

Forum NEFROLOGICZNE

CZASOPISMO EDUKACYJNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGICZNEGO
POLSKIEGO TOWARZYSTWA NEFROLOGII DZIECIĘCEJ
POLSKIEGO TOWARZYSTWA PIELĘGNIAREK NEFROLOGICZNYCH



Polskie
Towarzystwo
Nefrologiczne



Postępy w transplantologii nerki i wątroby

— nowe pytania, nowe możliwości

The advances in kidney and liver transplantation:

new questions, new possibilities

Zbigniew Heleniak, Andrzej Chamienia, Alicja Dębska-Ślizień

REDAKCJA:

- Redaktor Naczelny:** prof. dr hab. n. med.
Bolesław Rutkowski
- Sekretarz Redakcji:** prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
lek. Monika Nosowicz
- Redaktorzy Działów:**
- Nefrologia kliniczna: prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski
prof. dr hab. n. med. Leszek Tylicki
- Hemodializa: prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek
dr hab. n. med. Przemysław Rutkowski
- Dializa otrzewnowa: prof. dr hab. n. med. Zofia Wańkowicz
prof. dr hab. n. med. Monika
Lichodziejewska-Niemierko
- Przeszczepianie nerek: prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień
- Pielęgniarstwo nefrologiczne: mgr piel. Beata Białobrzeska
dr n. med., mgr piel. Anna Mróz
- Redaktor prowadzący:** Izabela Siemaszko

RADA PROGRAMOWA:

- Przewodniczący:**
prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski (Gdańsk)
- Zastępca Przewodniczącego:**
prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek (Katowice)
- Członkowie:**
- prof. dr hab. n. med. Kazimierz Ciechanowski (Szczecin)
prof. dr hab. n. med. Stanisław Czekalski (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Marian Klinger (Wrocław)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Książek (Lublin)
prof. dr hab. n. med. Jacek Manitus (Bydgoszcz)
prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (Białystok)
prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki (Łódź)
prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko (Poznań)
prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (Warszawa)
prof. dr hab. n. med. Władysław Sułowicz (Kraków)
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski (Gdańsk)
prof. dr hab. n. med. Danuta Zwolińska (Wrocław)
prof. dr hab. n. med. Aleksandra Żurowska (Gdańsk)

Opinie prezentowane w artykułach nie muszą być zgodne z opiniami Redakcji.

Forum Nefrologiczne (ISSN 1899-3338) jest czasopismem wydawanym cztery razy w roku przez „Via Medica sp. z o.o.” sp.k.
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 320 94 94
faks: 58 320 94 60; e-mail: viamedica@viamedica.pl; www.viamedica.pl
Wersja elektroniczna czasopisma znajduje się na stronie: www.fn.viamedica.pl

Adres Redakcji:

Redakcja „Forum Nefrologicznego”
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel.: 58 349 25 05, faks: 58 349 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Prenumerata: W roku 2017 cena dla instytucji z Polski wynosi 190 zł za prenumeratę elektroniczną, 300 zł za prenumeratę papierową oraz 370 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla odbiorców indywidualnych z Polski, niebędących członkami Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN), cena wynosi 95 zł za prenumeratę elektroniczną, 150 zł za prenumeratę papierową oraz 185 zł za prenumeratę papierową + elektroniczną. Dla osób będących członkami PTN prenumerata elektroniczna jest bezpłatna, zaś cena za prenumeratę papierową wynosi 98 zł.
tel.: 58 320 94 94, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

Wpłaty, z czytelnym adresem, należy przesyłać na konto:

VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Bank BGŻ BNP Paribas SA, nr konta: 24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne

Reklamy: należy kontaktować się z Wydawnictwem Via Medica, Dział Sprzedaży
ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk, tel.: 58 326 78 17
e-mail: dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakikolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: <http://czasopisma.viamedica.pl/fn/about/legalNote>

**Czasopismo objęte rejestracją w Index Copernicus (59,18)
oraz Ulrich's Periodicals Directory**

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 2015 — 5 pkt

**Za prenumeratę czasopisma „Forum Nefrologiczne”
przystępuje 5 pkt. edukacyjnych***

(*na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 października 2004 r. w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów; Dz.U. nr 231, poz. 2326 z 22 października 2004 r.)

Zbigniew Heleniak, Andrzej Chamienia, Alicja Dębska-Ślizień

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Postępy w transplantologii nerki i wątroby — nowe pytania, nowe możliwości

The advances in kidney and liver transplantation: new questions, new possibilities

Obecne opracowanie zawiera skróconą wersję treści przedstawionych w artykule: Wadström J., Ericzon B.-G., Halloran P.F. Advancing Transplantation: New Questions, New Possibilities in Kidney and Liver Transplantation. *Transplantation* 2017; 101: S1–S41.

WSTĘP

Przeszczepianie narządów unaczynionych stało się jednym z wielkich osiągnięć medycyny klinicznej i pozostaje jedynym dostępnym i ratującym życie sposobem leczenia schyłkowej niewydolności narządów. Przełomowe odkrycia w zakresie procedur transplantacyjnych i opracowanie skutecznej immunosupresji pozwoliły na osiągnięcie znaczącej poprawy przeżycia pacjentów i przeszczepionych narządów. Osiągnięcia te są widoczne w przypadku wskazań do przeszczepienia wszystkich narządów, włączając w to nerki i wątroby. Utrzymanie postępu w zakresie poprawy wyników długoterminowych pozostaje jednym z kluczowych wyzwań medycyny transplantacyjnej [1, 2].

Utrzymanie czynności przeszczepu w dłuższym czasie jest złożonym zadaniem. Wiele czynników oddziałujących przed, w trakcie i po zabiegu przeszczepienia wpływa na przeżycie narządu. Dodatkowym problemem w ostatnich latach stało się wykorzystanie dawców marginalnych. Ostatnie badania w dziedzinie przeszczepiania nerek i wątroby pozwoliły na określenie czynników ryzyka wpływających na ograniczone przeżycie przeszczepionych narządów. Zostały one szczegółowo przedstawione na rycinie 1.

Osoby zajmujące się pacjentami po przeszczepieniu muszą stale oceniać możliwość poprawienia wyników leczenia, szczególnie w erze technologii cyfrowych i dużej liczby informacji. Poprawa wyników odległych jest możliwa tylko poprzez wyodrębnienie czynników ryzyka podle-

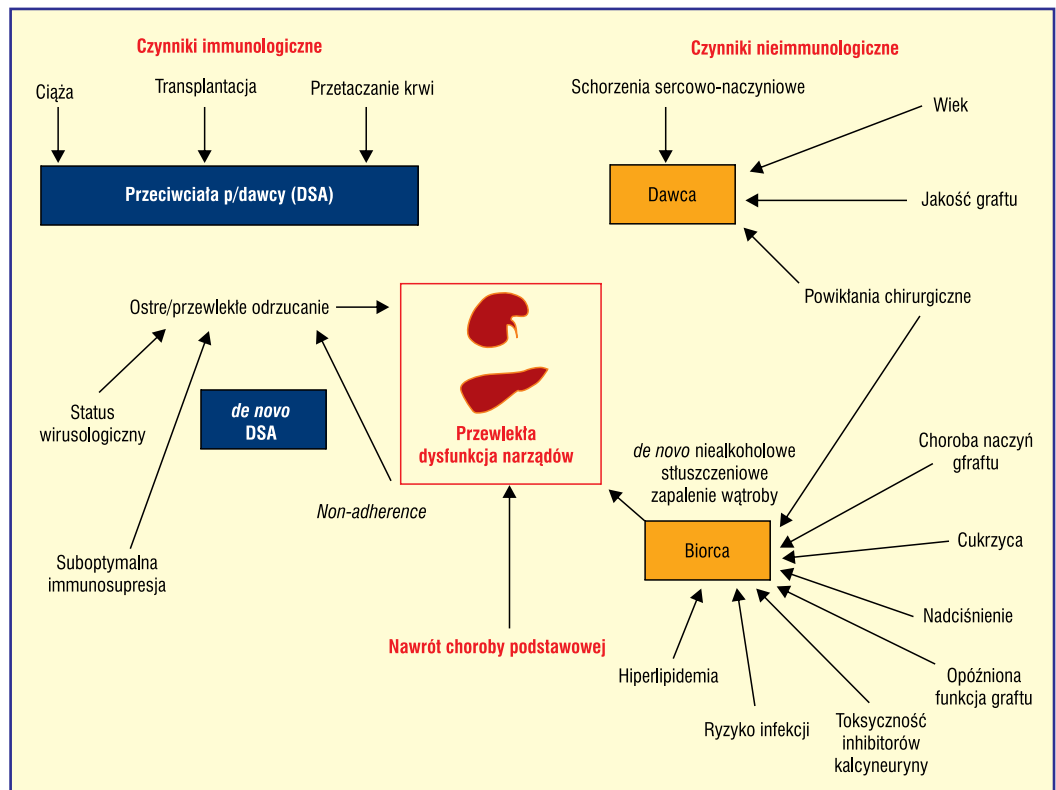
gających modyfikacjom i przeniesienie tej wiedzy na grunt praktyki klinicznej.

WSPÓŁCZESNE WYZWANIA W TRANSPLANTOLOGII NEREK I WĄTROBY

Kluczowym wyzwaniem dla przeszczepiania narządów jest zapewnienie poprawy uzyskiwanych wyników w okresie, kiedy prowadzi się mało randomizowanych badań klinicznych II i III fazy sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne. Niezbędne będzie sięgnięcie do nowych źródeł danych, aby ocenić wyniki, zdefiniować stany chorobowe oraz potwierdzić obserwowane zależności w prospektywnych badaniach obserwacyjnych, zbierających dane na poziomie indywidualnego chorego.

Przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomized controlled trial*) pozwoliło na osiągnięcie postępów w transplantologii i opracowanie standardów postępowania, które powinny być powszechnie wdrażane. Randomizowane badania kliniczne mają jednak — jako źródło danych — istotne ograniczenia, głównie z powodu selekcji kwalifikowanych do tego rodzaju badań populacji pacjentów, którzy nie odzwierciedlają w pełni grupy tych z codziennej praktyki klinicznej. Większość obserwowanych w RCT zdarzeń zachodzi w ciągu pierwszych miesięcy po przeszczepieniu, a na ich podstawie formułowane są zalecenia długookresowe. Wystarczy wspomnieć, że większość informacji z badań klinicznych ogranicza się do pierwszego roku, a ponad 90% pacjentów żyje

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych GUMed
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk,
tel.: 58 349 25 05



Rycina 1. Czynniki ryzyka wpływające niekorzystnie na przeżycie przeszczepionych nerki i wątroby

z przeszczepionym narządem dłużej niż rok. Użyte protokoły badań klinicznych także mają wpływ na użyteczność danych, na przykład stosowanie analizy opartej na zasadzie *intention to treat* (uwzględniającej pierwotnie zastosowane leczenie, a pomijającej późniejsze zmiany), ograniczony okres obserwacji, mała liczba danych na temat przeciwciał anti-HLA i rozpoznawania odrzucania związanego z przeciwciałami (AMR, *antibody mediated rejection*). Do RCT częściej włączani są chorzy przestrzegający zaleceń, co powoduje niedoszacowanie problemu braku współpracy ze strony pacjentów (stosowanie się pacjenta do zaleceń czy trudności z wykupywaniem leków).

Prowadzenie rejestrów chorych po przeszczepieniu nerek czy wątroby ma wiele zalet w porównaniu z badaniami randomizowanymi. Zawierają one informacje o większej i bardziej zróżnicowanej populacji pacjentów, a przede wszystkim odzwierciedlają profil pacjenta z codziennej praktyki, co ułatwia przygotowanie wniosków koniecznych do zaleceń klinicznych. Dane z rejestrów często są jednak niedokładne i niekompletne oraz nie uwzględniają niektórych czynników mogących wpływać na wyniki analizy. Nierzadko też używa się niejednoznacznych kategorii, na przykład „przewlekłe odrzucanie”, co wpływa na formułowanie ostatecznych wniosków. Mimo tych ograniczeń dane rejestrowe stanowią istotne źródło informacji, szczególnie w odniesieniu do takich zmiennych, jak: wiek, przeżycie biorcy i graftu, oraz pozwalają na potwierdzenie wyników uzy-

skanych w RCT. Trzeba jednak zwracać uwagę na to, że nie wszystkie obserwowane zależności mają związek przyczynowo-skutkowy.

Przykładem trudności w interpretacji danych rejestrowych jest zależność przeżycia graftu od wieku dawcy. Wiadomo, że starszy wiek dawcy i tak zwany *donor-risk index* negatywnie korelują z funkcją narządu po przeszczepieniu. Na przykład rosnący wiek dawcy i wyższy wskaźnik ryzyka skracają przeżycie przeszczepionej wątroby. Kluczowe znaczenie dla zrozumienia podstaw tej zależności ma analiza alokacji narządów. Klinicyści niechętnie przeszczepiają narządy pobrane od starszych dawców biorcom w młodym wieku i bez dodatkowych obciążeń, więc organy takie często otrzymują starsi biorcy, u których występuje wiele dodatkowych obciążeń, nie zawsze odnotowywanych w rejestrach. W przypadku przeszczepiania nerek zależność pomiędzy wiekiem biorcy i dawcy jest tak duża, że trudno jest przypisać uzyskane wyniki tylko do jednej z tych zmiennych. Może to prowadzić do przeceniania wpływu wieku dawcy i skutkować odrzuceniem wielu nadających się do transplantacji narządów. Konieczne jest zatem dokładne analizowanie wszystkich zależności i dodatkowych czynników wpływających na wyniki, tak aby próbować wyjaśnić indywidualne przyczyny niepowodzeń u rzeczywistych pacjentów [3, 4].

Niewłaściwa analiza i walidacja danych była dotychczas częstym problemem w zastosowaniu w transplantologii mikromacierzy i innych mo-

lekularnych technik dostarczających dużej liczby pomiarów w pojedynczej próbce; często krytycznie oceniano te techniki jako dostarczające jedynie „szumu informacyjnego”. Jednak ścisłe i systematyczne podejście może uczynić te metody przydatnymi narzędziami diagnostycznymi. Strategia polega na zgromadzeniu referencyjnego zestawu biopsji i odpowiadających im danych klinicznych i fenotypów pacjentów. Kolejnym krokiem jest próba przyporządkowania „klas” wyników molekularnych (uzyskanych z analizy mikromacierzy) do każdego z fenotypów „klasycznych” biopsji; w dalszej kolejności oprogramowanie komputerowe doskonali analizę mikromacierzy w odniesieniu do konwencjonalnych wyników histopatologicznych. Wyniki powinny być zweryfikowane na podstawie niezależnego zestawu biopsji. Wielokrotne powtarzanie tych procesów wzajemnego „uczenia się” pozwala na użycie testów molekularnych do weryfikacji i doprecyzowania rozpoznań biopsyjnych. Technika ta pozwoliła na przykład na odkrycie, że częstość AMR była niedoszacowana przez wymaganie obecności złożeń C4d w klasycznych barwieniach; dzięki określeniu fenotypu molekularnego AMR możliwe było stwierdzenie, że typowe zmiany molekularne są znacznie częstsze niż obecność C4d [5, 6].

Wraz ze zrozumieniem ograniczeń w rozpoznawaniu i klasyfikacji odrzucania w poprzednich okresach konieczne są krytyczna ocena i reinterpretacja wyników wcześniejszych badań klinicznych III fazy i analiz danych rejestrowych. Niedawne publikacje pokazują na przykład, że odrzucanie komórkowe w biopsjach wykonywanych „ze wskazań” nie ma wpływu na przeżycie przeszczepu, w przeciwieństwie do niszczącego wpływu AMR. Podobnie zmiany o typie *arteritis* nie mają istotnego wpływu na rokowanie, za wyjątkiem pacjentów, u których stanowią odzwierciedlenie toczącego się odrzucania komórkowego. Wnioski z wcześniejszych badań muszą być więc poddawane stałej krytycznej analizie w świetle nowych osiągnięć [7, 8].

Dodatkowym źródłem danych może być analiza „dużych danych” (*big data*) pochodzących z baz danych administracji i cyfrowych historii chorób, jednak uzyskane wnioski wymagają weryfikacji w prospektywnych badaniach na poziomie indywidualnych pacjentów.

Istnieje zatem wiele możliwości poza badaniami klinicznymi III fazy i w następnej dekadzie należy spodziewać się nowych informacji wynikających z ich wykorzystania. Badania naukowe muszą się skupiać na zrozumieniu i przewidywaniu zdarzeń u indywidualnych chorych, w powiązaniu z krytyczną oceną wniosków z wcześniejszych badań i danych z piśmiennictwa. Celem powinno być wyjaśnienie obserwowanych fenotypów i wyników klinicznych oraz zastosowanie ich do zmiany modelu opieki nad pacjentem.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że dane rejestrowe dostarczają kompleksowych informacji dotyczących zarówno losów przeszczepionego narządu, jak i pacjenta w ciągu wielu lat obserwacji. Pozwala to na zdobywanie większego doświadczenia klinicznego w opiece nad chorym po transplantacji narządu oraz na prowadzenie analiz naukowych zebranego materiału.

OPTIMALIZACJA IMMUNOSUPRESJI. CO MÓWIĄ DANE REJESTROWE? EUROPEJSKI REJESTR PRZESZCZEPIEN WĄTROBY

Obecnie, kiedy jest w toku mniej dużych randomizowanych badań klinicznych, trzeba polegać na alternatywnych źródłach zbierania i analizy danych w celu odpowiedzi na problemy kliniczne, tak aby nadal poprawiać długoterminowe wyniki przeszczepionych pacjentów. Rejestry nie tylko gromadzą stale rozrastającą się liczbę danych, ale równocześnie pozwalają na długookresowe obserwacje, znacznie przekraczające okres trwania RCT.

Europejski Rejestr Przeszczepień Wątroby (ELTR, *The European Liver Transplant Registry*) został stworzony w celu zbierania całościowej informacji od centrów transplantacyjnych zajmujących się przeszczepianiem wątroby [9]. Zbieranie danych jest prospektywne i oparte na dwuczęściowym kwestionariuszu. Pierwsza część dotyczy wskazań i daty przeszczepienia wątroby, danych o dawcy i biorcy, technice chirurgicznej i zastosowanej początkowej immunosupresji. Część druga dotyczy długookresowej obserwacji czynności graftu i chorego oraz późniejszej immunosupresji. Zbieranie danych podlega ścisłej wewnętrznej i zewnętrznej kontroli jakościowej oraz rocznemu audytowi w wybranych ośrodkach. W 2003 roku w 21 ośrodkach przeszczepowych przeprowadzono niezależny doroczny audyt i stwierdzono, że 95% danych jest kompletnych oraz że zgodność pomiędzy informacjami w rejestrze i dokumentacją szpitalną wynosi 98,5% [10]. Dane ELTR dostarczają cennych informacji o przeszczepieniach wątroby. Są to dane o wykorzystaniu narządów od marginalnych dawców oraz pozwalające opracować model oceny ryzyka określonej procedury u danego chorego [11].

