



Magdalena Durlik¹ i Bolesław Rutkowski² w imieniu Zespołu Ekspertów: Kazimierz Ciechanowski³, Alicja Dębska-Ślizień², Magdalena Durlik¹, Ryszard Grenda⁴, Marian Klinge⁵, Jolanta Matyszko⁶, Piotr Przybyłowski⁷, Bolesław Rutkowski², Michał Nowicki⁸

¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

³Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych SPSK nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

⁴Klinika Nefrologii i Transplantacji Nerek Instytutu „Pomnik — Centrum Zdrowia Dziecka”

⁵Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego

⁶I Klinika Nefrologii z Oddziałem Transplantacji i Pododdziałem Dializoterapii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁷Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁸Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Stanowisko dotyczące leczenia immunosupresyjnego z zastosowaniem ewerolimusu u biorców przeszczepu nerkowego

Position statement concerning use of everolimus in the immunosuppressive therapy in patients after kidney transplantation

ABSTRACT

Modified guidelines of immunosuppressive therapy with everolimus in renal transplant recipients based on results of recent clinical trials are presented. Everolimus after renal transplantation is used in *de novo*, in early or late conversion immunosuppres-

sive regimens. Malignancy, viral infections are special indications for everolimus therapy. We do hope that presented position statement will help to identify patients who will benefit from everolimus therapy.

Forum Nefrologiczne 2013, vol. 6, no 4, 256–272

Key words: kidney transplantation, immunosuppressive regimens, everolimus

WPROWADZENIE

Jedną z grup leków immunosupresyjnych stosowanych w transplantologii są inhibitory sygnału proliferacji (PSI [proliferation signal inhibitor], inhibitory mTOR [mTORi]), do których zalicza się sirolimus (SIR, *sirolimus*) (2000 r.) i nowszy ewerolimus (EVR, *everolimus*) (2010 r.). Inhibitory mTOR wykazują potencjał hamowania wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów włączonych w kluczowe życiowe funkcje, takie jak: pod-

ziały komórkowe, aktywacja limfocytów T, inwazja, produkcja czynników wzrostu. Hamują przekazywanie sygnałów przez mTOR — kluczową molekułę na szlaku kinazy 3-fosfatidyloinozytoli (PI3K, *phosphatidylinositol 3 kinase*). mTOR (289 kD) jest kinazą serynowo-treoniową powstającą na szlaku 3-kinazy PI3K/AKT (kinaza białkowa B). Fosforylacja PI3K/AKT jest induowana przez wiele receptorów: czynnika wzrostu śródbłonna (EGF, *endothelial growth factor*), czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF, *vascular endothelial*

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii
Instytut Transplantologii
im. prof. Tadeusza Orłowskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59
02–006 Warszawa
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

growth factor), integryny, białka G. Czynnika-
mi efektorowymi mTOR są kinaza białkowa
70S6 i *4E-binding protein 1*. W odpowiedzi
na stymulujące proliferację różne czynniki
wzrostu i hormony p70S6K i 4E-BP1 ulegają
fosforylacji i aktywują translację mRNA. Ha-
mowanie mTOR zaburza aktywność kinazy
p70 i tym samym translację swoistych mRNA
niezbędnych do przejścia cyklu komórkowego
z fazy G1 do S. Inhibitory sygnału proliferacji
hamują sygnał 3 odpowiedzi immunologicznej
— proliferację limfocytów stymulowaną przez
interleukinę 2 (IL-2). mTOR odgrywa wiodącą
rolę w regulacji wzrostu i proliferacji wielu
komórek, ale przede wszystkim limfocytów,
śródbłonek i guzów. Ma także ważne znacze-
nie w regulacji białek cyklu komórkowego cy-
kliny D₁ i c-myc oraz hamuje aktywator trans-
krypcji STAT3. Poza bezpośrednim wpływem
na wzrost komórek guza mTOR działają na
HIF-1alfa i VEGF. Zaburzenie sygnału HIF
w komórkach śródbłonka zmniejsza produk-
cję VEGF i upośledza angiogenezę. Inhibitory
mTOR łączą w sobie efekt immunosupresyjny
(antyproliferacyjny) z przeciwnowotworowym,
ponadto zmniejszają częstość zakażeń cytome-
galowirusem (CMV, *cytomegalovirus*), wiru-
sem BK (BKV, *BK virus*) i działają korzystnie
na funkcję śródbłonka naczyń. Leki te
wykazują wiele działań niepożądanych, takich
jak: niedokrwistość, małopłytkowość, hiperli-
pidemia, *limfocele*, upośledzone gojenie ran,
białkomocz, nadciśnienie tętnicze, owrzodze-
nia jamy ustnej, obrzęki, bóle stawów, po-
wikłania zakrzepowo-zatorowe, limfatyczny
obrzęk płuc. Nowy mTORi — ewerolimus
(EVR) — wykazuje krótszy okres półtrwa-
nia i spodziewany jest lepszy profil bezpie-
czeństwa tego leku. Należy dążyć do indy-
widualizacji leczenia immunosupresyjnego.
Wybierając konkretne leczenie skojarzone,
bierze się pod uwagę: ryzyko immunologicz-
ne, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynni-
ki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia
i ryzyko występowania swoistych powikłań.
Dlatego należy dokładnie zdefiniować grupy
pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z le-
czenia EVR.

W transplatacji nerek EVR znalazł za-
stosowanie w następujących wskazaniach:

1) w transplatacji nerek *de novo*:

- w skojarzeniu z inhibitorami kalcyneuryny (CNI, *calcineurin inhibitor*) (zmniejszone dawki),
- w skojarzeniu z cyklosporyną A (CsA),
- w skojarzeniu z takrolimusem (TAK);

2) we wczesnej konwersji z ograniczaniem, eliminacją CNI;

3) w późnej konwersji w przewlekłej dysfunkcji przeszczepu (nefrotoksyczność, IF/TA);

4) specjalnych: nowotwory w wywiadzie lub po transplatacji, zakażenie CMV, zakażenie BKV.

