* 2017;4:294–303
32. Ravindra KV, Ildstad ST. Immunosuppressive Protocols and Immunological Challenges Related to Hand Transplantation w: Brandacher G, Lee WP Edit, *Hand Transplantation, Hand Clinics*, 2011; 27:465- 477.
33. Rifkin WJ, Manjunath AK, Kantar RS, et al. A Comparison of Immunosuppression Regimens in Hand, Face, and Kidney Transplantation. *J Surg Res.* 2021;258:17-22
34. Roth ES, Buck DG, Gorantla VS, et al. The role of imaging in patient selection, preoperative planning, and postoperative monitoring in human upper extremity allotransplantation. *J Transplant.* 2014;2014:169546.
35. Safi AF, Kauke M, Nelms L, et al. Local immunosuppression in vascularized composite allotransplantation (VCA): A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(2):327-335
36. Sosin, M., Rodriguez, E. D. The Face Transplantation Update. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2016;137(6):1841–185
37. Schneeberger S, Gorantla VS, Brandacher G, iwsp. Upper-extremity transplantation using a cell-based protocol to minimize immunosuppression. *Ann Surg.* 2013; 257(2):345-51.
38. Sicard A, Kanitakis J, Dubois V et al.: An integrated view of immune monitoring in vascularized composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016; 21:516-22.
39. Taddeo A, Tsai C, Vögelin E, Rieben R. Novel targeted drug delivery systems to minimize systemic immunosuppression in vascularized composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23(5):568-576
40. Tasigiorgos S, Kollar B, Krezdorn N, et al. Facetransplantation-current status and future developments. *Transpl Int.* 2018;31(7):677-688
41. The International Registry on Hand and Composite Tissue Transplantation. Dostępne <http://www.handregistry.com>
42. Unadkat JV, Schneeberger S, Horibe EH, et al. Composite tissue vasculopathy and degeneration following multiple episodes of acute rejection in reconstructive transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:251.
43. Weissenbacher A, Loupy A, Chandraker A, Schneeberger S: Donor-specific antibodies and antibody-mediated rejection in vascularized composite allotransplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21:510-15.
44. Yamada Y, Benichou G, Cosimi AB, Kawai T. Tolerance induction after organ transplantation, "delayed tolerance," via the mixed chimerism approach. *Planting flowers in a battle field. Chimerism.* 2012;3(1):24–28.