Adam i wsp. [12] opublikowali ostatnio dane z ELTR i porównali długoletnie przeżycie przeszczepów wątroby u dorosłych pacjentów (transplantacje pomiędzy styczniem 2008 a grudniem 2012 roku), którzy otrzymywali immunosupresję opartą na dwóch formach takrolimusa (o natychmiastowym i długotrwałym uwalnianiu). Wykluczono pacjentów z czasem obserwacji krótszym niż miesiąc; do badania wykorzystano dane tylko z 21 ośrodków, które stosowały obydwie preparaty takrolimusa. Dane obejmowały 4367 pacjentów (n = 528 — takrolimus długodziałający, n = 3839 — takrolimus krótkodziałający). Wyniki

badania wykazały, że u pacjentów przyjmujących długodziałający preparat takrolimusa przeżycie przeszczepu powyżej 3 lat było lepsze niż w grupie z lekiem krótkodziałającym (odpowiednio 88 i 80% $p = 0,01$), co odpowiadało obniżeniu ryzyka utraty graftu o 40%. Przeżycie biorców także wykazywało podobną tendencję (odpowiednio 88 i 82% $p = 0,07$).

Innymi czynnikami gorszego rokowania w omawianej populacji okazały się: dializoterapia, wyższy status *United Network for Organ Sharing* (UNOS) oraz wskaźnik MELD (model *for end-stage liver disease*), stężenie kreatyniny ≥ 2 mg/dl, całkowity czas niedokrwienia ≥ 12 godzin, rak wątrobowo-komórkowy, zakażenie wirusem wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu C lub HIV (*human immunodeficiency virus*).

Kryteria UNOS są następujące: dawca ≥ 60 . lub w 50.–59. roku życia z przynajmniej 2 z 3 czynników ryzyka (stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl, nadciśnienie tętnicze, sercowo-naczyniowa przyczyna zgonu). Model MELD pozwala na stratyfikację ryzyka u chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby. Opiera się na danych dotyczących konieczności wykonywania dializy w ciągu ostatnich 2 tygodni, stężeniu bilirubiny, kreatyniny, sodu oraz wartości INR (*international normalized ratio*). W analizie wieloczynnikowej w cytowanej pracy wykazano najwyższy wzrost ryzyka gorszego przeżycia graftu i biorcy w przypadku populacji z HIV, stężeniem kreatyniny ≥ 2 mg/dl czy leczeniem krótkodziałającym takrolimusem. Autorzy uzyskali analogiczne wyniki, stosując analizę Kaplana-Meiera. Kontynuowana jest dalsza obserwacja chorych oraz analizowane dane pacjentów, u których zmieniono pierwotnie stosowany preparat takrolimusa po pierwszym miesiącu.

W dalszej analizie ci sami autorzy wybrali grupę pacjentów spełniających predefiniowane warunki w chwili transplantacji (*propensity score matching*); włączono 810 pacjentów w proporcji 1:2 (takrolimus długodziałający/krótkodziałający). Także w tej grupie zarówno analiza jednoczynnikowa, jak i analiza Kaplana-Meiera pokazały dłuższe przeżycie graftu i biorców leczonych preparatem o powolnym uwalnianiu. W analizie wieloczynnikowej leczenie takrolimusem o natychmiastowym uwalnianiu stanowiło istotny czynnik ryzyka gorszego przeżycia graftu i pacjenta, porównywalny jedynie z niezgodnością grup krwi w układzie ABO.

W świetle coraz lepszego rozumienia znaczenia takich czynników, jak brak przestrzegania zaleceń przez biorców (*non-adherence*), zmienności poziomów takrolimusa i niedostatecznej immunosupresji, cytowane wyżej wyniki pozwolą lepiej zrozumieć różnice pomiędzy różnymi preparatami leku immunosupresyjnego.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że wyniki przedstawionych analiz danych rejestrowych

wskazują na lepsze przeżycie graftu i biorcy w grupie chorych przyjmujących długodziałające preparaty takrolimusa; konieczne jest jednak lepsze zrozumienie odpowiedzialnych za te różnice mechanizmów oraz weryfikacja w większych grupach pacjentów.

THE COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY

Rejestr *The Collaborative Transplant Study* (CTS) został zapoczątkowany w 1982 roku i w ciągu ponad 30 lat zgromadził ogromną liczbę danych dotyczących przeszczepiania nerek, trzustki, serca, płuc i wątroby, co pomogło w ukształtowaniu współczesnej praktyki klinicznej. Za utworzeniem tego rejestru stało przekonanie, że proces gromadzenia wiedzy można przyspieszyć przez wykorzystanie doświadczenia wielu ośrodków, szczególnie w odniesieniu do złożonych zależności między różnymi czynnikami i konieczności analizy rzadkich zdarzeń [13].

Rejestr CTS jest ściśle naukowy i opiera się na dobrowolnym uczestnictwie; rocznie przybywa ponad 20 000 zestawów danych pacjentów, w większości po transplantacji nerek. Obecnie rejestr tworzy około 480 centrów transplantacyjnych z Europy, Azji, Ameryki Północnej i Południowej oraz Afryki; 292 specjalizujących się w przeszczepianiu nerek, 87 — wątroby, 101 — serca i płuc. W ostatnich 30 latach obserwowano znaczącą poprawę wyników we wszystkich dziedzinach transplantologii, co było skutkiem postępu w procedurach transplantacyjnych i leczeniu immunosupresyjnym.

Praktyka kliniczna wciąż ewoluuje wraz z napływem nowych informacji. W dziedzinie przeszczepiania nerek dane CTS w 1985 roku pokazały znaczącą poprawę wyników u chorych leczonych cyklosporyną A (CsA) w porównaniu z wcześniej stosowanym leczeniem immunosupresyjnym [14]. W kolejnych dekadach zaobserwowano, że zaprzestanie stosowania leków steroidowych po przeszczepieniu nerki powodowało poprawę przeżycia pacjenta i przeszczepu, a dodatkowo wiązało się z mniejszym ryzykiem zaostry, osteoporozy i tendencją do niższych wartości ciśnienia tętniczego [15–17]. Wcześniejsze dane z CTS pokazały zależność między wysokością podtrzymującej dawki steroidów a zgonem z przyczyn sercowo-naczyniowych lub infekcyjnych, chociaż nie wykazano związku w przypadku nowotworów [18].

W 2003 roku nastąpiła znacząca zmiana w leczeniu immunosupresyjnym — przeważająca liczba pacjentów jest obecnie leczona takrolimusem, a nie cyklosporyną. Zgodnie z wcześniejszymi publikacjami, wyniki rejestru CTS wykazały, że redukcja podtrzymującej dawki steroidów po roku od transplantacji wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych i infekcyjnych w grupie pacjentów leczonych takro-

limusem po przeszczepieniu nerki. Ponadto dane te potwierdziły wyniki innych badań wskazujące, że zminimalizowanie dawki takrolimusa 2 lata po przeszczepieniu zwiększa ryzyko utraty graftu [19]. Jednym z powodów może być to, że niedostateczna immunosupresja pozwala na zwiększoną produkcję przeciwciał DSA (*donor specific antibody*) i inicjację procesu odrzucania zależnego od przeciwciał (AMR).

Jednocześnie dane z CTS pokazują, że stopniowo, ale znacząco obniża się docelowe stężenie takrolimusa w danych gromadzonych od 2003 roku. Pozostaje zatem pytanie, czy mniejsze docelowe stężenie takrolimusa wpływa na przeżycie graftu? Analiza przeżycia graftu wykazała, że stężenie poniżej 5 ng/ml po pierwszym roku od przeszczepienia wiąże się z gorszym przeżyciem przeszczepu w ciągu kolejnych 6 lat obserwacji, co sugeruje, że taki poziom może nie zapewniać adekwatnej immunosupresji.

Ocena stężeń takrolimusa wykazuje wzrost odsetka chorych z poziomami poniżej 5 ng/ml (z 10% w 2003 do ok. 20% w 2012 roku), prawdopodobnie w związku z tendencją do minimalizacji dawek takrolimusa. W tej grupie chorych krytyczna dla utrzymania funkcji przeszczepionej nerki wydaje się dawka mykofenolanu mofetylu (MMF); małe dawki (≤ 1 g/d.) kwasu mykofenolowego wiąże się z gorszym rokowaniem przeżycia przeszczepu [20]. Nie można jednak z tych badań wyciągnąć wniosku, że zwiększenie dawki MMF w grupie chorych z niskim stężeniem takrolimusa warunkuje adekwatną immunosupresję. W rzeczywistości w grupie chorych otrzymujących duże dawki MMF, w kolejnych latach obserwowano zwiększanie stężeń takrolimusa, najprawdopodobniej ze wskazań klinicznych. To pokazuje, jak ważne jest utrzymanie stężenia takrolimusa powyżej 5 ng/ml niezależnie od dawki MMF [20].

W grupie analizowanych pacjentów z dobrą funkcją nerki po roku od przeszczepienia, większa dawka takrolimusa nie wiązała się z większym ryzykiem cukrzycy potransplantacyjnej (NO-DAT, *new onset diabetes after transplantation*) czy nefrotoksycznością manifestującą się wzrostem stężenia kreatyniny w ciągu 5 lat obserwacji w porównaniu z pacjentami przyjmującymi mniejsze dawki takrolimusa. Ponadto u chorych z upośledzoną funkcją graftu zaobserwowano korelację pomiędzy funkcją nerki po 5 latach i dużymi stężeniami takrolimusa, co wskazuje, że utrzymanie ich > 5 ng/ml poprawia funkcję przeszczepu w tej grupie.

Obecnie porównywane są wyniki pomiędzy grupami chorych leczonych krótko- i długodziałającymi preparatami takrolimusa; pozwoli to na ocenę, czy w przypadku przeszczepiania nerek widoczne będą różnice opisane dla przeszczepów wątroby.

Reasumując, rejestry CTS wskazują, że celem praktyki klinicznej powinna być redukcja

dawki lub wycofanie steroidów tam, gdzie jest to możliwe u chorych otrzymujących immunosupresję opartą na takrolimuse. Niedostateczna immunosupresja w przypadku stężeń takrolimusa < 5 ng/ml po pierwszym roku pogarsza przeżycie graftu.

„PODRÓŻ PRZESZCZEPIONEJ NERKI W CZASIE” — MODYFIKACJA CZYNNIKÓW RYZYKA

Systematyczna ocena czynników ryzyka gorszego przeżycia graftu jest niezbędna w świetle zmieniającej się w ciągu ostatnich dekad wiedzy, praktyki klinicznej i nowych wyzwań, takich jak ryzyko sercowo-naczyniowe. Wynik badania epidemiologicznego grupy naukowców hiszpańskich wykazał, że obraz późnej niewydolności graftu zmienia się w czasie wraz z postępowaniem w prowadzeniu pacjentów. Przykładem są dane z okresu pomiędzy 1990 i 1998 rokiem, kiedy zaobserwowano spadek ostrych odrzuceń, ale jednoczesny wzrost infekcji cytomegalowirusem [21]. Ryzyko to również zmienia się dla pojedynczego chorego w okresie 5 czy 10 lat obserwacji w porównaniu z pierwszym rokiem leczenia. Dodatkowo spojrzenie na czynniki ryzyka po roku od przeszczepienia i ich wpływ na wyniki długookresowe zmieniały się wraz z nowymi danymi. Dekadę czy 15 lat temu powszechnie uważano, że zmniejszenie stężenia CsA poprawia i stabilizuje funkcję nerek. Okazało się jednak, że nasilenie włóknienia w biopsjach pobranych w 4. miesiącu i po roku wiąże się z niedostateczną immunosupresją. Autorzy badań uważają też, że pacjenci leczeni takrolimusem mają lepszą funkcję przeszczepu w porównaniu z grupą leczoną cyklosporyną [22]. Co więcej, minimalizacja dawki takrolimusa lub odstawienie leku wiązało się z gorszym przeżyciem graftu [23]. Dlatego ważne jest utrzymanie leczenia na optymalnym poziomie, ponieważ zbyt małe dawki leku czy duża zmienność w jego stężeniu także wiążą się z gorszym rokowaniem co do funkcji przeszczepu [24, 25].

Kolejnym istotnym czynnikiem jest niedostosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich i ich ocena w trakcie opieki nad chorym. Piętnaście lat temu uważano, że wszyscy pacjenci przyjmują leki zgodnie z zaleceniami, a wynikało to, zwłaszcza w Europie, z zasad refundacji tej grupy leków. Natomiast pierwsze dane ze Stanów Zjednoczonych dotyczące tego problemu wskazują, że nieregularne stosowanie leków jest istotnym czynnikiem wpływającym na funkcję przeszczepu [26].

Wykazano również, że podkliniczne zapalenie we wczesnym okresie potransplantacyjnym jest czynnikiem ryzyka postępu przewlekłego włóknienia. Podobnie jednoczesne występowanie zapalenia i włóknienia w tym samym biopacie wiąże się z gorszym przeżyciem graftu, podobnie jak zapalenie wykryte w biopsjach po 1 czy

Wnioski z badań rejestrowych
Immunosupresja oparta na takrolimusicie w najlepszy sposób zapobiega odrzucaniu przeszczepionego narządu. W przypadku transplantacji wątroby najwyższy stopień ryzyka pogorszenia funkcji graftu oraz gorszego przeżycia chorego istnieje w populacji z HIV, z wyższym stężeniem kreatyniny ≥ 2 mg/dl czy w przypadku leczenia krótkodziałającym takrolimusem względem preparatu leku długodziałającego.
Po przeszczepieniu nerki wykazano zmniejszone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i infekcyjnych w grupie pacjentów leczonych takrolimusem.
Ponadto dane literaturowe pokazują, że stężenie takrolimusa nie powinno być mniejsze niż 5 ng/ml, a redukcja czy wycofanie steroidów są możliwe tylko w przypadku immunosupresji z zastosowaniem takrolimusa.

4 miesiącach [27, 28]. Wczesne zmiany zapalne korelują także z powstaniem przeciwciał przeciw dawcy *de novo* (DSA) u pacjentów niestosujących się do zaleceń [29]. Innym modyfikowalnym czynnikiem na wczesnym etapie procesu transplantacji jest uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne, które może wywołać nieodwracalne zmiany w nerce. Dodatkowo, współistnienie zapalenia i uszkodzenia reperfuzyjnego odgrywa istotną rolę w ryzyku sercowo-naczyniowym związanym z transplantacją.

Należy stanowczo zaakcentować, że czynniki te mogą być modyfikowane przez odpowiedni schemat immunosupresji (np. ewerolimus wiąże się z większym ryzykiem powstania *de novo* DSA aniżeli cyklosporyna) [30]. Natomiast podczas terapii takrolimusem ryzyko wystąpienia zmian zapalnych jest mniejsze niż w przypadku cyklosporyny [31].

W podsumowaniu należy podkreślić, że odpowiednie prowadzenie leczenia takrolimusem, mała zmienność stężenia leku w czasie i utrzymanie jego optymalnego stężenia we krwi wiążą się ze zmniejszonym odczynem zapalnym w obrębie tkanki nerkowej w okresie potransplantacyjnym, mniejszym ryzykiem powstania DSA, a w konsekwencji zmniejszeniem ryzyka ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał i stabilną funkcją przeszczepu w długoletniej obserwacji.

WCZESNE USZKODZENIE NIEDOKRWIENNE I OPÓŹNIONA FUNKCJA GRAFTU NERKI

Mimo że uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne (IRI, *ischemic reperfusion injury*) jest nieuniknione w procesie przeszczepiania i stanowi niezależny czynnik wpływający na funkcję przeszczepu, istnieją nowe metody diagnostyczne i terapeutyczne, które mogą oddziaływać na wyniki transplantacji. Należą do nich między innymi: odpowiednie postępowanie z dawcą, jego stabilność hemodynamiczna czy poprawa i zmiana sposobu przechowywania narządów.

United Network for Organ Sharing wydało uprzednio zalecenia dotyczące optymalizacji prowadzenia dawców i zapewnienia stabilności hemodynamicznej graftu. Tam, gdzie zostały one implementowane do rutynowego postępowania, ryzyka opóźnionej funkcji graftu (DGF, *delayed graft function*) zmniejszyło się o 50% [32].

Jest to szczególnie ważne w przypadku narządów od dawców o rozszerzonych kryteriach (ECD, *expanded criteria donor*), w przypadku których istnieje większe ryzyko uszkodzenia reperfuzyjnego z następowym zapaleniem czy DGF. Wpływa to istotnie na przeżycie przeszczepu i jego funkcję, co pokazują dane z *Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipients*. W przypadku dawcy o rozszerzonych kryteriach pobrania po zatrzymaniu krążenia ryzyko DGF zwiększa się o 50% w porównaniu z dawcą o standardowych kryteriach [33]. Podobnie Moers i wsp. [34] potwierdzają te dane i pokazują, że przeszczepianie narządów od ECD wiąże się z większym ryzykiem niewydolności przeszczepu po pierwszym roku od przeszczepienia, a podłączenie nerki po pobraniu do perfuzji mechanicznej redukuje ryzyko DGF i niewydolności przeszczepu po pierwszym roku o 50% niezależnie od rodzaju dawcy. W innych badaniach wykazano lepsze przeżycie przeszczepionych nerek i ich lepszą czynność po 3 i 5 latach od przeszczepienia po zastosowaniu mechanicznej perfuzji w hipotermii [35, 36].

Inni autorzy dowodzą, że istotnym czynnikiem gorszego rokowania poza DGF jest zimny czas niedokrwienia dłuższy niż 24 godziny, jednak w przypadku chorych z DGF, ale bez ostrego odrzucania, czas przeżycia graftu nie był krótszy [37].

Trwają badania nad zastosowaniem technik perfuzji normotermicznej; niektóre uzyskanie wyniki są obiecujące, szczególnie w przypadku organów pochodzących od dawców najwyższego ryzyka.

Reasumując, należy podkreślić, że uszkodzenie reperfuzyjne jest niezależnym czynnikiem wpływającym na funkcję przeszczepu, co bywa szczególnie ważne w przypadku dawców o rozszerzonych kryteriach. Szczególnym następstwem tego uszkodzenia jest DGF istotnie wpływająca na przeżycie przeszczepu i jego funkcję.

DSA A USZKODZENIE NERKI PRZESZCZEPIONEJ

Pojawianie się przeciwciał DSA jest od wielu lat wyzwaniem dla współczesnej transplantologii, ponieważ są one główną przyczyną uszkodzenia graftu po przeszczepieniu narządów unaczynionych (serce, nerka, płuca, wątroba, trzustka).

Ostre odrzucanie zależy od przeciwciał (AMR) jest też wiodącą przyczyną niewydolności przeszczepu nerki. Aby uniknąć wytwarzania *de novo* DSA, należy się skupić na poprawie stosowania się pacjentów do immunosupresji oraz zapewnić optymalne stężenia takrolimusa [38].

Postęp w zakresie technik wykrywania i monitorowania przeciwciał pozwolił na zrozumienie ich roli w rozwoju takich zdarzeń, jak ostre odrzucanie. Ostatnie badania skupiają się na ocenie znaczenia podklinicznego odrzucania i podkreślają znaczenie poprawy sposobu prowadzenia terapii pacjentów.