Stężenie EVR oznacza się metodą HPLC, LC/MS lub TDx. Zalecane jest oznaczanie C₀. Ewerolimus stosuje się w dwóch dawkach dobowych. Dawka początkowa wynosi 2 × 0,75 mg w skojarzeniu z CsA i 2 × 2 mg w kombinacji z TAK. Kontrolę stężenia EVR we krwi należy przeprowadzić na czczo po 4–5 dniach od wdrożenia leku lub ewentualnej zmiany dawkowania; zalecane stężenie leku to 3–8 ng/ml.

Wyniki przeprowadzonych randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem EVR u biorców nerki pozwalają rozszerzyć i uzupełnić dotychczasowe wskazania leczenia immunosupresyjnego. Poniżej autorzy przedstawiają proponowane zalecenia i komentarze oparte na danych z piśmiennictwa.

Klasyfikując siłę rekomendacji, autorzy posługiwali się następującymi kryteriami:

- **A** — randomizowane badania kliniczne;
- **B** — badania nierandomizowane (obserwacyjne, rejestry);
- **C** — opisy przypadków;
- **D** — opinia eksperta.

GRUPA NISKIEGO I UMIARKOWANEGO RYZYKA IMMUNOLOGICZNEGO (DAWCA I BIORCA W PRZEDZIALE WIEKU 20–50 LAT, CZAS ZIMNEGO NIEDOKRWIENIA < 24 H, DOBÓR HLA < 3 NIEZGODNOŚCI, PRA < 20%)

CsA/TAK + MMF/MPS + GS lub przeciwciała anti-CD25 + obniżona ekspozycja na CsA/TAK + EVR + GS — rozważyć możliwość zastosowania protokołu z szybkim odstawieniem steroidów; pierwszy epizod ostrego odrzucania: metyloprednizolon (MP), zwiększone dawki CNI lub kwasu mykofenolowego (MPA, *mycophenolic acid*) i przejściowo glikokortykosteroidy (GS). Niepełna remisja lub kolejny epizod w czasie 7–14 dni leczenia globuliną antytymocytarną (ATG, *antithymocyte globulin*), zamiana CsA na TAK.

Komentarz [A, B]: zamiast obniżenia ekspozycji na CNI wzmacnia celowość indukcji bazyliksymabem i zwiększa zarówno korzyść, jak i bezpieczeństwo terapii za pomocą EVR.

Badania kliniczne dotyczące protokołu z zastosowaniem CsA:

►► Nowy mTORi — ewerolimus (EVR) — wykazuje krótszy okres półtrwania i spodziewany jest lepszy profil bezpieczeństwa tego leku ◀◀

►► **Uniwersalne korzyści z odstawienia steroidów występują u wszystkich biorców, ale efekt poprawy wzrostu tylko u dzieci przed okresem pokwitania**◀◀

- Tedesco-Silva H. Jr, Cibrik D., Johnston T. i wsp. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1401–1413: EVR w dawce $2 \times 0,75$ mg, stężenia 3–8 ng/ml; CsA, C_0 w pierwszych 2 miesiącach 100–200 ng/ml, brak różnic w zakresie częstości ostrego odrzucania w porównaniu z grupą standardowej ekspozycji na CsA, C_0 200–300 ng/ml w połączeniu z pełną dawką MPA w okresie 24-miesięcznej obserwacji; tendencja do lepszej czynności nerki, ale poniżej istotności statystycznej w grupie leczonej EVR;
- Dantal J., Berthouix F., Moal M.C. i wsp. *Transpl. Int.* 2010; 23: 1084–1093: w przypadku stosowania EVR w dawce 1,5 mg/dobę nie obserwuje się zwiększonej częstości wczesnych powikłań chirurgicznych w porównaniu z protokołami ze standardową ekspozycją na CsA w połączeniu z MPA;
- Favi E., Spagnoletti G., Salerno M.P. i wsp. *Clin. Transplant.* 2013; 27: 359–367: protokół obniżonej ekspozycji na CsA z EVR nie ustępuje pod względem efektywności protokołowi TAK z MPA; w obu protokołach stosowano GS.

Badania kliniczne dotyczące protokołu z zastosowaniem TAK:

- Chan L., Greenstein S., Hardy M.A. i wsp. *Transplantation* 2008; 85: 821–826: protokół obniżonej ekspozycji na TAK w połączeniu z EVR, przy indukcji bazyliksymabem wykazuje skuteczność podobną do protokołu standardowej ekspozycji na TAK w 6-miesięcznej obserwacji;
- Langer R., Hené R., Vitko S. i wsp. *Transpl. Int.* 2012; 25: 592–602: potwierdzono bezpieczeństwo niskiej ekspozycji na TAK (4–7 ng/ml); w celu osiągnięcia pożądanego stężenia EVR (3–8 ng/ml) dawka początkowa powinna być istotnie większa niż przy skojarzeniu z CsA i wynosić 2 mg co 12 godzin.

POPULACJA DZIECI I MŁODZIEŻY GRUPA NISKIEGO RYZYKA IMMUNOLOGICZNEGO (MŁODY BIORCA, MŁODY DAWCA, KRÓTKI CZAS NIEDOKRWIENIA, DOBÓR HLA < 3 NIEZGODNOŚCI, PRA < 20%)

Protokół: CsA/TAK + MMF/MPS + GS (...) **u dzieci i młodzieży:** ↓.

Skuteczne są protokoły trójlekowe (zawierające steroidy), bez indukcji.

TAK + AZA + Pred [A]:

- Grenda R., Watson A., Vondrak K. and Pediatric Tacrolimus Study Group. Tacrolimus triple therapy with and without monoclonal antibody administration: a multicenter, randomised study in pediatric kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1666–1672 [A].

CsA + MMF + Pred:

- Grosman A. on behalf of Simulect Study Group. Basiliximab as induction after pediatric renal transplantation with triple immunosuppression of MMF, CsA and prednisone; 2-year-posttransplantation results. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1594 [A].

Komentarz [A]: nie ma różnicy między schematem trójlekowym TAK + AZA + Pred i CsA + MMF + Pred; a w obu przypadkach nie ma wskazań do indukcji monoklonalnej.

WCZESNE WYCOFANIE STEROIDÓW

Anty-CD25 + TAK + MMF + GS < 7 dni:

- Grenda R., Watson A., Trompeter R. i wsp. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST Study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 828–836 [A];
- Delucchi A., Valenzuela M., Lillo A. i wsp. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 2235–2244 [B].

Komentarz [A]: niezależnie od rodzaju przeciwciała (daklizumab lub bazyliksymab) podanie dwóch dawek umożliwi (w przypadku stosowania takrolimusu [TAK] + mykofenolanu mofetilu (MMF, *mycophenolate mofetil*)) bezpieczne odstawienie steroidów przed upływem 5 dni po transplantacji. Uniwersalne korzyści z odstawienia steroidów występują u wszystkich biorców, ale efekt poprawy wzrostu tylko u dzieci przed okresem pokwitania. Protokół sprawdzono wyłącznie u chorych z grupy niskiego ryzyka.

Anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS (z możliwością późniejszego odstawienia steroidów):

- Pape L., Offner G., Kreuzer M. i wsp. De novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2349–2354 [B];
- Pape L., Lehner F., Blume C. i wsp. Pediatric kidney transplantation by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A and steroid elimination: 3-year data. *Transplantation* 2011; 92: 658–662 [B].

Komentarz [B]: protokół: bazyliksymab + CsA + EVR umożliwia znaczące zmniejszenie dawki/stężenia CsA, a następnie, po 6 miesiącach, odstawienie steroidów u chorych w stanie stabilnym. Protokół sprawdzono wyłącznie u chorych z grupy niskiego ryzyka.

Podsumowanie: indukcja monoklonalna, CNI, MMF lub EVR umożliwiają odstawienie steroidów u młodych chorych z grupy niskiego ryzyka. Jeżeli steroidy mają być nadal podawane, to indukcja nie jest potrzebna.

UMIARKOWANE RYZYKO (STARSZY BIORCA: WIEK > 50 LAT, PRA > 20%, CIT > 24 H*, DAWCA O ROZSZERZONYCH KRYTERIACH)**

Przeciwciałaanty-CD25+TAK/CsA+MMF/ MPS + GS:

- 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 (supl. 3): S1–S155 [A, B, C, D];
- Heemann U., Abramowicz D., Spasovski G., Vanholder R.; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2099–2106 [A, B, C, D].

Komentarz [A, B, C, D]: podstawą zaleceń *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) oraz *European Renal Best Practice* (ERBP) są badania każdego stopnia wiarygodności według medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*) oraz wynikających z nich opiniach eksperckich.

Komentarz*: w obu zaleceniach, amerykańskich i europejskich, umiarkowane ryzyko uznano za wystarczające do stosowania indukcji monoklonalnej (ale już nie deplecyjnej); w immunosupresji podstawowej zaleca się kojarzenie CNI z prekursorem MPA, natomiast wybór konkretnego leku zależy od doświadczenia ośrodka i indywidualnych wskazań/przeciwwskazań

lub **przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS:**

- Webster A.C., Lee V.W., Chapman J.R., Craig J.C. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and me-

ta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234–1248 [A, B, C].

Komentarz [A, B, C]: metaanaliza zawierająca prace o każdym stopniu wiarygodności według EBM zawierała zarówno badania, w których kojarzono CNI z mTORi, jak i te, w których CNI zastępowano lekami z tej grupy; badania przeprowadzono zarówno z zastosowaniem SIR, jak i EVR.

Nie ma w niej danych, które w celowany sposób oceniałyby konkretny protokół, tj. anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS, w grupie umiarkowanego ryzyka immunologicznego, porównując go z innym protokołem. Ogólnie zastąpienie leku antyproliferacyjnego lekiem z grupy mTORi obniżało nieco ryzyko ostrego odrzucania (efekt głównie przy zamianie azatiopryny [AZA] na mTORi), za to bardzo wyraźnie zmniejszyła się częstość zakażenia CMV, tym niemniej zamiana zwiększała ryzyko wystąpienia swoistych (dla mTORi) działań niepożądanych. Zdecydowana większość prac dotyczyła odroczonego w czasie (po transplantacji) włączenia mTORi.

Przeciwciała anty-CD25 + TAK + EVR +GS:

- Chan L., Greenstein S., Hardy M.A. i wsp.; for M CRADUS09 Study Group. Multicenter, randomized study of the use of everolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation* 2008; 85: 821–816 [A].

Komentarz [A]: protokół (bazyliksymab + TAK + EVR *de novo* + prednizon [Pred]) był skuteczny (odsetek ostrego odrzucania 13%), tym niemniej tylko część biorców (ok. 30%) spełniała kryterium umiarkowanego ryzyka; większość (ok. 70%) należała do grupy niskiego ryzyka immunologicznego (w tym transplantacje od żywych dawców w 2/3 przypadków). Wyniki tej pracy wskazują, że taki protokół (z włączeniem EVR od początku) może być stosowany z powodzeniem, tym niemniej wymaga zweryfikowania w jednorodnej grupie umiarkowanego ryzyka.

PRZESZCZEPIANIE NEREK OD DAWCÓW MARGINALNYCH (INACZEJ: O ROZSZERZONYCH KRYTERIACH KWALIFIKACJI)**

Anty-CD25 + MMF + Pred → + TAK:

- Segoloni G.P., Messina M., Squicciarro G. i wsp. Preferential allocation of marginal kidney allografts to elderly recipients combined with modified immunosuppression gives good results. *Transplantation* 2005; 80: 953–958 [B].

▶▶ Stosowanie mTORi może się wiązać z wyższym ryzykiem powstawania *de novo* przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy oraz większą częstością procesu ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał◀◀

Komentarz [B, C]: przy przeszczepianiu nerek od marginalnych dawców sugeruje się terapię sekwencyjną (*nota bene* niezalecaną przez KDIGO przy przeszczepianiu nerek pobranych od dawców „zwykłego ryzyka”, w przypadku których bilans korzyści i ryzyka terapii sekwencyjnej jest zrównoważony, tzn. postępowanie to nie ma istotnego znaczenia).