Loupy i wsp. [8] ocenili 1307 biorców nerek w pierwszym roku po przeszczepieniu nerki w latach 2000–2010 w Paryżu. Badani zostali podzieleni na 3 podgrupy. Pierwszą (n = 727) stanowili pacjenci bez cech odrzucania w biopsji protokolarnej, drugą (n = 132) chorzy z cechami subklinicznego odrzucania komórkowego (TCMR, *T-cell mediated rejection*), a trzecią biorcy z cechami subklinicznego AMR. Po 8 latach obserwacji stwierdzono, że subkliniczne AMR potwierdzone w pierwszym roku po transplantacji nerki było niezależnym czynnikiem prognostycznym gorszego rokowania w porównaniu z grupą bez ostrego odrzucania czy subklinicznym odrzucaniem komórkowym.

Wyniki innych badań wykazały, że zastosowanie leczenia skierowanego przeciw składowej C5 dopełniacza — ekulizumabu — u chorych z obecnością DSA spowodowało zmniejszenie wczesnego klinicznego AMR, jednak nie wpłynęło na redukcję formy subklinicznej w ciągu 2 lat obserwacji [39].

Ostatnie badania z 2 ośrodków we Francji wskazują na istotną rolę zdolności DSA do wiązania dopełniacza. U chorych, u których zauważono obecność DSA wiążących dopełniacz, stwierdzono najgorsze przeżycie greftu w ciągu 5 lat obserwacji [40]. Dodatkowa wnikliwa analiza wskazuje na wpływ rodzaju IgG na rodzaj uszkodzenia greftu. Główną rolę w odrzucaniu subklinicznym odgrywa IgG4, podczas gdy w odrzucaniu AMR jawnym klinicznie IgG3 [41].

Dodatkowym potencjalnym narzędziem diagnostycznym w ocenie ryzyka niewydolności nerki przeszczepionej może być ocena biopsji przy zastosowaniu mikroskopii molekularnej z zastosowaniem mikromacierzy, stosowana dodatkowo w łącznie z oceną kliniczną, histopatologiczną czy immunologiczną [42, 43].

Nowe dane dotyczące natury i udziału DSA w patogenezie uszkodzenia nerki przeszczepionej prowadzą do zmiany w podejściu do leczenia pacjentów po przeszczepieniu. Jedną z możliwości jest raczej zapobieganie występowaniu AMR niż jego leczenie. Aby to uzyskać, konieczny jest aktywny skrining i odpowiednia polityka alokacji narządów, w szczególności unikanie przeszczepiania nerek bior-

com z wcześniej istniejącymi DSA, potrzebą wykrywania niestosowania się do zaleceń oraz jego aktywnym leczeniem, a także zapewnienie optymalnych poziomów takrolimusa w okresie krótko- i długoczasowej obserwacji.

NIEDOSTOSOWYWANIE SIĘ DO ZALECEŃ W PRZESZCZEPIANIU NEREK

Niedostosowanie się do zaleceń lekarskich przez pacjenta to codzienny problem kliniczny i szczególnie istotny element złego rokowania w odniesieniu do funkcji nerki przeszczepionej [44–46].

Zjawisko *non-adherence* zostało zdefiniowane przez *American Society of Transplantation* (AST) w 2009 roku jako odchylenie od zasad przyjmowania leków immunosupresyjnych zgodnych z zaleceniem lekarza prowadzące do zaburzeń funkcjonowania przeszczepionego narządu [47].

Według AST na stosowanie przez chorych zaleceń lekarskich negatywnie wpływają: wiek, czynniki społeczne, wykształcenie, zatrudnienie, wywiad niestosowania się do zaleceń po poprzednich przeszczepach, uzależnienia, a także smak i wielkość tabletek oraz działania niepożądane immunosupresji [48].

Schäfer-Keller i wsp. [46] donoszą, że częstość *non-adherence* w grupie po przeszczepieniu nerki wynosi 12–39% i zależy od metod oceny. Inne dane wskazują, że zjawisko to może dotyczyć aż 47% biorców nerki, a w przypadku chorych po przeszczepieniu wątroby 49%.

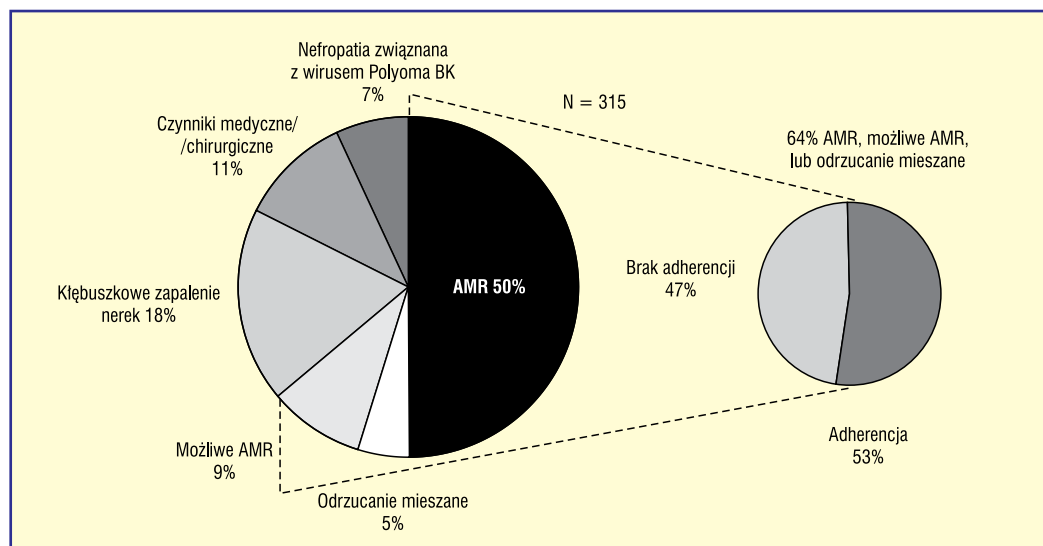
Siegel i Greenstein [49] zaproponowali podział pacjentów niestosujących się do zaleceń na 3 typy:

- 1) przypadkowy — pacjenci, którzy zapominają wziąć pojedyncze dawki leków (47%);
- 2) niewrażliwy — pacjenci uważają, że nie potrzebują przyjmowania leków (28%);
- 3) decyzyjny — chorzy świadomie decydują o nieprzyjmowaniu immunosupresji, opierając się na danych naukowych lub obserwacyjnych (25%).

Problemem jest dokładna ocena występowania niestosowania się chorego do zaleceń. Nie ma obecnie jednej skutecznej metody oceniającej to zjawisko. „Złotym standardem” mogłoby być sprawdzenie przez świadka przyjmowania leku, ale jest to niemożliwe w praktyce klinicznej. Inne metody to monitorowanie ilości leków w opakowaniu czy szczegółowy wywiad dotyczący farmakoterapii.

Wydaje się, że jedną z najbardziej wiarygodnych a zarazem najprostszych metod jest wywiad, a jego czułość wzrasta, gdy jest przeprowadzany przynajmniej przez trzech niezależnych lekarzy.

W przypadku oceny tego zjawiska przy użyciu kwestionariusza wypełnionego przez pacjenta widoczna staje się istotna różnica w ocenie.



Rycina 2. Przyczyny niewydolności nerki przeszczepionej a przestrzeganie zaleceń

W 61,6% lekarze ocenili pacjentów jako stosujących się do zaleceń, jednak sami pacjenci uważali się za słabo lub umiarkowanie wypełniających zalecenia terapeutyczne [50].

Szczegółowe analizy wykazały, że nieprzyjmowanie leków częściej dotyczyło zmian godzin ich zażywania, co jest mniej ryzykowne niż zupełne zaprzestanie leczenia.

W 2012 roku Sellarés i wsp. [44] stwierdzili, że wśród pacjentów, którzy doświadczyli niewydolności przeszczepu, u 47% występowało zjawisko niestosowania się do zaleceń lekarskich (ryc. 2).

Obecnie dostępne są nowe technologie (smartfony, systemy interaktywne), które mogą być pomocne w ocenie systematyczności leczenia. Niezależnie od tego konieczne są systematyczna ocena i podtrzymywanie edukacji pacjenta pomimo wprowadzania innowacyjnych metod w tym zakresie.

W dwóch opublikowanych analizach systematycznych piśmiennictwa dotyczącego niestosowania się chorych do zaleceń (łącznie analizowanych 37 publikacji) autorzy ocenili efekty różnych interwencji. Sama edukacja chorych przyniosła niewielkie rezultaty, jednak w połączeniu z modyfikacją polegającą na zmniejszeniu liczby przyjmowanych tabletek obserwowano silniejszy efekt. Najlepsze wyniki uzyskano, łącząc obydwie strategie. Było to także uzależnione od liczby powtórzeń edukacji pacjentów [51, 52].

Przykładem badania oceniającego to zjawisko jest *Adherence Measurement in stable Renal Transplant Patients Following Conversion from Prograf to Advagraf* (ADMIRAD). U chorych przez pierwsze trzy miesiące stosowano krótkodziałający preparat takrolimusa, a następnie u części chorych dokonywano konwersji do preparatu długodziałającego (stosunek 1:2) i prowa-

dzono monitorowanie przez kolejne 6 miesięcy. Przyjmowanie leku było oceniane przy użyciu urządzenia elektronicznego, rejestrującego liczbę tabletek oraz datę i godzinę ich przyjmowania. Po tym okresie wykazano, że pacjenci częściej zapominają przyjąć lek po południu niż rano oraz stwierdzono 10-procentową poprawę systematyczności leczenia w przypadku osób przyjmujących raz dziennie lek o zmodyfikowanym uwalnianiu [53]. Dodatkowo odczyty z urządzenia monitorującego użytego w badaniu pozwoliły na identyfikację różnych form zachowań pacjentów, na przykład tych, którzy zapominali o pojedynczych dawkach leku, przyjmujących lek z opóźnieniem w wolne dni, zapominających o wieczornej dawce leku i wreszcie tych, u których dochodziło do stopniowego w czasie odejścia od systematycznego leczenia.

Obecnie trwają kolejne badania kliniczne z wykorzystaniem różnych form zdalnego rejestrowania przyjmowania leków, a także między innymi aktywności fizycznej i masy ciała chorych po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Rezultaty badań powinny pomóc nie tylko w rozpoznawaniu braku współpracy u poszczególnych pacjentów, ale również ocenić efekty różnych form edukacji, na przykład z wykorzystaniem specjalistów różnych dziedzin, częstości powtarzania działań edukacyjnych (szkolenie chorego w tym zakresie należy rozpocząć już w momencie kwalifikacji do przeszczepienia narządu, a następnie powtarzać we wczesnym okresie po transplantacyjnym i ponownie przynajmniej po 3 i 12 miesiącach). Program edukacji powinien zawierać istotne informacje dotyczące dawkowania, działań niepożądanych, optymalnego stężenia immunosupresji i ryzyka odstawienia leku przekazane choremu w zrozumiałym sposób [54].

Dodatkowymi nowościami technologicznym do wykorzystania w przyszłości będą: analiza stę-

żeń takrolimusa w domu chorego, kwestionariusze badające zjawisko braku stosowania się do zaleceń (np. BAASIS, *Basel Assessment of Adherence with Immunosuppressive Medication Scale*) oraz różne aplikacje na smartfony i tablety.

Podsumowując, należy podkreślić, że pojawienie się przeciwciał DSA to wyzwanie dla współczesnej transplantologii narządów unaczynionych (serce, nerka, płuca, wątroba, trzustka). Aby uniknąć wytworzenia *de novo* DSA, należy dbać o regularne przyjmowanie immunosupresji oraz zapewnić optymalne stężenie takrolimusa. Poprawa wyników przeszczepiania w tej grupie wiąże się z unikaniem przeszczepiania narządów biorcom z wcześniej istniejącymi DSA, potrzebą skriningu i aktywnym leczeniem immunosupresyjnym oraz optymalnym stężeniem takrolimusa w okresie krótko- i długoczasowej obserwacji. Niezależnie od tego konieczna jest systematyczna ocena współpracy ze strony pacjentów, podtrzymywanie edukacji pacjenta oraz w miarę możliwości uproszczone schematy dawkowania leków immunosupresyjnych.

ZMIENNOŚĆ STĘŻENIA LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH W PROCESIE PRZESZCZEPIANIA NEREK

W przeszłości głównym celem leczenia chorych po przeszczepieniu nerki była redukcja częstości ostrego odrzucania, jednak obecnie najważniejsze stały się wyniki odległe. Wynik badania Symphony wykazał poprawę wyników po roku od transplantacji nerki po zastosowaniu schematu takrolimus + mykofenolan mofetilu + steroidy w porównaniu z innymi sposobami leczenia [55]. Schemat ten został potem zweryfikowany w odniesieniu do szerszej grupy chorych, co pozwoliło na potwierdzenie wyników w zakresie ryzyka odrzucania, rozwoju niewydolności przeszczepu i poprawy funkcji przeszczepionej nerki po roku obserwacji [56]. Należy jednak pamiętać, że poprawa wyników odległych zależy od modyfikacji kluczowych czynników ryzyka, z których najważniejsze jest utrzymanie optymalnej immunosupresji podtrzymującej. Należy również pamiętać, że takrolimus ma wąski przedział terapeutyczny, a małe zmiany w dawkowaniu mogą prowadzić do istotnych zaburzeń farmakodynamicznych.

Nadmierna immunosupresja wiąże się z częstszymi infekcjami, toksycnością leku i wyższym ryzykiem nowotworu. Natomiast zbyt niska immunosupresja może ułatwiać reakcje immunologiczne, takie jak ostre odrzucanie, w tym AMR, a także występowania *de novo* DSA.

Ekspozycję na leki immunosupresyjne ocenia się na podstawie „zastępczego” wskaźnika, jakim jest stężenie leku w surowicy, najczęściej mierzone przed kolejną dawką (*trough level*). Stężenia takrolimusa sprawdzane u wielu chorych w tym samym punkcie czasowym lub

u danego chorego w wielu okresach wykazują znaczną zmienność. Na zmienność pomiarów mają wpływ liczne czynniki niemodyfikowalne i modyfikowalne. Przykładem tych pierwszych są: płeć, zmienna aktywność (polimorfizm) cytochromu CYP450 i inne; są one stałe w czasie, ich efekt występuje wcześniej po przeszczepieniu, co pozwala na wdrożenie efektywnego postępowania. Drugą grupę stanowią czynniki działające w długim okresie czasu, związane w dużym stopniu ze stosowaniem się chorego do zaleceń (np. przyjmowanie leków przed lub po jedzeniu, styl życia, stosowane używki), a także praktyczne problemy związane z oznaczeniami poziomów (niedotrzymanie czasu).

Zmienność wewnątrzsobnicza stężeń takrolimusa jest zwykle oceniana na podstawie procentowego odchylenia od średniej lub obliczonego współczynnika wariancji. O ile znaczenie dużych odchylenia od zalecanych stężeń jest szeroko akceptowane, to również niewielkie wahania stężeń wydają się mieć wpływ na losy przeszczepionego narządu. Już w 2000 roku Kahan i wsp. [57] wykazali, że chorzy z dużą zmiennością stężenia cyklosporyny byli narażeni na wyższe ryzyko utraty graftu. Inni badacze wykazali podobne zależności pomiędzy zmiennością stężeń takrolimusa i ryzykiem ostrego odrzucania i utraty przeszczepu [24, 25, 58]. Vanhove i wsp. [59] donoszą natomiast, że wysoka zmienność stężenia leku wiąże się z nasileniem przewlekłych zmian histologicznych (IF/TA) w nerce przeszczepionej, nawet przed rozwinięciem klinicznie jawnej dysfunkcji graftu. Warto wspomnieć, że w grupie pacjentów leczonych takrolimusem w badaniu Symphony obserwowano około 28-procentową zmienność stężeń w czasie 12 miesięcy obserwacji, a tylko u 11% pacjentów były one na założonym poziomie terapeutycznym przez cały okres obserwacji [60]. Należy też brać pod uwagę, że wiele danych dotyczących wpływu zmienności ekspozycji na takrolimus pochodzi z retrospektywnej analizy danych historycznych, w przypadku których trudno jest rozróżnić wpływ różnych zmiennych na ostateczny wynik przeżycia przeszczepu.

Wynik wspomnianego badania ADMIRAD wskazuje na poprawę wypełniania zaleceń lekarskich o około 10% po konwersji na preparat takrolimusa o zmodyfikowanym uwalnianiu. Zmniejszone wahania w stężeniu leku po zmianie leczenia z preparatów o natychmiastowym uwalnianiu na lek długodziałający wykazano także w populacji południowej Azji i Europy [61, 62]. Można mieć nadzieję, że bardziej stałe stężenia po zastosowaniu leku o zmodyfikowanym uwalnianiu spowodują poprawę długookresowych wyników przeszczepiania, jednak wymaga to odpowiednich badań.

W pierwszej kolejności konieczna jest identyfikacja pacjentów o dużej zmienności

stężen, co pozwoli wdrożyć odpowiednie działania, obejmujące edukację, a także w wybranych przypadkach konwersję na preparat długodziałający.

Podsumowując, należy podkreślić, że schemat immunosupresji opartej na takrolimusi, mykofenolanie mofetilu i steroidach jest obecnie najczęściej stosowanym protokołem po przeszczepieniu narządu. Należy pamiętać, że takrolimus ma wąski przedział terapeutyczny, a małe zmiany w dawkowaniu mogą prowadzić do istotnych zaburzeń farmakodynamicznych i następstw w postaci toksyczności leku czy pojawienia się AMR. Jednym z działań pozwalających na zmniejszenie wahań w stężeniu leku jest zastosowanie postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu, co może prowadzić do poprawy przeżycia przeszczepu.

NIEDOSTATECZNA IMMUNOSUPRESJA A PRZESZCZEPIANIE NERKI

Wiedza o leczeniu immunosupresyjnym stale się zmienia. Dziesięć lat temu wydawało się, że głównym działaniem niepożądanym takrolimusa jest neurotoksyczność, i powszechnie przyjmowano, że należy dążyć do minimalizacji dawek, aby zmniejszyć uszkodzenie przeszczepionych nerek i poprawić przeżycie. Teraz wiadomo, że zmiany histopatologiczne przypisywane neurotoksycznemu działaniu inhibitorów kalcineuryny (CNI, *calcineurin inhibitor*) są niespecyficzne, a ich główną przyczynę stanowią procesy immunologiczne.

Dane dotyczące 5-letnich wyników po transplantacji, dostarczone przez analizę CTS wskazują na konieczność utrzymania stężeń takrolimusa > 5 ng/ml [20]. Strategie oparte na rezygnacji z CNI (w tym przypadku cyklosporyny) wiążą się z wcześniejszym i częstszym występowaniem DSA i większą częstością ostrego odrzucania (AR, *acute rejection*) w porównaniu z leczeniem opartym na CNI [30]. Także pacjenci, u których w biopsjach protokolarnych po 12 miesiącach obserwowano zmiany zapalne, mieli znacząco mniejsze stężenia takrolimusa i wyższe kreatyniny [63]. Różnice były szczególnie istotne w grupie biorców podwyższonego ryzyka. Jednocześnie cechy zapalenia w biopsji protokolarnej rzadziej występowały u biorców narządów od żywych dawców, co autorzy wiążą z większymi stężeniami takrolimusa (7–8 ng/ml) w porównaniu z grupą biorców narządów od dawców zmarłych (5–6 ng/ml).

Pomimo korzyści wynikającej z leczenia takrolimusem należy pamiętać o jego działaniach niepożądanych (np. nefrotoksyczność), a w przypadku minimalizowania dawki — o ryzyku wystąpienia AMR.

Pozostaje pytanie: jak zmniejszać nefrotoksyczność CNI bez ryzyka niedostatecznej immunosupresji? Wydaje się, że stężenie 5 ng/ml jest

konieczne do utrzymania czynności przeszczepu. Należy także pamiętać, że powinno się utrzymać stabilne stężenia leku w czasie, co może ułatwić stosowanie preparatów długodziałających. Korzystny profil tej formy leku udowodnił wynik badania *Evaluation of advagraf conversion and long term use in kidney transplantation* (EVOLUTION), w którym po zmianie leczenia na preparat o spowolnionym uwalnianiu wystąpiła poprawa w stosowaniu się do zaleceń o 34% [64]. Podobne wyniki obserwowano w innych badaniach, częściowo omówionych wcześniej [61, 62, 65].

Należy pamiętać, że dane rejestrowe pokazują, iż u chorych po przeszczepieniu nerki obserwuje się systematyczny roczny spadek eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) o około 1,6 ml/min/rok [66]. Wskazuje to, że nawet chorzy, którzy wydają się „stabilni”, doświadczają stopniowego pogarszania czynności przeszczepu. W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji wskazujących, że w przypadku preparatów długodziałających, spadek funkcji przeszczepu był wolniejszy aniżeli przy stosowaniu leku krótkodziałającego [67–69]. Dane z badania EVOLUTION obejmujące 1832 chorych wskazują na spadek stężeń takrolimusa o 10% po zmianie leczenia; jednocześnie stężenia pozostawały stabilne przez rok leczenia. Spadek filtracji kłębuszkowej wyniósł 0,76 ml/min/rok i był niższy niż obserwowany w ogólnej populacji chorych po przeszczepieniu nerek. Kontynuacja tego badania (REVOLUTION, n = 1789) przez kolejne trzy lata wskazuje, że zarówno dawki leku, jak i stężenia pozostawały stabilne, a zmienność wewnątrzsobnicza stężeń takrolimusa była znacząco niższa w 4. roku leczenia w porównaniu z okresem początkowym [69]. Być może wynika to ze stabilniejszego profilu farmakokinetycznego postaci o przedłużonym uwalnianiu [70].

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że w leczeniu długookresowym ważne jest utrzymywanie optymalnego i stabilnego stężenia takrolimusa. Wymaga to stałego monitorowania chorych, weryfikacji ich stopnia stosowania się do zaleceń, a osiągnięcie tych celów jest łatwiejsze po zastosowaniu preparatów długodziałających.

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE PO PRZESZCZEPNIENIU NERKI

Pomimo poprawy jakości życia i jego długości w porównaniu z populacją chorych dializowanych, ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych po przeszczepieniu nerki pozostaje znacząco większe niż w populacji ogólnej [71]. Około 40% zgonów biorców z funkcjonującym przeszczepem wiąże się z incydentami sercowo-naczyniowymi [72].

W omawianej grupie chorych występują tradycyjne (klasyczne) czynniki ryzyka sercowo-

-naczyniowego oraz związane z samym przeszczepieniem i leczeniem immunosupresyjnym.

Według danych *United States Renal Data System* (USRDS) NODAT, która jest istotnym czynnikiem sercowo-naczyniowym, stwierdza się u 42% biorców nerki [73, 74]. Zarówno cukrzyca rozpoznana przed przeszczepieniem, jak też wystąpienie NODAT wiąże się ze znacząco gorszym przeżyciem biorców. Należy zaakcentować, że takrolimus, cyklosporyna czy inhibitory mTOR oraz steroidy zwiększają ryzyko NODAT; szczególnie silny jest związek ze stosowaniem steroidów [75]. Postępowanie w NODAT nie różni się od zaleceń w ogólnej populacji chorych z cukrzycą i obejmuje modyfikację stylu życia, diety i leczenia farmakologicznego.

Wpływ leczenia immunosupresyjnego na czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego nie został przebadany w sposób systematyczny, jednak wydaje się, że stosowanie steroidów, takrolimusa i cyklosporyny (a także mTORi) zwiększa częstość nadciśnienia, hiperlipidemii i NODAT, natomiast preparaty mykofenolanu i przeciwciała monoklonalne mają neutralne działanie na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [71, 76].

Niezależnym czynnikiem ryzyka istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, *major adverse cardiac events*) i śmiertelności (w tym z powodów sercowo-naczyniowych) jest pogorszenie czynności przeszczepu (oceniane jako wzrost stężenia kreatyniny czy spadek filtracji kłębuszkowej), podobnie jak w populacji ogólnej [77, 78].

W badaniu *Assessment of LEscol in Renal Transplantation* (ALERT) wykazano, że duże stężenie LDL (*low-density lipoprotein*) wiązało się z wystąpieniem zawału serca w okresie po transplantacyjnym [79]. Wynik tego badania wskazuje także na korzyści długoterminowe wynikające z leczenia statynami w grupie biorców nerki, co znajduje odzwierciedlenie w nowych wytycznych dotyczących leczenia biorców przeszczepu nerki [80].

Niestety, stosowane w populacji ogólnej skale oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, na przykład Framingham, nie zostały zweryfikowane w ocenie ryzyka w tej grupie chorych. Co więcej, w świetle wieloczynnikowego charakteru ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów po transplantacji nerki, nie są uważane za odpowiednie do jego oceny w tej populacji. Grupa prof. Felstróma opracowała skalę ryzyka MACE opartą na następujących czynnikach: wiek, wcześniej rozpoznana choroba wieńcowa, cukrzyca, stężenie LDL, stężenie kreatyniny, liczba wcześniejszych transplantacji, palenie papierosów oraz 6-czynnikowy model ryzyka zgonu (wiek, wcześniej rozpoznana choroba wieńcowa, cukrzyca, stężenie kreatyniny, całkowity czas leczenia nerkozastępczego, palenie papierosów). Modele te zostały zweryfikowane i ocenione w odniesieniu do populacji pacjentów z badań ALERT i *Patient Outcomes In Renal Transplantation* (PORT) [81].

Przydatność powyższego kalkulatora ryzyka została oceniona w populacjach chorych z badań *Belatacept evaluation of nephroprotection and efficacy as first line immunosuppression trial* (BENEFIT) i *Extended criteria donors* (BENEFIT-EXT) do oceny incydentów i śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie chorych leczonych belataceptem w porównaniu z cyklosporyną [82]. W badaniu tym mniejsze ryzyko incydentów i śmiertelności mieli pacjenci leczeni belataceptem. Tego rodzaju modele oceny ryzyka mogą stanowić cenną pomoc w identyfikacji pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie wydarzeń sercowo-naczyniowych; dzięki temu będzie możliwe wdrożenie poradnictwa i leczenia u wybranych chorych w celu minimalizacji ryzyka. Zawsze musi to być jednak poparte właściwą oceną kliniczną i uwzględnieniem profilu indywidualnego chorego.

Reasumując, należy zaznaczyć, że w populacji chorych po przeszczepieniu narządu ryzyko chorób układu krążenia pozostaje nadal duże w stosunku do populacji ogólnej, a główną przyczyną zgonu chorego z funkcjonującym przeszczepem są incydenty sercowo-naczyniowe. Wiąże się to z występowaniem zarówno tradycyjnych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, palenie papierosów, cukrzyca), jak i związanych z samym przeszczepieniem (dysfunkcja przeszczepu, zaburzenia metaboliczne związane z immunosupresją). Istotne znaczenie mogą mieć właściwa ocena i weryfikacja czynników ryzyka; mogą być w tym pomocne modele obliczeniowe uwzględniające wiele parametrów.

„PODRÓŻ PRZESZCZEPIONEJ WĄTROBY W CZASIE” — OCENA CZYNNIKÓW RYZYKA

Przeszczepienie wątroby może zapewnić wiele lat życia i zdrowia chorym, u których występują zagrażające życiu schorzenia. Koncepcja „podróży” przeszczepionej wątroby w czasie zwraca uwagę na zagrożenia, które mogą uniemożliwić uzyskanie tak dobrych wyników. Poniżej wyróżniono 7 składowych tego procesu, obejmujących czas od wszczepienia do utraty funkcji narządu. Byłoby najkorzystniej, gdyby ostatnie zdarzenie wystąpiło dopiero po osiągnięciu przez biorcę wieku wynikającego z szacowanego przeżycia w danej populacji.

WSZCZEPIENIE

Pierwotne niepodjęcie funkcji czy wczesna dysfunkcja wątroby przeszczepionej są niekorzystne rokowniczo. Pierwotny brak funkcji występuje obecnie rzadziej niż w latach ubiegłych, jeżeli jednak wystąpi, jedynym sposobem leczenia jest wczesna retransplantacja. Czynnikiem wpływającym na to zjawisko są: ostre stłuszczenie

Tabela 1. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych po przeszczepieniu nerki

Czynniki klasyczne	Czynniki związane z przeszczepieniem
Wiek	Przerost lewej komory
Płeć	Zaburzenia metaboliczne związane z immunosupresją (np. hiperlipidemia)
Cukrzyca	Nadciśnienie tętnicze (związane z inhibitorem kalcyneuryny [CNI])
Nadciśnienie tętnicze	Cukrzyca potransplantacyjna (NODAT)
Choroba wieńcowa	Dysfunkcja przeszczepu
Incydent sercowo-naczyniowy w wywiadzie	
Hiperlipidemia	
Długi okres dializoterapii	
Palenie papierosów	

wątroby, wydłużony czas zimnego niedokrwienia, pobranie narządu od dawcy po zatrzymaniu krążenia. Pozaustrojowa mechaniczna perfuzja w hipotermii, a w ostatnim czasie także w normotermii, wydaje się obiecującą techniką dla zapewnienia poprawy wczesnej funkcji przeszczepionej wątroby.

ZAPEWNIENIE STABILNOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Podobnie jak w przypadku innych przeszczepień narządów, kluczowym elementem opieki nad chorym jest prowadzenie optymalnego leczenia immunosupresyjnego. Główną grupą leków stosowanych po przeszczepieniu wątroby są CNI (cyklosporyna, takrolimus), z użyciem mniejszych, niż we wcześniejszych latach, dawek. Niektóre ośrodki stosują w indukcji przeciwciała z jednoczesnym opóźnieniem leczenia CNI.

UTRZYMANIE STABILNOŚCI IMMUNOLOGICZNEJ

Optymalne dawkowanie leków immunosupresyjnych polega na dostosowaniu ich do potrzeb chorego, odpowiednim stężeniu leku i jednoczesnym unikaniu działań niepożądanych. Szeroko akceptowana jest tendencja do minimalizacji CNI, głównie w celu uniknięcia neurotoksycznego działania tych leków. Według danych z literatury nie zwiększa to ryzyka przewlekłego odrzucania, a częstość ostrego odrzucania komórkowego (ACR, *acute cellular rejection*) była wyższa tylko w przypadku całkowitego odstawienia CNI [83]. Istnieją jednak obawy, że niezamierzonym skutkiem minimalnej immunosupresji może być zwiększone uszkodzenie graftu przez proces immunologiczny (AMR), zapalenie plazmocytowe czy idiopatyczne zwłóknienie.

POWIKŁANIA TECHNICZNE

Problemy techniczne mają obecnie niewielki wpływ na dalsze funkcjonowanie przeszczepu

wątroby. Do najczęstszych należą zwężenia dróg żółciowych w miejscu połączeń, wykrywane zazwyczaj w badaniu rezonansu magnetycznego i cholangiografii; leczenie polega głównie na poszerzaniu z użyciem balona i wprowadzeniem stentu. Znacznie trudniejsze jest leczenie rozlanego zwłóknienia dróg żółciowych, które może być wynikiem zaburzeń mikrokrążenia. Drugim istotnym obszarem są powikłania naczyniowe, głównie zakrzepica tętnicy wątrobowej lub zakrzepice żyłne.

NAWRÓT CHOROBY ZASADNICZEJ

Ważnym zagadnieniem jest nawrót choroby podstawowej w wątrobie przeszczepionej jako przyczyny niewydolności graftu. W przypadku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C, które było niegdyś największym wyzwaniem, istnieje obecnie możliwość efektywnego leczenia przy użyciu odpowiednich leków przeciwwirusowych [84, 85]. Należy również pamiętać o alkoholowym i niealkoholowym stłuszczeniu wątroby oraz schorzeniach autoimmunologicznych, które mogą nawracać po transplantacji. Rak wątrobowo-komórkowy (HCC, *hepato cellular carcinoma*) nawraca u około 15% chorych i jest rzadko możliwy do leczenia.

TOKSYCZNOŚĆ LEKÓW IMMUNOSUPRESYJNYCH

Głównym problemem jest nefrotoksyczność CNI; obecnie stosowane strategie opóźnionego rozpoczęcia leczenia CNI i minimalizacji dawek, dopasowanych do potrzeb indywidualnego chorego, zapewniają stabilną funkcję nerek w długim okresie obserwacji. Dodatkowo, należy zwracać uwagę na cukrzycę i nadciśnienie, które także wpływają na zachowanie dobrej funkcji nerek. Innym ważnym zagadnieniem jest ograniczenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

ZGON Z FUNKCJONUJĄCYM GRAFTEM

Ostatecznym celem przeszczepienia narządu jest zapewnienie jak najdłuższego przeżycia biorcy, najlepiej do wieku zgodnego z oczekiwanym przeżyciem w danej populacji. O ile wcześniej udawało się to w indywidualnych przypadkach, o tyle

Wnioski — przeszczepianie nerek

Ważna jest ocena histologiczna w wykonywanej biopsji protokolarnej w kierunku cech ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał, nawet w przypadku braku objawów klinicznych.

Zjawisko braku zastosowania się do zaleceń lekarskich w przypadku chorych po przeszczepieniu nerki jest dość duże i wynosi nawet do 47% pacjentów.

Duże wahania stężenia leku (takrolimus, cyklosporyna) w omawianej populacji wiążą się z większym ryzykiem odrzucania, rozwoju niewydolności nerki przeszczepionej czy jego dysfunkcji w porównaniu z grupą ze stabilnym i optymalnym stężeniem inhibitora kalcyneuryny.

Suboptymalna immunosupresja wiąże się z powstaniem *de novo* DSA oraz rozwojem AMR.

Ocena i modyfikacja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u biorców nerki wiąże się z poprawą przeżycia biorców przeszczepionego narządu.

Istnieje konieczność systematycznej edukacji chorych, także z użyciem nowych technologii (smartfon, tablet, internet)

obecnie pojawiają się doniesienia, że jest to możliwe do osiągnięcia w niektórych grupach pacjentów. Dowodem na to są wyniki 20-letniej obserwacji stwierdzające, że chorzy powyżej 55. roku życia, którzy przeżyli pierwszy rok po przeszczepieniu wątroby, mają długość życia podobną do populacji ogólnej w swoim wieku [86]. Wciąż najgorsze przeżycie w ciągu pierwszych 20 lat mają chorzy w wieku 30–55 lat w momencie przeszczepienia. Główne przyczyny zgonu to nawrót choroby podstawowej, zakażenia, choroby nowotworowe i choroby układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowując, należy podkreślić, że optymalne dawkowanie leków immunosupresyjnych polega na dostosowaniu ich do potrzeb chorego, odpowiednim stężeniu leku i unikaniu działań niepożądanych. Według danych z literatury nie wykazano zwiększonego ryzyka przewlekłego odrzucania czy ostrego odrzucania komórkowego w przypadku minimalizacji dawek CNI u biorców przeszczepu wątroby. Ważnym zagadnieniem pozostaje nawrót choroby podstawowej w wątrobie przeszczepionej jako przyczyny niewydolności graftu.

PRZECIWCIAŁA SPECYFICZNE DLA DAWCY (DSA) W PRZESZCZEPIANIU WĄTROBY

Przeszczepiona wątroba jest relatywnie odporna na wystąpienie AMR w porównaniu z innymi narządami unaczynionymi [87, 88]. Jest to spowodowane działaniem wielu mechanizmów, z których najważniejsze stanowią: rozmiar wątroby zapewniający 100 razy większą pojemność mikrokrążenia w porównaniu z nerką, potencjał do regeneracji, zdolność wydzielania rozpuszczalnego antygeny klasy I oraz hipokomplementemia (związana z zaburzeniem czynności wątroby). Pozwalają one na złagodzenie skutków wcześniej wytworzonych DSA. Co więcej, nawet w obecności uszkodzenia, kompleksy immunologiczne i aktywowane składowe dopełniacza są fagocytowane przez komórki Kupffera. Jednakże w przypadku, gdy ostre AMR już występuje, jest ono związane z gorszymi wynikami klinicznymi [89].

Pomimo rzadkiego występowania, AMR może być diagnozowane w pewny sposób na

podstawie kluczowych cech histopatologicznych: przerost endotelium żyły wrotnej, eozynofilia w żyłce wrotnej i eozynofilowe zapalenie żyłek [88]. Obecność zapalenia limfocytarnego świadczy raczej o odrzucaniu komórkowym. W przypadku podejrzenia AMR należy wykonać test na obecność DSA, wybarwić bioptat wątroby w kierunku C4d oraz wykluczyć inne przyczyny takiej sytuacji [90]. Proces AMR należy także podejrzewać na podstawie objawów klinicznych, jak spadek stężenia płytek krwi (ze zużycia) czy pogorszenie funkcji przeszczepionej wątroby bez innej uchwytnej przyczyny.

W większości przypadków u chorych z obecnymi DSA przed przeszczepieniem dochodzi do ich zaniku bez dalszych następstw. Nawet u chorych ze stężeniem DSA klasy II i poziomem MFI > 10 000 w testach fazy stałej, zjawisko to występuje u 2/3 przypadków. Po przeszczepieniu ryzyko powstawania *de novo* DSA wynosi 0–8% w pierwszym roku, jednak jeżeli występuje, jest związane z dwukrotnie większym ryzykiem zgonu [89]. Czynnikiem sprzyjającym występowaniu DSA po przeszczepieniu jest rodzaj immunosupresji (najmniejsze ryzyko w przypadku schematów opartych na takrolimucie), przestrzeganie zaleceń przez chorego, wiek pacjenta i wartość MELD przed przeszczepieniem [89].

Mimo że ostre AMR dotyka tylko około 1% biorców, długotrwałe może być znacznie częstsze. Kilka grup naukowców donosi o zwiększonej zapadalności na włóknienie w przypadku obecności DSA u biorcy wątroby [91–98]. W grupie biorców pediatrycznych z HCV (*hepatitis C virus*) pacjenci z DSA+ w porównaniu z DSA mieli trzykrotnie większe ryzyko włóknienia po pierwszym roku od przeszczepienia [94]. Wśród chorych bez DSA powyżej 6 miesięcy od transplantacji u 9% pojawiły się DSA, 25% z nich doświadczyło ostrego AMR i nawet u chorych HCV-ujemnych obecność DSA była związana z włóknieniem [91]. Ostatnio zaproponowano kryteria diagnostyczne przewlekłego AMR, w celu ułatwienia identyfikacji biorców DSA+ z wysokim ryzykiem utraty graftu [99].