— Pallet N., Anglicheau D., Martinez F. i wsp. Comparison of sequential protocol using basiliximab versus antithymocyte globulin with high-dose mycophenolate mofetil in recipients of a kidney graft from an expanded-criteria donor. *Transplantation* 2006; 81: 949–952 [C].

Komentarz [B, C]: nie wykazano różnicy między poli- i monoklonalną indukcją (w protokołach sekwencyjnych) w zakresie skuteczności w tej konkretnej sytuacji.

ATG + SIR + MMF + Pred:

— Cruzado J.M., Bestard O., Riera L i wsp. Immunosuppression for dual kidney transplantation with marginal organs: the old is better yet. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 639–644 [B].

Komentarz [B]: protokół z indukcją poliklonalną z podawaniem SIR, MMF i steroidów okazał się mniej skuteczny od tradycyjnej terapii trójlekowej (CsA + MMF + Pred).

Ostre odrzucanie — MP, a w razie nawrotu — ATG i modyfikacja immunosupresji (zwiększenie dawki MMF, przynajmniej okresowo, oraz ewentualnie zamiana CsA na TAK):

— 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 (supl. 3): S1–S155 [A, B, C, D];

— Heemann U., Abramowicz D., Spasovski G., Vanholder R.; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2099–2106 [A, B, C, D].

Podsumowanie [A, B, C, D]: skojarzenie indukcji monoklonalnej, CNI, prekursora MPA i steroidów jest skuteczne u chorych z grupy umiarkowanego ryzyka. Zastąpienie prekursora MPA przez EVR *de novo* (skuteczne u chorych z grupy niskiego ryzyka) wymaga weryfikacji w randomizowanych badaniach. Zasady immunosupresji przy transplantacji nerek od marginalnych dawców są niejedno-

znaczne i stosowane indywidualnie, zależnie od doświadczenia ośrodka.

BIORCY O WYSOKIM RYZYKU NIEPOWNODZENIA (PRA > 50%, DRUGI I KOLEJNE PRZESZCZEPY OD ZMARŁEGO DAWCY STRACONE Z PRZYCZYN IMMUNOLOGICZNYCH)

Thymoglobulina lub ATG + TAK + MMF/ MPS + GS albo thymoglobulina lub ATG + CsA/TAK + mTORi +GS.

Komentarz [D]: nie ma badań randomizowanych dotyczących stosowania EVR u chorych z grupy wysokiego ryzyka immunologicznego. Ponieważ siła działania mTORi jest porównywalna do skuteczności MPA, to wydaje się, że schemat z indukcją thymoglobuliną/ATG i skojarzeniem CNI z mTORi i GS można uznać za alternatywny i porównywalnie skuteczny. Przeciwwskazane są schematy obejmujące mTORi i MMF/mykofenolan sodu (MPS, *mycophenolate sodium*) (bez CNI), gdyż zwiększają ryzyko procesu odrzucania. Należy *de novo* kojarzyć mTORi z CNI.

Komentarz [B]: stosowanie mTORi może się wiązać z wyższym ryzykiem powstawania *de novo* przeciwciał przeciwko antygenom zgodności tkankowej dawcy (DSA, *donor specific antibodies*) oraz większą częstością procesu ostrego odrzucania zależnego od przeciwciał (AMR, *acute antibody-mediated rejection*). Ocena tego zjawiska wymaga danych z większej liczby randomizowanych badań klinicznych. Obecnie stosowanie EVR *de novo* u chorych z grupy wysokiego ryzyka immunologicznego może być uzasadnione innymi, klinicznymi wskazaniem. Wskazane jest monitorowanie DSA:

— 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 [B];

— Kamar N., Del Bello A., Congy-Jolivet N. i wsp. Incidence of donor-specific antibodies in kidney transplant patients following conversion to an everolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen. *Clin. Transplant.* 2013; 27: 455–462 [B].

STARSZY DAWCA I STARSZY BIORCA

Przeciwciała anty-CD25 + TAK/CsA + MMF/MPS + małe dawki GS, planowane szybkie lub bardzo szybkie odstawienie GS albo rozważyć protokół: anty-CD25 + mTORi ze zmniejszeniem dawek CNI.

Komentarz [C, D]: leczenie immunosupresyjne u osób w podeszłym wieku, a w szczególności w przypadku doboru starszy dawca–starszy biorca (*old-to-old*), jest oparte w głównym stopniu na obserwacjach przypadków lub też niewielkich grup pacjentów. Brakuje natomiast zdecydowanie badań randomizowanych prowadzonych u osób w podeszłym wieku, a z wielu dotychczasowych badań tego typu pacjenci w podeszłym wieku byli eliminowani *a priori*. Jest to tym bardziej istotne, że wszędzie, w tym także w Polsce, liczba osób w wieku 60+, a nawet 70+ kwalifikowanych na listę oczekujących na przeszczepienie zwiększa się bardzo szybko. Związane jest to niewątpliwie ze stałym starzeniem się populacji osób w krańcowym stadium przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*). Pewne nadzieje można wiązać z planami grupy DESCARTES działającej pod auspicjami *European Renal Association–European Dialysis And Transplant Association* (ERA-EDTA), która ma zamiar przeprowadzić pierwsze randomizowane badania w Europie u biorców przeszczepu nerki w podeszłym wieku. Należy wziąć pod uwagę fakt, że wprawdzie ostre odrzucanie występuje rzadziej w grupie osób w podeszłym wieku, ale w tej populacji może mieć znacznie gorsze skutki odległe niż u osób młodych. Jednocześnie narażenie na rozwój zmian nowotworowych z natury rzeczy jest większe u osób starszych. Dlatego też zapewne immunosupresja we wczesnym okresie w tej grupie pacjentów powinna być oparta na stosowaniu CNI i GS w pierwszym okresie z szybką redukcją dawek i konwersją na mTORi. Podobnie jak wszystkie poprzednie stwierdzenia, także to ma charakter opinii nieznaną oparcia w badaniach randomizowanych [D]:

- 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 (supl. 3): S1–S155 [C, D];
- Heemann U., Abramowicz D., Spasovski G., Vanholder R.; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 2099–2106 [C, D];
- Empanan C., Wolters H., Laukötter M., Senninger N. Long-term results of calcineurin-free protocols with basiliximab in-

duction in “old-to-old” programs. *Transplant. Proc.* 2004; 36: 2646–2649 [C];

- Oberbauer R., Segoloni G., Campistol J.M. i wsp. Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus-based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation. *Transpl. Int.* 2005; 18: 22 [C];
- Knoll G.A. Kidney transplantation in older adult. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 790–797 [D];
- Gill J., Sampaio M., Gill J.S. i wsp. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Kidney Int.* 2009; 75: 317–326 [C, D];
- Blosser C.D., Huverserian A., Bloom R.D. i wsp. Age, exclusion criteria, and generalizability of randomized trials enrolling kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 858–863 [C, D];
- Canaud B., Tong L., Tentori F. i wsp. Clinical practices and outcomes in elderly patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1651–1662 [C, D];
- Danovitch G.M., Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007; 84: 285–291 [D];
- Dębska-Ślizień A., Jankowska M., Wołyniec W. i wsp. A single centre experience of renal transplantation in elderly patients: a paired-kidney analysis. *Transplantation* 2007; 83: 1188–1192 [C];
- Meier-Kriesche H.U., Kaplan B. Immunosuppression in elderly renal transplant recipients: are current regimens too aggressive? *Drugs Aging* 2001; 18: 751–759 [C, D];
- Rutkowski B. Immunosupresja po przeszczepieniu nerki u osób w podeszłym wieku. *Forum Nefrol.* 2011; 3: 252–257 [D].

PODWYŻSZONE RYZYKO SERCOWO-NACZYNIOWE

Przeciwciała anty-CD25 + TAK/CsA + MMF/MPS+ GS, planować szybkie odstąpienie GS, rozważyć wczesną konwersję CNI na mTORi lub rozważyć protokół przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS.

Komentarz [D]: Podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców nerki lecznych z wykorzystaniem schematu CsA/TAK +

►► Coraz częściej podnosi się również kwestię potencjalnych możliwości EVR w przeciwdziałaniu remodelingowi serca◀◀

mTORi + GS jest zagadnieniem mało udokumentowanym w piśmiennictwie.

Wiadomo, że wśród biorców nerki około 50% umiera z funkcjonującym greftem [1]. Potwierdzono także, że główną przyczyną tych zgonów są powikłania sercowo-naczyniowe. Chorych na CKD wymagających dializoterapii cechuje kilkakrotnie wyższe ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niż zdrową populację odpowiadającą im wiekiem. Przeszczepienie nerki niesie za sobą znaczne zwiększenie tego ryzyka związane ze stosowaniem leków immunosupresyjnych i infekcją CMV, która wiąże się z licznymi patologiami naczyniowym, wśród których przyspieszenie miażdżycy wydaje wiodące w tej grupie chorych. Zastosowanie CNI znacznie pogarsza stan układu krążenia poprzez wpływ naczynioskurczowy, a także towarzyszące zaburzenia zarówno w gospodarce węglowodanowej, jak i lipidowej [2].

Wyniki głównych badań opublikowanych na podstawie analizy populacji po przeszczepieniu nerki nie zawierają w swej treści oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Dzieje się tak ze względu na krótki okres obserwacji nieprzekraczający 3 lat [1, 3–7]. W większości z nich wspomniano tylko w tabelach znaczne nieprawidłowości w stężeniu lipidów we krwi w grupie otrzymującej EVR. W dostępnym piśmiennictwie dostępne są nieliczne prace wskazujące specyficzny wpływ EVR na układ sercowo-naczyniowy. Do interesujących ostatnich doniesień należy zaliczyć pracę Salerno i wsp. [8], którzy zajmowali się przerostem lewej komory serca u chorych dializowanych, a następnie poddanych po przeszczepieniu nerki immunosupresji według różnych schematów leczenia, w tym zawierających EVR. Z badań tych wynika, że samo przeszczepienie nerki i zaprzestanie dializ było czynnikiem, który spowodował zmniejszenie cech przerostu lewokomorowego, a nie rodzaj zastosowanego leczenia immunosupresyjnego [8].

W innym badaniu w grupie leczonej EVR stwierdzono niższe stężenia homocysteiny we krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki. Jak wiadomo, wysoka wartość homocysteiny odpowiada za wzrost liczby powikłań sercowo-naczyniowych, w tym progresję miażdżycy i incydenty zatorowo-zakrzepowe [9]. Przytoczone obserwacje mają jednak małe oddziaływanie, gdyż oparto je na niewielkiej liczbie chorych i nie mają charakteru badań randomizowanych.

Znacznie więcej badań nieporównywalnie lepiej udokumentowanych, niż te przeprowa-

dzone w populacji po przeszczepieniu nerki, przeprowadzono na podstawie analizy biorców serca. Choroba naczyniowa greftu, zwana kiedyś przyspieszoną miażdżycą przeszczepionego serca, jest jedną z głównych przyczyn zgonów u chorych po przeszczepieniu serca. Dzięki przeprowadzonemu badaniu A2310, z wykorzystaniem obiektywnego pomiaru grubości neointymy w naczyniach wieńcowych za pomocą wewnątrznaczyniowej ultrasonografii, udowodniono, że chorzy leczeni EVR — zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach, wykazują mniejszą progresję zmian [10]. Nie bez znaczenia jest fakt, że zarówno badania przeprowadzone w grupie po przeszczepieniu nerki, jak i serca wskazują na niższy odsetek infekcji CMV. We wcześniejszych badaniach wykazano wpływ tego zakażenia na przyspieszony rozwój zmian w naczyniach wieńcowych. Badanie A2310 umożliwiło zebranie licznych danych, które umożliwiły dokonywanie dodatkowych analiz. Jednym z takich subbadań było prezentowane na ostatnim zjeździe *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) zagadnienie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupach otrzymujących EVR *versus* MMF. Zarówno po 12, jak i po 24 miesiącach było ich mniej w grupie otrzymującej 1,5 mg EVR w porównaniu z grupą leczoną MMF [11].