W świetle opublikowanych danych można wyróżnić cechy charakterystyczne grupy biorców

wątroby, u których obecność DSA wiąże się ze zwiększonym ryzykiem narastających problemów:

1. Wyższe miano przeciwciał (co jest trudne do zmierzenia przy użyciu dzisiaj dostępnych technologii).
2. Obecność przeciwciał DSA w klasie IgG3.
3. Dodatkowy czynnik uszkodzający (np. HCV), prowadzący do zwiększonej ekspresji antygenów klasy II.
4. Łączne występowanie zarówno DSA przeciw HLA, jak i non-HLA DSA (np. przeciwciał anty AT1R), co wiąże się z większym ryzykiem progresji włóknienia [93, 99].

W chwili obecnej do rozpoznania uszkodzenia wątroby przeszczepionej u chorych z DNA niezbędna jest biopsja. Być może w przyszłości będzie możliwe użycie do oceny innych markerów służące do oceny ryzyka chorych z DSA+. Jednym z działań służących do zmniejszenia ryzyka uszkodzenia graftu może być dobór w zakresie antygenów DQ, ponieważ u tak dobranych biorców częstość występowania DSA jest najniższa. Odwrotnie obecność DSA klasy II może być używana jako marker reakcji alloimmunizacji i potencjalnie wskazywać potrzebę wzmocnienia immunosupresji, chociaż nigdy formalnie tej hipotezy nie potwierdzono.

Pełne wyjaśnienie znaczenia przeciwciał DSA dla ostrego i przewlekłego odrzucania będzie możliwe na podstawie wielośrodkowych badań klinicznych, uwzględniających rutynowe ocenianie DSA i biopsji protokolarnych. W chwili obecnej rutynowe oznaczanie DSA przed przeszczepieniem nie jest powszechnie akceptowane, jednak biorąc pod uwagę potencjalne znaczenie *de novo* DSA dla rozwoju przewlekłego AMR i włóknienia, nawet przy prawidłowych testach czynnościowych przeszczepionej wątroby, należy brać pod uwagę ich monitorowanie, a w szczególności zapobieganie ich produkcji przez zastosowanie odpowiedniej immunosupresji.

Podsumowując należy zaznaczyć, że najczęstszymi przyczynami niewydolności przeszczepionej wątroby czy zgonu chorego są: nawrót choroby podstawowej, infekcje, nowotwory i schorzenia sercowo-naczyniowe. Wystąpienie AMR po przeszczepieniu wątroby jest rzadkie, ale może się klinicznie objawiać bardzo skrycie — jedynie spadkiem stężenia płytek krwi i stopniowym pogorszeniem funkcji przeszczepionej wątroby.

WCZESNA DYSFUNKCJA PRZESZCZEPIONEJ WĄTROBY I ZWĘŻENIA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH U BIORCÓW PRZESZCZEPU WĄTROBY

W przeszczepianiu wątroby dwa główne powikłania na wczesnym etapie to:

- wczesna dysfunkcja przeszczepu (EAD, *early allograft dysfunction*);
- zwężenia dróg żółciowych (BSD, *biliary strictures*).

Ich występowanie wiąże się z wydłużonym pobytem w szpitalu, ponowną hospitalizacją, gorszym przeżyciem pacjenta i graftu oraz wzrostem kosztów [100]. Obydwa powikłania są końcowym etapem cyklu uszkodzeń tkankowych obecnych przed przeszczepieniem (choroba dawcy, uszkodzenie związane ze śmiercią mózgu, zimne i ciepłe niedokrwienie) i kumulujących się jako IRI (*ischemic reperfusion injury*) u biorcy.

Częstość występowania EAD w przeszczepach wątroby wynosi około 25% [101]. Wśród czynników ryzyka zidentyfikowano następujące: przeszczepienie wątroby transportowanej z innego ośrodka, użycie jako płynu konserwującego roztworu HTK (*histidine-tryptophan-ketoglutarate*), wysoka wartość wskaźnika MELD i wydłużony czas zimnego niedokrwienia [100]. Częstość BSD w wątrobach pobranych od dawców zmarłych i żywych waha się w przedziale 4–40% [102]. Czynniki ryzyka są: pobranie od dawcy po zatrzymaniu krążenia, wiek dawcy, stosowanie wazopresorów u dawcy, długi czas zimnego niedokrwienia czy przedłużone niedokrwienie ciepłe [103].

Zapobieganie EAD czy BSD polega głównie na modyfikacji czynników ryzyka, koniecznej na wszystkich etapach pobrania i przeszczepienia. Obecnie chirurdzy dążą do jak najszybszego pobrania wątroby, by zminimalizować wpływ czynników zapalnych obecnych u dawcy po śmierci pnia mózgu. Dane dotyczące przeszczepiania nerek sugerują, że korzystne może być odroczenie pobrania, co pozwala na aktywację mechanizmów przeciwzapalnych u dawcy [104]. Nie wiadomo jednak, czy podobny będzie efekt tej strategii w przeszczepianiu wątroby. Istnieją dane naukowe, że stosowanie steroidów u zmarłych dawców, stosowanie N-acetylocysteiny czy przeprowadzanie prawidłowej perfuzji w trakcie pobrania redukuje ryzyko dysfunkcji oraz poprawia funkcję graftu [105–108].

Dodatkowym czynnikiem według ELTR, mogącym mieć znaczenie dla wczesnych powikłań, jest wybór płynu konserwującego użytego do przechowywania wątroby; płyn HTK wydaje się zwiększać ryzyko utraty graftu [109]. W ostatnich latach rozwijały się także techniki przechowywania narządów za pomocą ciągłej perfuzji — w hipotermii, a ostatnio także w normotermii. Wyniki zastosowania tych technik w przeszczepianiu nerek są pozytywne, szczególnie w odniesieniu do narządów pobranych od dawców dużego ryzyka. Trwają obecnie badania nad użyciem tego sposobu przechowywania w przypadku przeszczepiania wątroby, niektóre wyniki są obiecujące, ale nie ma na razie potwierdzenia w odpowiednio przeprowadzonych badaniach klinicznych u ludzi [34, 110–114].

Podjęte są także próby zmiany sposobu leczenia po przeszczepieniu; niektóre publikacje wskazują na korzyści z zastosowania tymoglobu-

liny, pochodnych erytropoetyny czy tlenu azotu, a także terapii komórkami macierzystymi. Podobnie jak w przypadku nowych metod perfuzji, wyniki te należy oceniać krytycznie aż do czasu ich potwierdzenia w RCT. Zwraca się także uwagę na fakt, że ponieważ EAD i BS mają wieloczynnikowe podłoże, interwencje terapeutyczne również muszą być wielokierunkowe; takie dane odnośnie do korzyści z wielokierunkowych działań na razie są dostępne jedynie dla modeli zwierzęcych [115].

Reasumując, zapobieganie EAD czy BSD polega głównie na modyfikacji czynników ryzyka, takich jak ograniczenie stosowania wazopresorów u dawcy, skrócenie czasu zimnego czy ciepłego niedokrwienia oraz na unikaniu urazów chirurgicznych.

PROBLEM ZE STOSOWANIEM SIĘ DO ZALECEŃ U CHORYCH PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY

Zjawisko niestosowania się do zaleceń lekarskich i nieprzestrzeganie prawidłowego przyjmowania leków immunosupresyjnych występuje także u biorców wątroby. Jego rzeczywista częstość wydaje się znacznie wyższa niż w ocenie klinicystów, jednocześnie nie jest łatwa do wykrycia. Podobnie jak w przypadku populacji osób po przeszczepieniu nerki, tak i w tej grupie nie ma jednej skutecznej metody oceny występowania tego zjawiska.

Wykrycie braku regularnego przyjmowania leków wymaga różnych technik; zwykle zaczyna się od prostego pytania o systematyczne stosowanie leków. Kolejnym etapem może być sprawdzenie stężenia leku w surowicy, policzenie pozostałych tabletek od poprzedniej wizyty, liczby wypisanych recept lub, jeżeli jest to możliwe, użycie monitorowania elektronicznego.

Problemy z przyjmowaniem leków są częstsze w godzinach popołudniowo-wieczornych aniżeli rano, a najwyższa częstość pominiętych dawek występuje w sobotę wieczorem [53].

Problemy ze stosowaniem się do zaleceń mogą wystąpić u każdego chorego, jednak szczególnie podatną na to zjawisko są chory młodsi, z wywiadem uzależnienia od różnego typu używek czy niezadowoleni z życia [116]. Najlepiej zidentyfikowaną grupą pacjentów z trudnościami w regularnym leczeniu, także po transplantacji, są nastolatki; niektóre szacunki określają odsetek takich zachowań w ich grupie wiekowej na 50%.

Edukacja pacjentów i stosowanie jak najprostszego schematu dawkowania leków (jak najmniejsza liczba tabletek i najniższa możliwa częstotliwość w ciągu dnia) są kluczowe dla lepszego zdyscyplinowania pacjentów. Wynik jednego z badań pokazuje, że sama zmiana leczenia z takrolimusa przyjmowanego dwa razy dziennie na preparat o zmodyfikowanym uwalnianiu przy-

jmowany raz dziennie może skutkować poprawą systematyczności leczenia nawet o 50% [117].

Wielu klinicystów zaczyna podejrzewać, że pacjenci mają problem z wypełnianiem zaleceń dopiero wówczas, gdy pojawia się niespodziewane pogorszenie funkcji graftu lub znaczne wahania stężenia leku. Takie podejście w istocie dopuszcza pewną tolerancję dla odstępstw od systematycznego przyjmowania leków, szczególnie u chorych z dobrą funkcją przeszczepionej wątroby. Wydaje się celowe bardziej aktywne podejście do monitorowania zachowań pacjentów w celu utrzymania stabilnej immunosupresji w długim okresie czasu.

Najbardziej oczywistym następstwem nieregularnego przyjmowania leków jest ostre odrzucanie komórkowe; późne wystąpienie tej formy odrzucania jest trudniejsze do leczenia. Inne potencjalne następstwa nieregularnej immunosupresji to na przykład AMR, plazmocytozowe zapalenie wątroby i idiopatyczne zwłóknienie.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że rozpoznanie problemów ze stosowaniem zaleceń (*non-adherence*) wymaga różnych technik, zwykle zaczyna się od prostego pytania o systematyczne stosowanie leków. Kolejnym etapem może być sprawdzenie stężenia leku w surowicy, policzenie pozostałych tabletek od poprzedniej wizyty, liczby wypisanych recept, czy jeżeli jest to możliwe, monitorowanie elektroniczne. Pomocą w poprawie współpracy pacjenta może być edukacja i ułatwiony schemat dawkowania leków (preparaty długodziałające podawane w jednej dawce dobowej).

ZMIENNOŚĆ STĘŻENIA TAKROLIMUSA A PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Zarówno zmienność międzyosobnicza jak też wewnątrzosobnicza stężeń takrolimusa jest powszechnie akceptowanym zjawiskiem, jednak jego znaczenie dla chorych po przeszczepieniu wątroby nie zostało scharakteryzowane równie dobrze jak w grupie chorych po przeszczepieniu nerki. Zjawisko zmienności międzyosobniczej może się wiązać z różną biodostępnością takrolimusa, ze względu na różną aktywność cytochromu P450 czy też ekspresji glikoproteiny P, które mają wpływ na metabolizm leku i jego wchłanianie. Jest to szczególnie widoczne w niektórych grupach etnicznych [118]. Wyniki badań nad znaczeniem zmienności stężeń takrolimusa w czasie u chorych po przeszczepieniu wątroby wskazują, niezależnie od użytej metody oceny, że im owa zmienność jest częstsza, tym większe ryzyko późnego odrzucania. W jednej z prac autorzy opracowali „wskaźnik” zmienności leczenia obliczany na podstawie czterech ostatnich stężeń leku; jego wartość korelowała z częstością odrzucania [119, 120]. W wielu publikacjach wskazuje się na mniejszą zmienność stężenia po zastosowaniu

preparatu długodziałającego w porównaniu z lekiem o natychmiastowym uwalnianiu [121–123]. Może to przynajmniej częściowo tłumaczyć poprawę wyników przeszczepiania opisanych w analizie danych ELTR [12]. Trzeba także zauważyć, że oprócz oryginalnych preparatów takrolimusa, zarówno o bezpośrednim jak też opóźnionym uwalnianiu, na rynku obecnych jest kilka leków generycznych. Chociaż wszystkie są dopuszczone do obrotu, to badania ich równoważności biologicznej były przeprowadzone na zdrowych ochotnikach przed rejestracją leku, nie brano więc pod uwagę współchorobowości chorego po przeszczepieniu, funkcji przewodu pokarmowego i klinicznego przebiegu choroby. Dodatkowo forma badania biorównoważności leku generycznego zależy od kraju rejestracji. Ponieważ takrolimus należy do leków o wąskim spektrum terapeutycznym, rzeczywisty wpływ różnic w farmakokinetyce preparatów generycznych może mieć znaczenie dla częstości odrzucania i funkcję narządów przeszczepionych podczas wieloletniej obserwacji. Dlatego w przypadku stosowania leków odtwórczych istnieje konieczność intensywnego monitorowania stężenia leku.

NIEDOSTATECZNA IMMUNOSUPRESJA W PRZESZCZEPIANIU WĄTROBY

Podstawą immunosupresji po przeszczepieniu wątroby są CNI. Opublikowano wiele badań porównujących efekty dwóch inhibitorów kalcyneuryny, cyklosporyny i takrolimusa; większość wskazuje, że takrolimus zapewnia niższą częstość AR i lepsze wyniki długookresowe w przeszczepianiu wątroby [124]. W 2010 roku opublikowano wyniki badań stwierdzających, że zastosowanie takrolimusa o powolnym uwalnianiu zapewnia podobne przeżycie pacjentów i przeszczepionych narządów jak lek o natychmiastowym uwalnianiu (badanie *non-inferiority*) [125]. Późniejsze obserwacje, w tym dane rejestrowe, wskazują, że lek o opóźnionym uwalnianiu zapewnia lepsze wyniki, co może częściowo wynikać z bardziej stabilnej immunosupresji [12].

Mimo udowodnionej skuteczności CNI trzeba mieć na uwadze ich niekorzystny wpływ na zaburzenia metaboliczne czy funkcję nerek. Postępujące uszkodzenie nerek jest jedną z głównych przyczyn gorszego przeżycia chorych po przeszczepieniu wątroby. Dane z *US National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK)* dotyczące chorych po przeszczepieniu wątroby sugerują, że wpływ uszkodzenia nerek nasila się z czasem; niewydolność nerek obecna po 5 latach od przeszczepienia powoduje 7,5-krotny wzrost ryzyka zgonu [126]. Dlatego istnieje konieczność monitorowania działań niepożądanych i modyfikacji czynników, takich jak: cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia, co prowadzi do poprawy prze-

życia długoterminowego [126]. Ryzyko rozwoju niewydolności nerek, w tym konieczność leczenia nerkozastępczego, występuje częściej u biorców narządu od dawcy o rozszerzonych kryteriach lub osób starszych podlegających przeszczepieniu, zwłaszcza z wysoką punktacją w skali MELD podczas transplantacji [127].

Ze względu na ryzyko uszkodzenia nerek po transplantacji wątroby wysunięto koncepcję minimalizacji immunosupresji, która była oparta na dwóch przesłankach:

- 1) Ekspozycja na CNI jest główną przyczyną uszkodzenia nerek.
- 2) Odrzucanie komórkowe bezpośrednio po przeszczepieniu nie wpływa na uszkodzenie przeszczepionej wątroby w dłuższym okresie.

Zmniejszona ekspozycja na CNI może być osiągnięta przez zmniejszenie dawki oraz włączenie leku dopiero od 5. dnia po transplantacji. Przykładem są wyniki badania ReSpECT pokazujące, że u chorych otrzymujących takrolimus od 5. dnia, ze stężeniem leku < 8 ng/ml (w połączeniu z daclizumabem, mykofenolanem mofetilu i steroidami) obserwowano mniejsze ryzyko niewydolności nerek po 52 tygodniach obserwacji w porównaniu z grupą z wyższym docelowym stężeniem takrolimusa (> 10 ng/ml, ale bez daclizumabu) [128]. Natomiast badanie *Advagraf Studied in Combination with Mycophenolate Mofetil and Basiliximab in Liver Transplantation (DIAMOND)* objęło 857 osób. W leczeniu zastosowano u wszystkich mykofenolan mofetilu, okołooperacyjny bolus steroidów oraz takrolimus według poniższego schematu:

- 1) podgrupa: standardowa dawka długodziałającego takrolimusa (stężenie leku 5–15 ng/ml do 42. dnia, następnie 5–12 ng/ml);
- 2) podgrupa: mniejsza dawka długodziałającego takrolimusa (stężenie 4–12 ng/ml do 42. dnia, potem redukcja o 20–25%) + basiliximab;
- 3) podgrupa: standardowa dawka takrolimusa długodziałającego (stężenie leku 5–15 ng/ml do 42. dnia, lek włączono od 5. dnia) + basiliximab [129].

Wyniki badania wskazują, że mniejsze dawki preparatu o powolnym uwalnianiu podanego natychmiast po transplantacji (podgrupa 2) razem z mykofenolanem mofetilu i basiliximabem wiązało się z utrzymaniem lepszej funkcji nerek i znacząco mniejszą zapadalnością na ostre odrzucanie w porównaniu z dawką standardową. Opóźnione podanie leku długodziałającego (podgrupa 3) wiązało się także z mniejszym ryzykiem uszkodzenia nerek, ale nie miało wpływu na częstość wystąpienia ostrego odrzucania.

Przekonanie, że ACR jest obojętne dla losów przeszczepu wątroby, nie znajduje jednak uzasadnienia w świetle nowszych badań, szczególnie ryzyka *de novo* DSA i ich wpływu na losy graftu [88, 130]. Wyniki analizy 64 badań klinicz-

nych wskazują, że stężenia takrolimusa pomiędzy 6 a 10 mg/ml w pierwszych 4–6 tygodniach po przeszczepieniu zmniejszają ryzyko uszkodzenia nerek, a jednocześnie nie wpływają na zwiększenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego i ciężkiego odrzucania komórkowego.

Wczesna optymalna immunosupresja wydaje się najistotniejsza do osiągnięcia lepszych wyników przeszczepianiu wątroby, zwłaszcza w świetle powstania *de novo* DSA, ostrego odrzucania czy utraty funkcji przeszczepu, przy jednoczesnym zachowaniu jak najlepszej funkcji nerek.

Podsumowując, należy podkreślić, że zjawisko zmienności stężenia leku i różnic pomiędzy pacjentami dotyczy także chorych po przeszczepieniu wątroby. Może być ono związane z różną biodostępnością takrolimusa, ze względu na różną aktywność cytochromu P450 czy też ekspresji glikoproteiny P, która ma wpływ na metabolizm leku. Mniejszą zmienność stężeń leku, wynikającą częściowo z poprawy stosowania się przez chorych do schematu leczenia, uzyskuje się po zastosowaniu preparatu długodziałającego. Niezbędne jest uzyskanie odpowiednich poziomów immunosupresji bezpośrednio po przeszczepieniu, co pozwala na ograniczenie ryzyka odrzucania, a jednocześnie zmniejszenie stopnia uszkodzenia nerek.

POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE PO PRZESZCZEPIENIU WĄTROBY

Przeszczepienie wątroby jest związane ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego od 9,4% w ciągu 5 lat do 25% w ciągu 10 lat [131]. Istotnym elementem w przygotowaniu potencjalnego biorcy jest odpowiednia ocena układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją w celu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych po przeszczepieniu. Należy podkreślić, że pacjenci z marskością wątroby powinni być szczególnie dokładnie ocenieni w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego z powodu jednocześnie możliwej kardiomiopatii związanej z marskością (upośledzona globalna kurczliwość mięśnia sercowego, dysfunkcja rozkurczowa i skurczowa), zaburzeń drogi odpływu z lewej komory czy nadciśnienia wrotno-płucnego [132]. Z klinicznego punktu widzenia kardiomiopatia w marskości wątroby manifestuje się krążeniem hiperdynamicznym i wzrostem objętości wyrzutowej, wtórnie do obniżonego oporu obwodowego i zwiększonej podatności naczyń tętniczych. Istnieje niepodważalny związek pomiędzy zaawansowaną chorobą wątroby a występowaniem kardiomiopatii, która może także doprowadzić do krańcowej niewydolności serca, zwłaszcza u osób z marskością wątroby.

Plotkin i wsp. [133] donoszą, że u chorych z wywiadem choroby wieńcowej i cukrzycy poddawanych przeszczepieniu wątroby w okresie 1–3 lat po przeszczepieniu ryzyko zgonu z przy-

czyn sercowo-naczyniowych wynosi nawet 50% [133, 134]. W przypadku dodatniego wyniku testu nieinwazyjnego (test wysiłkowy, próba dobutaminowa) lub przy obecności przynajmniej 2 klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u potencjalnego biorcy wątroby istnieje wskazanie do wykonania koronarografii lub angiografii tomokomputerowej naczyń wieńcowych [135]. U chorych z zaburzeniem drogi odpływu lewej komory mogą wystąpić problemy w czasie zabiegu przeszczepienia i wymagają oni szczególnego nadzoru i monitorowania funkcji serca w celu uniknięcia tachykardii.

Nadciśnienie tętnicze jest także istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego i wymaga ono jak najwcześniejszego leczenia. Pierwszą rekomendowaną grupą leków są antagoniści wapnia. Spora liczba chorych wymaga jednak terapii wielolekowej i stosowania leków także z grupy inhibitorów układu renina–angiotensyna–aldosteron. Należy pamiętać, że stosowanie immunosupresji może pogarszać kontrolę ciśnienia tętniczego. Zaleca się wczesne odstawienie steroidów u chorych z nadciśnieniem.

Kolejny ważny czynnik to zespół metaboliczny. Występuje on u 44–58% pacjentów po 6 miesiącach od przeszczepienia wątroby i wiąże się z dużym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, w tym mózgowych [136].

Nadciśnienie wrotno-płucne dotyka 5–10% potencjalnych kandydatów do przeszczepienia wątroby, co przekłada się na gorsze rokowanie. Przed kwalifikacją chorzy ci powinni być leczeni prostaglandyną, inhibitorami fosfodiesterazy czy antagonistami endoteliny w celu poprawy poważnego rokowania. U 4–29% chorych z zaawansowaną chorobą wątroby występuje zespół wątrobowo-płucny. Dla tych chorych jedynym skutecznym leczeniem może być przeszczepienie wątroby [137].

Cukrzyca potransplantacyjna występuje również po przeszczepieniu wątroby. Ważnym elementem terapii jest leczenie nefarmakologiczne — zmiana stylu życia i edukacja [138]. Jeśli po 2–4 miesiącach kontrola glikemii jest nieprawidłowa, warto rozważyć włączenie doustnych leków hipoglikemizujących, a gdy sytuacja się powtarza, konieczna jest ponowna edukacja chorego [138].

Innym istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest dyslipidemia, która może się nasilić po leczeniu lekami immunosupresyjnymi. Podobnie jak w przypadku cukrzycy potrzebne są edukacja i leczenie nefarmakologiczne. W przypadku nieskuteczności rekomenduje się włączenie w pierwszej linii statyn, a jeżeli to konieczne, konwersję z cyklosporyny na takrolimus [139].

Van Wagner i wsp. [140] na podstawie analizy 1576 przypadków zgonów w ciągu 30 dni od przeszczepienia stworzyli model oceny ryzyka wczesnej śmierci sercowo naczyniowej uwzględ-

niający czynniki zależne od biorcy (wiek, hospitalizacja przed zabiegiem, konieczność leczenia w oddziale intensywnej terapii, zależność od respiratora, MELD i wywiad zakrzepicy żyły wrotnej), dawcy (graft pochodzący spoza ośrodka, wskaźnik masy ciała) i techniki chirurgicznej (czas zimnego niedokrwienia).

Podsumowując, należy zaznaczyć, że przeszczepienie wątroby zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe, a istotnym elementem w przygotowaniu potencjalnego biorcy jest odpowiednia ocena układu sercowo-naczyniowego przed transplantacją w celu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych po przeszczepieniu. W przypadku uzyskania dodatniego wyniku testu nieinwazyjnego (stres echo, test wysiłkowy) lub przy obecności przynajmniej 2 klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u potencjalnego biorcy wątroby istnieje wskazanie do wykonania koronarografii lub angiografii tomokomputerowej naczyń wieńcowych. W okresie po transplantacyjnym bardzo istotna jest prawidłowa kontrola nadciśnienia tętniczego oraz wszelkich zaburzeń metabolicznych (hiperlipidemia, cukrzyca).

MOŻLIWE ROZWIĄZANIA I INNOWACJE W TRANSPLANTACJI NEREK I WĄTROBY

OPTIMALNE WYKORZYSTANIE ZASOBÓW

Niedobór organów do przeszczepienia powoduje, że konieczne jest racjonowanie dostępu do tej formy leczenia, która przynosi chorym zarówno wydłużenie, jak i poprawę jakości życia. Nieliczne dostępne dane sugerują, że przynajmniej w niektórych krajach liczba i lokalizacja ośrodków przeszczepiających, a także liczba wykonywanych w każdym z ośrodków transplantacji mają wpływ na dostępność tych procedur oraz uzyskiwane wyniki. Niezbędna dla zapewnienia równego dostępu do zasobów jest organizacja wyboru pacjentów i alokacji narządów na poziomie krajowym, chociaż różnice pomiędzy ośrodkami i lekarzami w akceptacji narządów do przeszczepienia mogą prowadzić do różnic w dostępności procedur transplantacyjnych. Konieczne jest stałe monitorowanie zarówno list oczekujących, jak i ośrodków transplantacyjnych, także w zakresie uzyskiwanych wyników, tak aby wykorzystanie ograniczonych zasobów było jak najlepsze.

Efektywny krajowy program transplantacyjny wymaga zapewnienia odpowiedniej podaży organów, dokładnej charakterystyki dawcy i pobranego narządu, a także odpowiedniej liczby ośrodków przeszczepiających działających w określonych ramach prawnych z odpowiednim poziomem nadzoru, regulacji i przejrzystości działań. Każdy ośrodek musi zatrudniać specjalistów wielu dyscyplin (chirurgów, internistów, anestezjologów, radiologów interwencyjnych,

patologów, farmaceutów, pielęgniarek, dietetyków i koordynatorów). Dostępność ośrodków transplantacyjnych powinna zależeć od potrzeb, zasobów i uwarunkowań geograficznych; ośrodki przeszczepiające często jednak rozwijają się w sposób nieplanowany dzięki zaangażowaniu klinicyстів i wsparciu administracji szpitali, uznającej znaczenie finansowe i prestiż wynikający z wykonywania tych procedur. Dostępność ośrodków, standardy opieki i uzyskiwane wyniki różnią się znacząco pomiędzy krajami [141, 142].

Doniesienia dotyczące wpływu liczby wykonywanych rocznie procedur w poszczególnych ośrodkach na wyniki transplantacji nie są jednoznaczne i w większości odnoszą się do przeszczepiania wątroby. Analiza 35 000 przeszczepów w rejestrze ELTR wskazuje, że lepsze bezpośrednie wyniki mają ośrodki wykonujące powyżej 70 zabiegów rocznie [143]. Podobne wyniki uzyskali Macomber i wsp. [144] w Stanach Zjednoczonych. W jednym z wcześniejszych badań stwierdzono lepsze wyniki przeszczepień wątroby przy liczbie powyżej 20 transplantacji rocznie. W innych publikacjach nie potwierdzono jednak takiej zależności [145, 146]. Przyczyny obserwowanych różnic nie są do końca określone, może to wynikać z małych liczb, niedokładnej oceny ryzyka czy faktu, że w niektórych małych ośrodkach pracują doświadczeni chirurdzy [147]. Przyjmuje się jednak, że ośrodek podejmujący przeszczepianie wątroby od dawców zmarłych dla zapewnienia najlepszych wyników powinien wykonywać rocznie co najmniej 20 takich zabiegów.

Dostęp do procedury przeszczepienia jest też uwarunkowany czynnikami geograficznymi; rozmieszczenie ośrodków powinno odzwierciedlać populację na danym terenie, chorobowość, czynniki etniczne i inne. Nie jest też jasne, czy odległość wpływa na dostęp do transplantacji, jednak podróżowanie do oddalonych ośrodków nie jest korzystne dla pacjentów [148–151].

Pozostaje pytanie, czy alokacja zasobów może zapewnić pacjentom równość w dziedzinie transplantacji, rozumianej jako jednakowe szanse na umieszczenie na liście oczekujących, otrzymanie przeszczepu i uzyskanie podobnego wyniku (przy uwzględnieniu charakterystyki pacjentów: wieku, płci, rasy, zamożności i rozpoznania choroby zasadniczej). Nie ma na to pytanie jednoznacznej odpowiedzi, ponieważ w badaniach przyjmuje się różne mierniki oceny wyników, czas oceny (uwzględniający lub nie okres sprzed transplantacji) i wnioski mogą być błędne, jeżeli nie rozpatrzono wszystkich czynników ryzyka [152]. Nadmierne poleganie na ocenie wyników danego ośrodka może prowadzić do unikania akceptacji zarówno biorców, jak i dawców wyższego ryzyka, a także ograniczania udziału lekarzy w trakcie specjalizacji w procedurach transplantacyjnych. Unikanie pobierania narządów od dawców wysokiego ryzyka prowadzi do

zmniejszenia liczby przeszczepień, a tym samym zwiększa śmiertelność na liście oczekujących. Niekoniecznie więc lepsze wyniki w ośrodku przekładają się na większe korzyści dla chorych na liście oczekujących. Pacjenci powinni mieć dostęp do wyników każdego ośrodka transplantacyjnego, jednak jest to na razie praktykowane tylko w Wielkiej Brytanii (www.odt.nhs.uk) i Stanach Zjednoczonych (www.unos.org).

Duże znaczenie mają też przyjęte zasady alokacji narządów. Najczęściej obowiązują schematy alokacji w obrębie kraju. W przypadku wątrób decyduje pilność wskazań, co zmniejsza śmiertelność na liście oczekujących, ale może powodować wzrost kosztów opieki, a także zmniejsza szanse dla chorych o mniej pilnych wskazaniach, jednak pogarszających jakość życia chorych (ciężki świąd lub encefalopatia). W przypadku nerek schematy alokacji uwzględniają wiele czynników. Trzeba podkreślić, że zarówno zasady alokacji, jak i monitorowanie wyników nie mogą ograniczać innowacji i badań naukowych. Część danych wskazuje, że ośrodki prowadzące badania naukowe zapewniają lepszą opiekę nad pacjentami. Podsumowując, schematy alokacji dostarczają pewnych ram, ponieważ jednak ośrodki transplantacyjne różnią się w wykorzystaniu dawców, niekoniecznie zapewnia to najlepsze wykorzystanie ograniczonych zasobów.

NOWOŚCI KLINICZNE W PRZESZCZEPIANIU NARZĄDÓW

Ponieważ liczba pacjentów na listach oczekujących na przeszczepienie stale rośnie, aby sprostać tym wyzwaniom, trzeba znaleźć nowe rozwiązania. Jednym z problemów jest znaczna liczba utrat przeszczepionych narządów, jak też ich suboptymalna funkcja. Częściowo wynika to z ryzyka niestosowania się chorych do zaleceń regularnego leczenia immunosupresyjnego, co prowadzi do występowania AMR, ale także z konieczności zapewnienia dostępności do leków, szczególnie tam, gdzie barierą jest koszt leczenia.

Konieczne są innowacje w dziedzinach: nowych technik diagnostycznych, strategii rozpoznawania i leczenia ostrego odrzucenia, rozpoznawania problemów i poprawy współpracy z pacjentami, nawrotu choroby podstawowej, optymalnego wykorzystania narządów, indukcja tolerancji w celu redukcji powikłań immunosupresji, a także medycyny regeneracyjnej do poprawy jakości i liczby narządów do przeszczepienia.

Efektywne wykorzystanie narządów pochodzących od zmarłych dawców wymaga rozwoju technik pozwalających ocenić rzeczywisty stopień zarówno ostrego uszkodzenia, jak też wpływ biologicznych procesów starzenia; najbardziej obiecujące są badania molekularne. Ważny może się okazać rozwój różnych sposobów prezerwacji

narządów, na przykład z użyciem perfuzji mechanicznej, tak jak w przypadku przeszczepów płuc [153]. Wreszcie, wciąż trwają badania nad wytworzeniem sztucznych narządów z wykorzystaniem jako „rusztowań” narządów odrzuconych w procesie kwalifikacji; nie należy też zapominać o ksenotransplantacji.

Wykorzystanie technik molekularnych, na przykład do interpretacji wyników biopsji, może stworzyć perspektywę dokładniejszej klasyfikacji chorób i wyodrębnienia biomarkerów, które w przyszłości pozwolą na wczesne wykrywanie i leczenie zagrożeń dla przeszczepionego narządu. Genetyka molekularna otwiera drogę do badania rzadkich niezgodności pomiędzy dawcą a biorcą, takich jak brak pojedynczego białka u biorcy, co może wyzwolić odpowiedź immunologiczną. Takie typowanie tkankowe „wysokiej rozdzielczości” może pomóc zidentyfikować niezgodności mające potencjał do wyzwolenia niszczących DSA.

Poszukiwanie tolerancji immunologicznej ma na celu ograniczenie stosowania immunosupresji, a tym samym działań niepożądanych i powikłań. W takich badaniach trzeba brać pod uwagę różnice w mechanizmach rozwoju TCMR i AMR, szczególnie w późnym okresie po transplantacji. Potrzebna jest także nowa wiedza odnośnie do układu immunologicznego i jego regulacji; może część obecnie otrzymujących leczenie immunosupresyjne pacjentów w istocie go nie wymaga? Jaki jest długookresowy wpływ immunosupresji na regulację odpowiedzi immunologicznej?

Medycyna regeneracyjna na razie nie ma większego znaczenia w dziedzinie transplantacji. Najbardziej zaawansowane są próby nad stworzeniem wszczepialnego graftu wątroby z autologicznych komórek biorcy. Strategia ta ma ogromny potencjał; po pierwsze pozwoliłaby ograniczyć niedobór organów do przeszczepu, a jednocześnie biorcy nie wymagałoby leczenia immunosupresyjnego ze wszystkimi jego niekorzystnymi następstwami. Obecnie podejmowane są próby wykorzystania narządów pozbawionych komórek jako „rusztowania” możliwego do zasiedlenia odpowiednimi liniami komórkami potencjalnego biorcy, a następnie dojrzewanie takiego narządu w specjalnych bioreaktorach. Badania na zwierzętach wskazują na wykonalność takiego podejścia, jednak okresy przeżycia są bardzo ograniczone. Krytyczne wydaje się uzyskanie odpowiednio trwałego i funkcjonalnego łożyska naczyniowego w przeszczepianym narządzie; pomocne w tym mogą być nowe, nieindukujące wykrzepiania materiały [154–164]. Osobnym ograniczeniem jest pozyskanie odpowiedniej liczby ludzkich komórek koniecznych do odtworzenia w pełni funkcjonalnej mikroarchitektury narządu. Obecnie wykorzystuje się w tym celu indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (iPSCs, *induced*

Wnioski — przeszczepianie wątroby
Istnieją dane świadczące o tym, że stosowanie długodziałających preparatów takrolimusa po przeszczepieniu wątroby wiąże się z lepszym przeżyciem graftu i pacjenta.
Optymalna, wczesna immunosupresja wydaje się podstawą prewencji wytworzenia <i>de novo</i> DSA, wystąpienia AMR czy rozwoju niewydolności graftu.
Wysoka zmienność stężenia takrolimusa wiąże się z większym ryzykiem późnego odrzucania przeszczepionego narządu.
Ostre odrzucenie komórkowe jest najczęstszą konsekwencją niezastosowania się pacjentów do przyjmowania regularnie immunosupresji.
Schorzenia sercowo-naczyniowe to najczęstsza przyczyna zgonów po przeszczepieniu wątroby.
Poprzez identyfikację pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju dysfunkcji graftu i ich modyfikacji można osiągnąć lepsze wieloletnie wyniki przeszczepienia w tej grupie chorych.

pluripotent stem cells), jednak stawia to wiele wyzwań związanych z koniecznością wywołania różnicowania tych komórek w odpowiednich kierunkach (komórek dróg żółciowych, nabłonka zatok wątroby i innych), a także ich dojrzałości funkcjonalnej. Na szczęście dla leczenia niektórych schorzeń, w tym wrodzonych zaburzeń metabolicznych, może nie być konieczne przeszczepienie całej wątroby, a jedynie zapewnienie około 35% funkcjonalnej masy narządu [165].

Badania nad inżynierią wątroby (i innych narządów) są więc wciąż na wczesnym etapie i konieczne będzie rozwiązanie wielu problemów. Podstawowe składowe procesy są już jednak opracowane, a metoda ta pozostaje obiecującym obszarem badań.

NOWOŚCI KLINICZNE W MEDYCYNIE

Jednym z największych wyzwań w transplantologii jest zapobieganie odrzucaniu przeszczepionych narządów bez konieczności długookresowego stosowania farmakologicznej immunosupresji. Realizacja tego celu pozwoliłaby znacząco poprawić przeżycie przeszczepionych narządów i obniżyć koszty opieki. Konsorcjum Unii Europejskiej z udziałem ośrodków ze Stanów Zjednoczonych — *ONE Study* — zostało powołane do badań nad zastosowaniem terapii komórkowej w dziedzinie transplantacji narządów.