Ta sama grupa badaczy przeprowadziła analizę profilu lipidowego i jego wpływu na progresję zmian w naczyniach wieńcowych. Okazuje się, że nasilone zaburzenia w gospodarce lipidowej nie mają swojego odzwierciedlenia w progresji choroby naczyniowej greftu. Autorzy tłumaczą ten fenomen faktem bardzo silnego działania antyproliferacyjnego EVR, który niweluje potencjalny negatywny wpływ podwyższonych stężeń lipidów na śródbłonek. Nie jest jasne, jak leczenie EVR wpływa na naczynia wieńcowe w sercu własnym u chorego po przeszczepieniu nerki i jaki ma wpływ na układ naczyniowy przeszczepionego narządu [12].

Coraz częściej podnosi się również kwestię potencjalnych możliwości EVR w przeciwdziałaniu remodelingowi serca. Jak wiadomo, jest to proces, który prowadzi do niewydolności serca — zarówno skurczowej, jak i rozkurczowej [13].

Osobnym, niezbadanym u ludzi, zjawiskiem jest zasadność terapii doustnej EVR w grupie chorych po przeszczepieniu narządów, którzy byli leczeni z powodu miażdżycy (zarówno naczyń wieńcowych, jak i obwodowych) stentami uwalniającymi EVR.

Dostępne badania EVR nie koncentrują się na ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, dlatego niezwykle skromne są dobrze udokumentowane dane świadczące o jego rzeczywistym wpływie na wyniki odległe. Jeżeli powstaną dokładne analizy ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych włączonych do badań A2309, A2310, B 201 i B251, to w okresie ponad 5 lat uzyskamy bardziej wiarygodne dane. Pod względem siły zaleceń do stosowania tych leków u osób obarczonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub w celu jego obniżenia w populacji po przeszczepieniu nerki należy je jednak traktować jako opinie ekspertów.

BIORCA CHORY NA CUKRZYCĘ

Przeciwciała anty CD25 + CsA/TAK + + MMF + GS lub przeciwciała anty-CD25 + +CsA/TAK + mTORi + GS — planować szybkie odstawienie steroidów.

Komentarz [D]: Obecnie nie ma wystarczający danych, by stosować mTORi u chorych na cukrzycę, istnieją natomiast pojedyncze informacje o braku zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy potransplantacyjnej (NODAT, *new-onset diabetes after transplantation*) po mTOR/EVR (niestety, wzrost ryzyka po SIR w przeważającej większości prac), zatem stosowanie mTORi u chorych na cukrzycę nie jest przeciwwskazane — zależy od innych wskazań (nowotwory *etc.*):

- D’Assoro A., Cimino S., Veroux P. Conversion to sirolimus therapy in kidney transplant recipients with new onset diabetes mellitus after transplantation. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013: 496974 (korzyści z mTORi);
- Vitko S., Tedesco H., Eris J. i wsp. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am. J. Transplant.* 2004; 4: 626–635;
- Krämer B.K., Neumayer H.H., Stahl R. i wsp. Graft function, cardiovascular risk factors, and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive

regimen of everolimus, reduced dose of cyclosporine, and basiliximab. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 1601–1604;

- Cibrik D., Arcona S., Vasquez E., Baillie G.M., Irish W. Long-term experience with everolimus in kidney transplantation in the United States. *Transplant. Proc.* 2011; 43: 2562–2567;
- Spagnoletti G., Citterio F., Favi E. i wsp. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 1175–1177.

BIORCA Z HIPERLIPIDEMIA

Wskazania do stosowania TAK i przeciwwskazania do mTORi; szybkie lub bardzo szybkie odstawianie GS.

W tabeli 1 przedstawiono częstość zaburzeń lipidowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Na parametry lipidowe wpływają leki immunosupresyjne stosowane po przeszczepieniu nerki (tab. 2).

Komentarz [A]: Wyniki randomizowanych badań wykazują, że zaburzenia lipidowe występują znacznie częściej u chorych przyjmujących mTORi:

- Ekberg H. i wsp. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2562–2575 (ELITE — *Symphony Study*) — hipercholesterolemia: 10,3% (SIR) versus 4,3% (mała dawka TAK) versus 9,8% (mała dawka CsA) versus 10,4% (standardowa dawka CsA), hipertriglicerydemia: 6,8% versus 3,5% versus 3,7% versus 4,2%, hiperlipidemia: 15,8% versus 9,9% versus 12,5% versus 14,8%;
- Vitko S i wsp. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2521–2530 (RAD B201 *Study*) — hipercholesterolemia: 23,1% (EVR 1,5 mg/d.) versus 28,8% (EVR 3 mg/d.) versus 6,6% (MMF 2 g/d.), hipertriglicerydemia: 5,6% versus 6,6% versus 1,5%;
- Fischer L i wsp. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1855–1865 (PROTECT) — hipercho-

Tabela 1. Częstość zaburzeń lipidowych u pacjentów po przeszczepieniu nerki (wg [14])

Parametr	Stężenie [mg/dl]	Częstość występowania (%)
Triglicerydy	> 500	40–50
Cholesterol całkowity	> 200	50–60
Cholesterol frakcji LDL	> 130	50–60
Cholesterol frakcji HDL	< 40	25–35

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny i małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny i dużej gęstości

Tabela 2. Wpływ leków immunosupresyjnych na parametry lipidowe (wg [14])

Lek	Triglicerydy	Cholesterol całkowity	Cholesterol frakcji LDL	Cholesterol frakcji HDL
Cyklosporyna A	↑↑	↑↑	↑↑	↓
Takrolimus	↑	↑	↑	↓
Syrolimus	↑↑↑	↑↑	↑↑	↓
Ewerolimus	↑↑↑	↑↑	↑↑	↓
MMF/MPA	↔	↔	↔	↔
Azatiopryna	↔	↔	↔	↔
Prednizon	↑	↑	↑	↑

LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny i małej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny i dużej gęstości; MMF (*mycophenolate mofetil*) — mykofenolan mofetilu; MPA (*mycophenolic acid*) — kwas mykofenolowy

lesterolemia: 22,8% (EVR) *versus* 10,8% (CNI), hipertriglicerydemia: 5,9% *versus* 2,9%, hiperlipidemia: 11,9% *versus* 2,0%.

W porównaniu z populacją ogólną oraz z chorymi po przeszczepieniu narządów, ale nieuczestniczącymi w badaniach, odsetek badanych z zaburzeniami lipidowymi jest bardzo niski (nawet u leczonych mTORi — patrz tab. 1).

— Wali R.K. i wsp. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1572–1583: wyniki terapii ratunkowej z odstawianiem CNI i wprowadzaniem immunosupresji opartej na SIR wykazały, że jednoczesowe (razem z SIR) wprowadzenie statyny (atorwastatyna) nie tylko zapobiega, ale nawet istotnie zmniejsza już istniejące zaburzenia lipidowe, na przykład: stężenie cholesterolu całkowitego: $220,5 \pm 5,5$ mg/dl *versus* $203,3 \pm 2,7$ mg/dl (24 mies. po konwersji), stężenie cholesterolu frakcji LDL: $108 \pm 1,8$ mg/dl *versus* $82,6 \pm 1,6$ mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji HDL: $27,6 \pm 0,4$ *versus* $34,0 \pm 0,6$ mg/dl, stężenie triglicerydów $263,5 \pm 6,0$ *versus* $202,6 \pm 4,0$ mg/dl.

— Kasiske B.L. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1384–1392: z metaanalizy przeprowadzonej przez Kasiske i wsp. wynika, że około 60% chorych przyjmujących mTORi przyjmuje jednocześnie leki hipolipemizujące, czyli dwa razy więcej niż w grupach nieleczonych mTORi. Ryzyko sercowo-naczyniowe związane z zaburzeniami lipidowymi w tych grupach jest porównywalne z ryzykiem w populacji ogólnej.

— Tenderich G. i wsp. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 536–543: pojedyncze doniesienia wskazują, że na przykład u chorych po przeszczepieniu serca EVR w porównaniu z SIR wywiera mniejsze niekorzystne działanie na gospodarkę lipidową.

— Topilsky Y. i wsp. *Circulation* 2012; 125: 708–720: ryzyko sercowo-naczyniowe zwią-

zane z dysfunkcją nerek (przeszczepionej nerki) jest zawsze większe niż wynikające z zaburzeń lipidowych. Zatem podstawą wyboru immunosupresji powinien być dobrostan biorcy i funkcja przeszczepionej nerki, a zaburzenia metaboliczne — w następnej kolejności. Nawet u chorych po przeszczepieniu serca stosowanie SIR przynosiło lepsze odległe wyniki niż podawanie CNI — przeżycie 5-letnie wynosiło $97,6 \pm 1,8\%$ (SIR) *versus* $81,8\% \pm 4,9\%$ (CNI); $p = 0,006$ oraz bez zdarzeń sercowych $93,6 \pm 3,2\%$ *versus* $76,9 \pm 5,5\%$; $p = 0,002$.

Komentarz [A, B, C] dotyczący chorych z zaburzeniami lipidowymi:

- należy wybierać immunosupresję optymalną dla biorcy i funkcji przeszczepionego narządu;
- powinno się ostrożnie włączać mTORi w przypadku hipertriglicerydemii przekraczającej 500 mg/dl;
- jednocześnie z włączeniem mTORi można włączyć statyny, pamiętając, że ich dawki należy zmniejszyć do połowy u osób leczonych CsA.

BIORCA OTYŁY

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

Komentarz [B]: otyłość stanowi niezależny czynnik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelności oraz przyspieszonej utraty czynności graftu [15]. Leczenie otyłości obejmuje w pierwszej kolejności zmiany stylu życia, poradnictwo dietetyczne i psychoterapię, a dopiero w następnej kolejności można rozważyć modyfikację leczenia immunosupresyjnego [16, 17]. Zmiany stosowanego protokołu immunosupresyjnego powinny obejmować przede wszystkim zmniejszenie dawek lub, jeśli to możliwe, odstawienie steroidów [15–17]. Brakuje

dowodów na związek między stosowaniem leków immunosupresyjnych z innymi niż steroidy klas a występowaniem otyłości lub szybkością zmian masy ciała po przeszczepieniu.

BIORCA Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM ŻŁE KONTROLOWANYM TRZEMA LEKAMI

Anty-CD25 + TAK + MMF/MPS + GS (małe dawki lub szybkie odstawienie) lub anty-CD25 + MMF/MPS + mTORi + GS (małe dawki).

Komentarz [B]: nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie jest rozpoznawane wtedy, gdy mimo zastosowania modyfikacji stylu życia oraz 3 lub więcej leków hipotensyjnych z różnych klas, w tym diuretyku, nie osiągnięto docelowej wartości ciśnienia (< 140/90 mm Hg w populacji ogólnej lub niższe docelowe wartości w przypadku współistnienia określonych czynników ryzyka) [18, 19]. Częstość występowania nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie u biorców przeszczepów nie była przedmiotem dużych analiz, wydaje się jednak, że jest porównywalna lub nawet większa niż u chorych na CKD niepoddanych transplantacji, u których występuje ono z częstością sięgającą 30–50% [20]. W odniesieniu do leków immunosupresyjnych wykazano związek między stosowaniem CNI, w tym zwłaszcza CsA oraz steroidów, a występowaniem i wysokością ciśnienia tętniczego [20]. W pojedynczych obserwacjach wykazano zwiększenie częstości występowania nadciśnienia tętniczego po zastosowaniu PSI [21]. Ze względu na zwiększoną częstość powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelność u osób z nadciśnieniem opornym na leczenie oraz ryzyko dysfunkcji graftu spowodowane niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [22] wydaje się, że u takich chorych należy rozważyć modyfikację leczenia immunosupresyjnego. Modyfikacja ta jest uzasadniona tylko w przypadku wykluczenia przyczyn stanowiących modyfikowalne lub potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka oporności nadciśnienia tętniczego (np. otyłość, obturacyjny bezdech senny, zwężenie tętnicy nerki przeszczepionej, dieta bogatosodowa) lub rzekomej oporności (zwłaszcza nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorego) [18, 19]. Modyfikacje immunosupresji powinny w pierwszej kolejności obejmować zmianę stosowanego rodzaju CNI (z CsA na TAK), zmniejszenie dawek lub — gdy to możliwe — eliminację steroidów, a w dalszej kolejności zamianę CNI na PSI (EVR lub SIR).