Kondycjonowanie odpowiedzi immunologicznej biorców narządów w kierunku uzyskania tolerancji przy użyciu zaawansowanych produktów komórkowych jest obiecującą i technicznie możliwą metodą działania. Wiele typów komórek może promować tolerancję immunologiczną (m.in. regulatorowe limfocyty T-Treg, makrofagi i komórki dendrytyczne) i są one już stosowane we wczesnych badaniach klinicznych. Głównym zadaniem *One Study* jest wyprodukowanie odrębnych populacji hematopoetycznych komórek regulatorowych, a następnie ocenić i porównać ich bezpieczeństwo i możliwości w ograniczeniu koniecznej immunosupresji u biorców narządów. W tym celu jako pierwszy etap przeprowadzono rekrutację do

grupy kontrolnej pacjentów nieotrzymujących terapii komórkowych (*reference group trial*) — obecnie grupa ta weszła już w okres długoterminowej obserwacji. Równolegle rozpoczęła się rekrutacja do 6 równoległych badań w grupach otrzymujących terapię komórkową w miejsce basiliximabu, użytego do indukcji w grupie kontrolnej. Każda z grup będzie liczyć 8–16 pacjentów. Końcowym efektem będzie porównanie różnych terapii komórkowych między sobą, a także w zestawieniu z grupą kontrolną, i wybór tych metod terapii, które zapewnią najlepsze wyniki do dalszych badań klinicznych. Niewątpliwym sukcesem badania *One Study* jest też stworzenie metody standaryzacji badań immunologicznych u biorców z wykorzystaniem centralnego laboratorium w szpitalu Charite w Berlinie, co pozwoli na wiarygodne porównanie próbek pobranych od pacjentów uczestniczących w różnych grupach badawczych i różnych ośrodkach. Badanie *One Study* powinno zapewnić użyteczne dane odnośnie do zastosowania i możliwych efektów terapii komórkowych dla redukcji konwencjonalnej immunosupresji w przeszczepianiu nerek.

ROCZNA KLINICZNA OCENA BIORCY I INNE PRZYSZŁOŚCIOWE MODELE OPIEKI

Opieka nad pacjentem po transplantacji ma na celu wydłużenie przeżycia pacjenta i jego przeszczepionego narządu, a także jakości życia. We wczesnym okresie po przeszczepieniu głównym celem jest zapobieganie odrzucaniu i poprawa funkcji graftu; w późniejszym konieczne jest zwrócenie uwagi także na inne czynniki ryzyka, takie jak infekcje, nowotwory i przedwczesny zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Konieczne jest też działanie mające na celu poprawę współpracy z pacjentem w zakresie regularnego przyjmowania leków immunosupresyjnych.

W różnych krajach i regionach stosowane są odmienne modele opieki nad chorym po przeszczepieniu. W części ośrodków chory pozostaje pod stałą opieką ośrodka przeszczepiającego przez cały okres leczenia, w pozostałych po pierwszym okresie opieka przekazywana jest lekarzom w miejscu zamieszkania chorego, gdzie nieko-

niecznie ma on dostęp do specjalisty z zakresu transplantologii. Zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych występuje znaczne zróżnicowanie form opieki [166]. Biorąc pod uwagę stale rosnącą liczbę pacjentów po przeszczepieniu nerki i potencjalny niedobór nefrologów z doświadczeniem w transplantacji, niezbędne jest wypracowanie na przyszłość optymalnego modelu opieki.

Jedną z opcji jest coroczna kompleksowa ocena pacjenta w poradni transplantacyjnej, obejmująca wielokierunkową ocenę ryzyka oraz poradnictwo dla pacjenta i jego rodziny zgodnie z obowiązującymi zaleceniami [167, 168]. Zwykle ocena obejmuje skórę (konsultacja dermatologiczna), ryzyko sercowo-naczyniowe (stężenia lipidów, cukrzyca, ciśnienie tętnicze i leki, takie jak statyny), badanie przesiewowe w kierunku cukrzycy (glukoza na czczo, HbA1c lub test tolerancji glukozy) oraz wywiad dotyczący regularnego przyjmowania leków. Dla części pacjentów potrzebne są dodatkowe porady, na przykład dotyczące utraty wagi lub poradnictwa przed zająciem w ciąży.

Opieka medyczna w coraz większym stopniu zmienia się w kierunku włączenia pacjentów do procesu terapeutycznego; pacjenci już w tej chwili mają wgląd do swoich wyników badań i dokumentacji medycznej. Coraz częściej proces leczenia staje się interaktywny. W Stanach Zjednoczonych funkcjonuje między innymi portal internetowy *Renal Patient View* (www.patientview.org), gdzie pacjenci mają wgląd do swoich wyników, zaleceń, leków i korespondencji prowadzonej z innymi specjalistami. Mogą też wprowadzać swoje pomiary ciśnienia, masy ciała, stężenia glukozy. Liczba korzystających z tego systemu pacjentów i klinik stale się zwiększa. Wykorzystywane są też inne podobne platformy.

Do dyspozycji klinicystów pozostają aplikacje zarówno w sieci, jak też na urządzenia przenośne (np. kalkulator ryzyka sercowo-naczyniowego czy kalkulator ryzyka opracowany przez Astellas Pharma Europe) [81]. Ten ostatni pozwala między innymi na ocenę stopnia stosowania się chorego do zaleceń lekowych na podstawie kwestionariusza BAASIS oraz oszacowanie zmienności stężeń takrolimusa [169]. Biorąc pod uwagę rosnące potrzeby i liczbę pacjentów, należy się spodziewać dynamicznego rozwoju różnych form konsultacji pacjenta „na odległość” z wykorzystaniem telemedycyny.

NOWOŚCI TECHNOLOGICZNE W TRANSPLANTOLOGII

Wśród nowości technologicznych, które już są stosowane szeroko w praktyce, należy wymienić oznaczanie przeciwciał DSA za pomocą testów fazy stałej (Luminex), które pozwoliło na szczegółową diagnostykę tych przeciwciał i ich specyficzną rolę w przewlekłym uszkodzeniu przeszczepionej nerki. Kolejne nowości techno-

logiczne znajdują się na wczesnym etapie rozwoju i nie są jeszcze dostępne w rutynowej praktyce. Trzeba też pamiętać, że technologie, których rozwój nie był pierwotnie związany z zastosowaniami w medycynie, na przykład aplikacje mobilne, także mogą być wykorzystywane do ułatwienia, a czasem polepszenia interakcji pomiędzy pacjentem i jego lekarzem.

Jedną z nowości testowanych także w transplantologii jest system monitorowania przyjętych tabletek (ISS, *ingestible sensor system*), polegający na dołączeniu do każdej dawki leku mikroczujnika aktywowanego w momencie połknięcia tabletki. Pacjent jest wyposażony w przyklejony czujnik osobisty odczytujący informacje o przyjęciu leku i przekazujący je przez łącze Bluetooth do smartfona, który z kolei wysyła dane do bezpiecznej bazy centralnej [170]. System został już wdrożony w Europie i Stanach Zjednoczonych. Choć wiza stałej kontroli przez „Wielkiego Brata” wydaje się przygnębiająca, przy zastosowaniu ISS uzyskano bardzo wysoką regularność (99,4%) przyjmowania mykofenolanu mofetilu u chorych po transplantacji nerki [170]. Podejście tego typu, stosowane także w innych dziedzinach medycyny, może poprawić stosowanie się chorych do zaleceń i polepszyć wyniki przeszczepiania w przyszłości.

Innym nowym rozwiązaniem technologicznym może być system zdalnego monitorowania pacjentów składający się z aplikacji na telefon, dzięki której pacjenci mogą wprowadzać swoje dane, takie jak pomiary ciśnienia, stężeń glukozy czy kreatyniny. Jeżeli wartość znajduje się poza ustalonym zakresem dla danego pacjenta, lekarz prowadzący otrzyma w swoim komputerze oflagowaną wiadomość i będzie mógł odpowiednio wcześniej interweniować. System jest w tej chwili w fazie testów i spotkał się z przychylnym przyjęciem przez pacjentów.

Kolejną nową technologią może się stać system domowego monitorowania stężeń leków, na przykład takrolimusa, w pojedynczej kropli krwi, podobnie jak w przypadku domowych pomiarów stężenia glukozy u chorych z cukrzycą. Pozwoli to na uproszczenie procedury i uniknięcie niektórych problemów, między innymi różnych rodzajów testów używanych przez laboratoria. Tego rodzaju system został już poddany wstępnej ocenie w jednej z klinik we Francji, gdzie uzyskano silną korelację pomiędzy wynikami pomiaru z pojedynczej kropli i z krwi pełnej w laboratorium szpitalnym.

ZMIENIAJĄCA SIĘ OPIEKA ZDROWOTNA — PACJENT I APLIKACJA

Obecnie widać szybko postępujące zmiany w opiece nad pacjentem związane z nowymi technologiami cyfrowymi. W przyszłości będziemy świadkami rozwoju technologii, które pozwolą na zbieranie informacji o stanie pacjenta w sposób

ciągły poprzez przenośne systemy pomiarowe, bezpieczne przesyłanie i przechowywanie tych danych, a wizytę pacjenta w gabinecie być może zastąpi wideokonferencja. Technologia cyfrowa łączy wyjątkowe właściwości:

1. Globalny dostęp do niemal nieograniczonej liczby cennych informacji dostępnych dla pacjenta i pracowników służby zdrowia, pozwalający na współpracę między nimi w wirtualnej przestrzeni,
2. Niskie koszty.
3. Automatyczny rozwój aplikacji metodą prób i błędów.
4. Możliwość pozyskania nowych źródeł finansowania.

W jaki sposób te zmiany wpłyną na działanie systemu opieki zdrowotnej i relacje pacjent–lekarz — trudno obecnie przewidzieć. Niektóre szacunki przewidują zmniejszenie o 40% liczby wizyt ambulatoryjnych, zastąpionych przez wizyty „wirtualne”. Pacjenci uzbrojeni w nowe technologie również zaczynają zmieniać swoje zachowania; najpierw zbierają informacje i dokonują samooceny, częściowo także poprzez kontakty w sieciach społecznościowych, a dopiero potem decydują się na kontakt z lekarzem. Pacjenci tacy mogą być lepszymi partnerami dla lekarza we wprowadzaniu działań przynoszących najlepsze efekty lecznicze. Analiza zachowań takich osób może także pomóc im w wyborze innego, bardziej odpowiedniego dla nich stylu życia.

Wszystkie nowe technologie cyfrowe są źródłem bardzo dużej liczby danych. Wyzwaniem w najbliższych latach będzie analiza informacji, ich wizualizacja i wykorzystanie w praktyce. Może to wymagać zastosowania nowych metod analitycznych, na przykład przetwarzania w chmurze.

ANALIZA DUŻEJ LICZBY DANYCH I PRZYSZŁOŚĆ OPIEKI ZDROWOTNEJ

Poprawa opieki zdrowotnej wywarła ogromny wpływ na zdrowie populacji i indywidualnych osób w ostatnich 50 latach, a dziedzina transplantologii jest dobrym przykładem na to, jak nowoczesna nauka przekłada się na efektywną opiekę nad chorym.

Po latach zadziwiającego postępu w większości krajów pojawiło się jednak wiele problemów, uwidocznionych przez obserwację występowania nieuzasadnionych różnic, które są uderzającą cechą opieki zdrowotnej. Za nieuzasadnione uważa się różnice, które nie wynikają ani z potrzeb, ani z preferencji pacjentów. Występują one we wszystkich specjalnościach, w których tylko osoby dotknięte problemem dotrą do wyspecjalizowanych usług, z wyjątkiem traumatologii i, może, onkologii. Występowanie wspomnianych różnic odsłania kolejne problemy:

- niepowodzenie w zapobieganiu chorobie i inwalidztwu,
- rozrzutne korzystanie z zasobów,

- nierówności w dostępie do usług,
- nadużycie i szkody wywołane „zbyt dużą dawką medycyny” według *British Medical Journal* (<http://www.bmj.com/too-much-medicine>).

Powyższe obserwacje stały się możliwe dzięki analizie dużej liczby danych dostępnych od niedawna w opiece zdrowotnej („Big Data”), których przetwarzanie zaczęło być dostępne dzięki rozwojowi techniki przetwarzania w chmurze (*cloud computing*).

Zapewnienie jakości i bezpieczeństwa opieki jest ważnym celem, doskonale widocznym w dziedzinie przeszczepiania narządów. Jednak odmiennym od jakości zagadnieniem jest wartość, którą określają 3 kategorie:

1. Wartość związana z alokacją, określona przez sposób, w jaki zasoby są rozdzielane pomiędzy różne grupy w populacji.
2. Wartość „techniczna” określona jako skuteczność wykorzystania zasobów na potrzeby wszystkich potrzebujących w danej populacji.
3. Wartość „osobista” zdefiniowana przez to, jak decyzje przekładają się na wartości istotne dla indywidualnego pacjenta.

Rozważając przyszłość transplantacji nerek i wątroby, trzeba brać pod uwagę dwie z nich: wartość związaną z alokacją i wartość „osobistą”, szczególnie w sytuacji, kiedy z powodu niedoboru środków finansowych zwiększa się rozdziew pomiędzy potrzebami a możliwościami.

W dziedzinie chorób wątroby na pewno konieczne jest zwiększenie inwestycji w transplantację, ale trzeba też brać pod uwagę prewencję i leczenie zakażenia HCV, otyłości, nadużywania alkoholu i zaawansowanej choroby wątroby. W zakresie chorób nerek wybór obejmuje różne możliwości: zapobieganie, leczenie zachowawcze, dializoterapię i transplantację; być może konieczne jest przekierowanie środków z dializoterapii na przeszczepianie, przy uwzględnieniu wartości „osobistych”.

Decyzje podejmowane przez indywidualnych pacjentów są oparte w głównej mierze na dostępnej wiedzy, często dostosowanej do ich potrzeb przez klinicystów. Jednak dodatkowym czynnikiem jest wartość na poziomach osobistym i społecznym. Na poziomie społecznym zagrażającym problemem jest nadmierne leczenie, kiedy przynosi więcej uszczerbku niż korzyści — na przykład rosną obawy co do dializowania chorych ze znaczną współchorobowością. Jeżeli wybór byłby dany pacjentom, to część zapewne nie wybrałaby leczenia dializami; uwolnione środki można by skierować na transplantację.

Powyższe zagadnienia muszą być brane pod uwagę przez płatników, ale też powinny być szeroko dyskutowane przez klinicystów i grupy pacjentów z uwzględnieniem lokalnej specyfiki. Zróżnicowanie w dostępności usług wynika bowiem często z wcześniejszych decyzji inwestycyjnych i wpływa na to, jak zasoby są rozdzielane obecnie w dziedzinie chorób nerek i wątroby.

1. Patient and graft survival following liver transplantation: data from the European Liver Transplant Registry; dostępne na: <http://www.eltr.org/-Results-.Html>.
2. Gondos A., Döhler B., Brenner H. i wsp. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation* 2013; 95: 267–274.
3. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L. i wsp. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 783–790.
4. Krepala C., Famulski K.S., Chang J. i wsp. Comparing molecular assessment of implantation biopsies with histologic and demographic risk assessment. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 415–426.
5. Sis B., Jhangri G.S., Bunnag S. i wsp. Endothelial gene expression in kidney transplants with alloantibody indicates antibody-mediated damage despite lack of C4d staining. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2312–2323.
6. Einecke G., Sis B., Reeve J. i wsp. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2520–2531.
7. Halloran P.F., Chang J., Famulski K. i wsp. Disappearance of T cell-mediated rejection despite continued antibody-mediated rejection in late kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1711–1720.
8. Loupy A., Vernerey D., Tinel C. i wsp. Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 26: 1721–1731.
9. Adam R., Karam V., Delvart V. i wsp. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J. Hepatol.* 2012; 57: 675–688.
10. Karam V., Gunson B., Roggen F. i wsp. Quality control of the European Liver Transplant Registry: results of audit visits to the contributing centers. *Transplantation* 2003; 75: 2167–2173.
11. Adam R., Cailliez V., Majno P. i wsp. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet.* 2000; 356: 621–627.
12. Adam R., Karam V., Delvart V. i wsp. Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1267–1282.
13. Collaborative Transplant Study. CTS registry; dostępne na: www.ctstransplant.org.
14. Opelz G. Effect of HLA-A,-B and -DR mismatches on graft survival. *Collab. Transpl. Study Newsl.* 1. 1985.
15. Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994; 58: 443–446.
16. Opelz G., Döhler B., Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 720–728.
17. Opelz G. Steroid dosage and posttransplant cataract. *Collab. Transpl. Study Newsl.* 1. 2015.
18. Opelz G., Döhler B., Ruhentrosth A. i wsp. The Collaborative Transplant Study registry. *Transplant. Rev.* 2013; 27: 43–45.
19. Opelz G., Döhler B. Association between steroid dosage and death with a functioning graft after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2096–2105.
20. Opelz G. Tacrolimus trough levels and kidney graft survival. *Collab. Transpl. Study Newsl.* 1. 2014.
21. Serón D., Arias M., Campistol J.M. i wsp. Late renal allograft failure between 1990 and 1998 in Spain: a changing scenario. *Transplantation* 2003; 76: 1588–1594.
22. Jurewicz W.A. Tacrolimus versus cyclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (Suppl 1): i7–i11.
23. Opelz G., Döhler B. Effect on kidney graft survival of reducing or discontinuing maintenance immunosuppression after the first year posttransplant. *Transplantation* 2008; 86: 371–376.
24. Hsiao M., Fernandez H.E., Gjertson D. i wsp. Monitoring nonadherence and acute rejection with variation in blood immunosuppressant levels in pediatric renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 918–922.
25. Borra L.C., Roodnat J.I., Kal J.A. i wsp. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2757–2763.
26. Chisholm-Burns M.A., Spivey C.A., Rehfeld R. i wsp. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2497–2504.
27. Moreso F., Ibernón M., Gomà M. i wsp. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 747–752.
28. Heilman R.L., Devarapalli Y., Chakkerla H.A. i wsp. Impact of subclinical inflammation on the development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 563–570.
29. Wiebe C., Gibson I.W., Blydt-Hansen T.D. i wsp. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1157–1167.
30. Liefeldt L., Brakemeier S., Glander P. i wsp. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1192–1198.
31. Moreso F., Serón D., Carrera M. i wsp. Baseline immunosuppression is associated with histological findings in early protocol biopsies. *Transplantation* 2004; 78: 1064–1068.
32. Malinoski D.J., Patel M.S., Ahmed O. i wsp. The impact of meeting donor management goals on the development of delayed graft function in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 993–1000.
33. Cohen D.J., StMartin L., Christensen L.L. i wsp. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1995–2004. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1153–1169.
34. Moers C., Smits J.M., Maathuis M.H. i wsp. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 7–19.
35. Moers C., Pirenne J., Paul A. i wsp. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 770–771.
36. Kwiatkowski A., Wszola M., Kozieradzki M. i wsp. Machine perfusion preservation improves renal allograft survival. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1942–1947.
37. Mikhalski D., Wissing K.M., Ghisdal L. i wsp. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation* 2008; 85: S3–S9.
38. Loupy A., Hill G.S., Jordan S.C. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 348–357.
39. Loupy A., Viglietti D., Mengel M. Complement inhibition in HLA-incompatible kidney transplants: persisting antibody-mediated injury despite marked decrease of clinical ABMR. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1139–1140.
40. Loupy A., Lefaucheur C., Vernerey D. i wsp. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1215–1226.
41. Lefaucheur C., Viglietti D., Bentlejewski C. i wsp. IgG donor-specific antihuman HLA antibody subclasses and kidney allograft antibody-mediated injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 27: 293–304.
42. Halloran P.F., Pereira A.B., Chang J. i wsp. Microarray diagnosis of antibody-mediated rejection in kidney transplant biopsies: an international prospective study (INTERCOM). *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2865–2874.
43. Loupy A., Lefaucheur C., Vernerey D. i wsp. Molecular microscope strategy to improve risk stratification in early antibody-mediated kidney allograft rejection. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25: 2267–2277.
44. Sellarés J., de Freitas D.G., Mengel M. i wsp. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 388–399.
45. Denhaerynck K., Dobbels F., Cleemput I. i wsp. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl. Int.* 2005; 18: 1121–1133.
46. Schäfer-Keller P., Steiger J., Bock A. i wsp. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 616–626.
47. Fine R.N., Becker Y., De Geest S. i wsp. Nonadherence consensus conference summary report. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 35–41.
48. Kessler M. Improving treatment adherence in kidney transplantation: a major challenge. *Nephrol. Ther.* 2014; 10: 145–150.
49. Siegal B., Greenstein S. Compliance and noncompliance in kidney transplant patients: cues for transplant coordinators. *J. Transpl. Coord.* 1999; 9: 104–108.

50. Dharancy S., Giral M., Tetaz R. i wsp. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clin. Transplant.* 2012; 26: E293–E299.
51. Kripalani S., Yao X., Haynes R.B. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 540–550.
52. Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K. i wsp. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care.* 2009; 15: e22–e33.
53. Kuypers D.R., Peeters P.C., Sennesael J.J. i wsp. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 333–340.
54. Dobbels F., De Geest S. The Picasso-Tx study; dostepne na: <http://www.socialspacescuo.be/projects/2015-2/picasso-tx>.
55. Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. i wsp. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2562–2575.
56. Geddes C.C., Jardine A.G., Kingsmore D. i wsp. Five-year outcomes after a change from a cyclosporin-based to a 'low-dose' tacrolimus-based primary immunosuppression regimen for incident kidney transplants — the Glasgow experience. *Clin. Transpl.* 2012: 95–102.
57. Kahan B.D., Welsh M., Urbauer D.L. i wsp. Low intraindividual variability of cyclosporin A exposure reduces chronic rejection incidence and health care costs. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1122–1131.
58. Waiser J., Slowinski T., Brinker-Paschke A. i wsp. Impact of the variability of cyclosporin A trough levels on long-term renal allograft function. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1310–1317.
59. Vanhove T., Vermeulen T., Annaert P. i wsp. High inpatient variability of tacrolimus concentrations predicts accelerated progression of chronic histologic lesions in renal recipients. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 2954–2963.
60. Ekberg H., Mamelok R.D., Pearson T.C. i wsp. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study. *Transplantation* 2009; 87: 1360–1366.
61. Wu M.J., Cheng C.Y., Chen C.H. i wsp. Lower variability of tacrolimus trough concentration after conversion from Prograf to Advagraf in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 92: 648–652.
62. Stiff F., Stolk L.M., Undre N. i wsp. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 775–780.
63. Facundo Molas C., Serra Cabañas N., Canal Girol C. i wsp. Biopsias de seguimiento post trasplante renal. Qué injertos son mas susceptibles de rechazo subclínico? XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Barcelona. Accessed November 2015. Abstract: 517. Published 2014.
64. Guirado L., Cantarell C., Franco A. i wsp. 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: 1965–1971.
65. Kuypers D.R.J., Bonvoisin C.A., Peeters P. i wsp. Superior medication adherence to tacrolimus modified release once-daily (QD) compared to tacrolimus twice-daily (BID) in stable renal transplant patients (abstract RO-256). *Transpl. Int.* 2011; 24 (Suppl 2): 199.
66. Gill J.S., Tonelli M., Mix C.H. i wsp. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 1636–1642.
67. Kolonko A., Chudek J., Wiecek A. Improved kidney graft function after conversion from twice daily tacrolimus to a once daily prolonged-release formulation. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2950–2953.
68. Tinti F., Meçule A., Poli L. i wsp. Improvement of graft function after conversion to once daily tacrolimus of stable kidney transplant patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 4047–4048.
69. Guirado L., Burgos D., Cantarell C. i wsp. Medium-term renal function in a large cohort of stable kidney transplant recipients converted from twice daily to once-daily tacrolimus. *Transplant. Direct.* 2015; 1: e24.
70. Alloway R., Steinberg S., Khalil K. i wsp. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 867–870.
71. Jardine A.G., Gaston R.S., Fellstrom B.C. i wsp. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011; 378: 1419–1427.
72. Wilkinson A., Kasiske B.L. Long-term posttransplant management and complications. W: Danovitch G.M. (red.). *Handbook of kidney transplantation.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 234–278.
73. U.S. Renal Data System. End Stage Renal Disease: Transplantation. Vol 1 Chapter 7. Bethesda, MD; dostepne na: 2013. http://www.usrds.org/2013/pdf/v1_ch7_13.pdf.
74. Davidson J., Wilkinson A., Dantal J. i wsp. New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75: S3–S24.
75. Luan F.L., Steffick D.E., Ojo A.O. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91: 334–341.
76. Pham P.T., Pham P.M., Pham S.V. i wsp. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 175–186.
77. Fellström B., Jardine A.G., Soveri I. i wsp. Renal dysfunction is a strong and independent risk factor for mortality and cardiovascular complications in renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1986–1991.
78. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. i wsp. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296–1305.
79. Holdaas H., Fellström B., Jardine A.G. i wsp. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
80. Shirali A.C., Bia M.J. Management of cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 491–504.
81. Soveri I., Holme L., Holdaas H. i wsp. A cardiovascular risk calculator for renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 94: 57–62.
82. Soveri I., Snyder J., Holdaas H. i wsp. The external validation of the cardiovascular risk equation for renal transplant recipients: applications to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. *Transplantation* 2013; 95: 142–147.
83. Barbier L., Garcia S., Cros J. i wsp. Assessment of chronic rejection in liver graft recipients receiving immunosuppression with low-dose calcineurin inhibitors. *J. Hepatol.* 2013; 59: 1223–1230.
84. Curry M.P., Forns X., Chung R.T. i wsp. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology.* 2015; 148: 100–107.
85. Charlton M., Gane E., Manns M.P. i wsp. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015; 148: 108–117.
86. Schoening W.N., Buescher N., Rademacher S. i wsp. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 2384–2394.
87. O'Leary J.G., Demetris A.J., Friedman L.S. i wsp. The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 779–787.
88. O'Leary J.G., Shiller S., Bellamy C. i wsp. Acute liver allograft antibody-mediated rejection: an inter-institutional study of significant histopathological features. *Liver Transpl.* 2014; 20: 1244–1255.
89. Kaneku H., O'Leary J.G., Banuelos N. i wsp. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1541–1548.
90. O'Leary J.G., Kaneku H., Demetris A.J. i wsp. Antibody-mediated rejection as a contributor to previously unexplained early liver allograft loss. *Liver Transpl.* 2014; 20: 218–227.
91. Del Bello A., Congy-Jolivet N., Muscari F. i wsp. Prevalence, incidence and risk factors for donor-specific anti-HLA antibodies in maintenance liver transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 867–875.
92. Miyagawa-Hayashino A., Yoshizawa A., Uchida Y. i wsp. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl.* 2012; 18: 1333–1342.
93. Ohe H., Uchida Y., Yoshizawa A. i wsp. Association of anti-human leukocyte antigen and anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies with liver allograft fibrosis after immunosuppression withdrawal. *Transplantation* 2014; 98: 1105–1111.
94. O'Leary J.G., Kaneku H., Jennings L. i wsp. Donor-specific alloantibodies are associated with fibrosis progression after liver transplantation in hepatitis C virus-infected patients. *Liver Transpl.* 2014; 20: 655–663.

95. Iacob S., Cicinnati V.R., Lindemann M. i wsp. Donor-specific anti-HLA antibodies and endothelial C4d deposition-association with chronic liver allograft failure. *Transplantation* 2015; 99: 1869–1875.
96. Yamada H., Kondou H., Kimura T. i wsp. Humoral immunity is involved in the development of pericentral fibrosis after pediatric live donor liver transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2012; 16: 858–865.
97. Markiewicz-Kijewska M., Kaliciński P., Kluge P. i wsp. Immunological factors and liver fibrosis in pediatric liver transplant recipients. *Ann. Transplant.* 2015; 20: 279–284.
98. Wozniak L.J., Hickey M.J., Venick R.S. i wsp. Donor-specific HLA antibodies are associated with late allograft dysfunction after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 2015; 99: 1416–1422.
99. O'Leary J.G., Cai J., Freeman R. i wsp. Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 603–614.
100. Meurisse N., Jochmans I., Laleman W. i wsp. Association between delayed graft function and patient survival after liver transplantation. (Poster 634). Presented at: The 16th Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT). Vienna, 8–11 September, 2013.
101. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B. i wsp. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16: 943–949.
102. Balderramo D., Navasa M., Cardenas A. Current management of biliary complications after liver transplantation: emphasis on endoscopic therapy. *Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 34: 107–115.
103. Sharma S., Gurakar A., Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl.* 2008; 14: 759–769.
104. Nijboer W.N., Moers C., Leuvenink H.G. i wsp. How important is the duration of the brain death period for the outcome in kidney transplantation? *Transpl. Int.* 2011; 24: 14–20.
105. Kotsch K., Ulrich F., Reutzel-Selke A. i wsp. Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 2008; 248: 1042–1050.
106. D'Amico F., Vitale A., Piovan D. i wsp. Use of N-acetylcysteine during liver procurement: a prospective randomized controlled study. *Liver Transpl.* 2013; 19: 135–144.
107. D'Amico F., Vitale A., Gringeri E. i wsp. Liver transplantation using suboptimal grafts: impact of donor harvesting technique. *Liver Transpl.* 2007; 13: 1444–1450.
108. Pirenne J., Van Gelder F., Coosemans W. i wsp. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001; 7: 540–545.
109. Adam R., Delvart V., Karam V. i wsp. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 395–406.
110. Fondevila C., Hessheimer A.J., Maathuis M.H. i wsp. Hypothermic oxygenated machine perfusion in porcine donation after circulatory determination of death liver transplant. *Transplantation* 2012; 94: 22–29.
111. Dutkowski P., Schlegel A., de Oliveira M. i wsp. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J. Hepatol.* 2014; 60: 765–772.
112. Op Den Dries S., Sutton M.E., Karimian N. i wsp. Hypothermic oxygenated machine perfusion prevents arteriole necrosis of the peribiliary plexus in pig livers donated after circulatory death. *PLoS One.* 2014; 9: e88521.
113. Schlegel A., Graf R., Clavien P.A. i wsp. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J. Hepatol.* 2013; 59: 984–991.
114. Brockmann J., Reddy S., Coussios C. i wsp. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann. Surg.* 2009; 250: 1–6.
115. Monbaliu D., Vekemans K., Hoekstra H. i wsp. Multifactorial biological modulation of warm ischemia reperfusion injury in liver transplantation from non-heart-beating donors eliminates primary nonfunction and reduces bile salt toxicity. *Ann. Surg.* 2009; 250: 808–817.
116. Fredericks E.M., Magee J.C., Opari-Arrigan L. i wsp. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr. Transplant.* 2008; 12: 289–299.
117. Beckebaum S., Iacob S., Sweid D. i wsp. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl. Int.* 2011; 24: 666–675.
118. MacPhee I.A., Holt D.W. A pharmacogenetic strategy for immunosuppression based on the CYP3A5 genotype. *Transplantation* 2008; 85: 163–165.
119. Venkat V.L., Nick T.G., Wang Y. i wsp. 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.
120. Christina S., Annunziato R.A., Schiano T.D. i wsp. Medication level variability index predicts rejection, possibly due to non-adherence, in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2014; 20: 1168–1177.
121. Considine A., Tredger J.M., Heneghan M. i wsp. Performance of modified-release tacrolimus after conversion in liver transplant patients indicates potentially favorable outcomes in selected cohorts. *Liver Transpl.* 2015; 21: 29–37.
122. Marin-Gomez L.M., Gomez-Bravo M.A., Alamo-Martinez J.A. i wsp. Evaluation of clinical safety of conversion to Advagraf therapy in liver transplant recipients: observational study. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 2184–2186.
123. Saňko-Resmer J., Boillot O., Wolf P. i wsp. Renal function, efficacy and safety postconversion from twice- to once-daily tacrolimus in stable liver recipients: an open-label multicenter study. *Transpl. Int.* 2012; 25: 283–293.
124. Haddad E.M., McAlister V.C., Renouf E. i wsp. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 18: CD005161.
125. Trunečka P., Boillot O., Seehofer D. i wsp. Once-daily prolonged-release tacrolimus (ADVAGRAF) versus twice-daily tacrolimus (PROGRAF) in liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2313–2323.
126. Watt K.D., Pedersen R.A., Kremers W.K. i wsp. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1420–1427.
127. Allen A.M., Kim W.R., Therneau T.M. i wsp. Chronic kidney disease and associated mortality after liver transplantation — a time-dependent analysis using measured glomerular filtration rate. *J. Hepatol.* 2014; 61: 286–292.
128. Neuberger J.M., Mamelok R.D., Neuhaus P. i wsp. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 327–336.
129. Trunečka P., Klempnauer J., Bechstein W.O. i wsp. Renal function in de novo liver transplant recipients receiving different prolonged-release tacrolimus regimens — the DIAMOND study. *Am. J. Transplant.* 2015; 15: 1843–1854.
130. O'Leary J.G., Kaneku H., Jennings L.W. i wsp. Preformed class II donorspecific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19: 973–980.
131. Mells G., Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1141–1150.
132. Møller S., Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2804–2811.
133. Plotkin J.S., Scott V.L., Pinna A. i wsp. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl. Surg.* 1996; 2: 426–430.
134. Carey W.D., Dumot J.A., Pimentel R.R. i wsp. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995; 59: 859–864.
135. Raval Z., Harinstein M.E., Skaro A.I. i wsp. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 223–231.
136. Watt K.D., Charlton M.R. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J. Hepatol.* 2010; 53: 199–206.
137. Hoepfer M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461–1468.
138. Krentz A.J., Wheeler D.C. New-onset diabetes after transplantation. *Pract. Diabetes Int.* 2006; 23: 34–42.
139. Neal D.A., Gimson A.E., Gibbs P. i wsp. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacrolimus on blood pressure, serum lipids, and weight. *Liver Transpl.* 2001; 7: 533–539.

140. VanWagner L.B., Lapin B., Levitsky J. i wsp. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20: 1306–1316.
141. Asrani S.K., Kim W.R., Edwards E.B. i wsp. Impact of the center on graft failure after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19: 957–964.
142. Weng S.F., Chu C.C., Chien C.C. i wsp. Renal transplantation: relationship between hospital/surgeon volume and postoperative severe sepsis/graft-failure. A nationwide population-based study. *Int. J. Med. Sci.* 2014; 11: 918–924.
143. Burroughs A.K., Sabin C.A., Rolles K. i wsp. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006; 367: 225–232.
144. Macomber C.W., Shaw J.J., Santry H. i wsp. Centre volume and resource consumption in liver transplantation. *HPB* 2012; 14: 554–559.
145. Northup P.G., Pruett T.L., Stukenborg G.J. i wsp. Survival after adult liver transplantation does not correlate with transplant center case volume in the MELD era. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 2455–2462.
146. Axelrod D.A., Kalbfleisch J.D., Sun R.J. i wsp. Innovations in the assessment of transplant center performance: implications for quality improvement. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 959–969.
147. Chu K.K., Chan S.C., Sharr W.W. i wsp. Low-volume deceased donor liver transplantation alongside a strong living donor liver transplantation service. *World J. Surg.* 2014; 38: 1522–1528.
148. Patzer R.E., Pastan S.O. Kidney transplant access in the Southeast: view from the bottom. *Am. J. Transplant.* 2014; 14: 1499–1505.
149. Firozvi A.A., Lee C.H., Hayashi P.H. Greater travel time to a liver transplant center does not adversely affect clinical outcomes. *Liver Transpl.* 2008; 14: 18–24.
150. Goldberg D.S., French B., Forde K.A. i wsp. Association of distance from a transplant center with access to wait-list placement, receipt of liver transplantation, and survival among US veterans. *JAMA* 2014; 311: 1234–1243.
151. Kohn R., Kratz J.R., Markmann J.F. i wsp. The migrated liver transplantation candidate: insight into geographic disparities in liver distribution. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218: 1113–1118.
152. Neuberger J., Madden S., Collett D. Review of methods for measuring and comparing center performance after organ transplantation. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1119–1128.
153. Cypel M., Yeung J.C., Liu M. i wsp. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 1431–1440.
154. Ott H.C., Matthiesen T.S., Goh S.K. i wsp. Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat. Med.* 2008; 14: 213–221.
155. Soto-Gutierrez A., Zhang L., Medberry C. i wsp. A whole-organ regenerative medicine approach for liver replacement. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2011; 17: 677–686.
156. Baptista P.M., Siddiqui M.M., Lozier G. i wsp. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid. *Hepatology* 2011; 53: 604–617.
157. Zhou P., Lessa N., Estrada D.C. i wsp. Decellularized liver matrix as a carrier for the transplantation of human fetal and primary hepatocytes in mice. *Liver Transpl.* 2011; 17: 418–427.
158. Song J.J., Guyette J.P., Gilpin S.E. i wsp. Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nat. Med.* 2013; 19: 646–651.
159. Yagi H., Fukumitsu K., Fukuda K. i wsp. Human-scale whole-organ bioengineering for liver transplantation: a regenerative medicine approach. *Cell Transplant.* 2013; 22: 231–242.
160. Uygun B.E., Soto-Gutierrez A., Yagi H. i wsp. Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix. *Nat. Med.* 2010; 16: 814–820.
161. Petersen T.H., Calle E.A., Zhao L. i wsp. Tissue-engineered Lungs for *in vivo* implantation. *Science* 2010; 329: 538–541.
162. Ott H.C., Clippinger B., Conrad C. i wsp. Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nat. Med.* 2010; 16: 927–933.
163. Bao J., Wu Q., Sun J. i wsp. Hemocompatibility improvement of perfusion-decellularized clinical-scale liver scaffold through heparin immobilization. *Sci. Rep.* 2015; 5: 10756.
164. Waterhouse A., Wise S.G., Ng M.K. i wsp. Elastin as a non-thrombogenic biomaterial. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2011; 17: 93–99.
165. Puppi J., Tan N., Mitry R.R. i wsp. Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation — a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 452–457.
166. Israni A., Dean C.E., Salkowski N. i wsp. Variation in structure and delivery of care between kidney transplant centers in the United States. *Transplantation* 2014; 98: 520–528.
167. Baker R., Jardine A., Andrews P. Renal Association Clinical Practice Guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. *Nephron. Clin. Pract.* 2011; 118: c311–c347.
168. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: S1–S155.
169. Dobbels F., Berben L., De Geest S. i wsp. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation* 2010; 90: 205–219.
170. Eisenberger U., Wüthrich R.P., Bock A. i wsp. Medication adherence assessment: high accuracy of the new ingestible sensor system in kidney transplants. *Transplantation* 2013; 96: 245–250.