BIORCA Z NOWOTWOREM W WYWIADZIE LUB ROZWÓJ NOWOTWORU DE NOVO, NOWOTWÓR W WYWIADZIE

Anty-CD25 u pacjentów z planowanym odstawianiem CNI lub CsA/TAK + mTORi + GS albo CsA/TAK + MMF/MPS + GS — po 3 miesiącach odstawić CNI (tylko u chorych z grupy niskiego ryzyka immunologicznego) i starać się postawić chorego na leczeniu mTORi lub MMF/MPS + GS, ewentualnie mTORi + MMF/MPS + GS (A — w odniesieniu do NMSC, B — w odniesieniu do nowotworów narządowych).

Rozwój nowotworu de novo — pacjent zwykle w chwili rozpoznania nowotworu otrzymuje MMF/MPS + CNI + GS; późna konwersja MMF/MPS lub CNI na mTORi — próba pozostawienia chorego na leczeniu mTORi + GS lub mTORi + MMF/MPS + GS (u chorych z grupy niskiego ryzyka immunologicznego) (A — w odniesieniu do nieczerniakowego nowotworu skóry [NMSC, *non-melanoma skin carcinoma*], B — w odniesieniu do nowotworów narządowych).

- Hoogendijk-van den Akker J.M., Harden P.N., Hoitsma A.J. i wsp. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1317–1323 [A];
- Euvrard S., Morelon E., Rostaing L. i wsp. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 329–339 [A];
- Campbell S.B., Walker R., Tai S.S. i wsp. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1146–1156 [A];
- Schena F.P., Pascoe M.D., Alberu J. i wsp. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233–242 [A];
- Campistol J.M., Albanell J., Arns W. i wsp. Use of proliferation signal inhibitors in the management of post-transplant malignancies — clinical guidance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 1): i36–i41 [B];
- Campistol J.M., Eris J., Oberbauer R. i wsp. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 581–589 [B];

▶▶ Największe korzyści z leczenia mTORi obserwowano u pacjentów z nowotworami skóry (mniejsza zapadalność, mniej nawrotów) ◀◀

— Kauffman H.M., Cherikh W.S., Cheng Y. i wsp. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883–889 [B].

Komentarz [A, B]: leki z grupy mTORi u chorych z nowotworem w wywiadzie mogą być stosowane *de novo* lub włączane kilka miesięcy po transplantacji (terapia wyprzedzająca). Leki z tej grupy mogą być również wdrażane wiele lat po transplantacji, po rozpoznaniu nowotworu (późna konwersja). Największe korzyści z leczenia mTORi obserwowano u pacjentów z nowotworami skóry (mniejsza zapadalność, mniej nawrotów) [23–26]. Najlepsze efekty obserwuje się u chorych leczonych mTORi *de novo* lub konwertowanych w okresie pierwszych miesięcy po transplantacji. Późna konwersja na mTORi po rozpoznaniu nowotworu, zwłaszcza narządowego, powinna być oparta na analizie potencjalnych korzyści i strat. Zmiany protokołu immunosupresyjnego, szczególnie u chorych z nowotworem o małym prawdopodobieństwie związku z leczeniem immunosupresyjnym, są niecelowe i wiążą się z ryzykiem odrzucania i powikłań nowej terapii. Grupą ryzyka powikłań są chorzy z upośledzoną funkcją nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 45 ml/min) i białkomoczem (> 800 mg/d.) [24]. Większość obserwacji dotyczy SIR, jednak ze względu na podobieństwo działania zakłada się, że efekty działania EVR będą podobne.

BIORCA Z TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX/ /LYMPHANGIOLEIOMYOMATOSIS/ANGIOMYO- LIPOMA

Przeciwciała anti-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS — *de novo* [A] lub przeciwciała anti-CD25 + TAK/CsA + MMF/MPS + GS, następnie wczesna konwersja MMF/MPS na mTORi [A].

Dotyczy chorych cechujących się niskim ryzykiem immunologicznym.

— Bissler J., Kingswood J.C., Radzikowska E. i wsp. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–824 [A];

— Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. i wsp. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas as-

sociated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125–132 [A];

— Haidinger M., Werzowa J., Weichhart T. i wsp. Targeting the dysregulated mammalian target of rapamycin pathway in organ transplantation: killing 2 birds with 1 stone. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2011; 25: 145–153 [C];

— Tarasewicz A., Debska-Slizień A., Konopa J. i wsp. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3677–3682 [C].

Komentarz [A, C]: do rozwoju guzów o typie *hamartoma* (TSC, *tuberous sclerosis complex*/LAM, *lymphangioleiomyomatosis*/AML, *angiomyolipoma*) prowadzi zaburzenie i nadmierna aktywacja szlaku mTOR. Opisano cofanie się guzów o typie *hamartoma* pod wpływem leczenia mTORi [27, 28]. Ewerolimus (*Afinitor*[®]) został zaaprobowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia dorosłych chorych z TSC/AML. W przebiegu TSC może dojść do niewydolności nerek. Opisano zahamowanie, a nawet regresję zmian TSC/LAM u pacjentów otrzymujących mTORi w protokole immunosupresyjnym po przeszczepieniu nerki [29, 30].

ZAKAŻENIE CMV

Anti-CD25 + CsA/TAK + MMF/MPS + GS

— wskazana profilaktyka anti-CMV lub przeciwciała anti-CD 25 + CsA/TAK + mTORi + GS — schemat wskazany u biorców CMV-seronegatywnych otrzymujących narząd od CMV-seropozytywnego dawcy; u biorców CMV-seropozytywnych otrzymujących mTORi można rozważyć niestosowanie profilaktyki anti-CMV.

Thymoglobulina/ATG — wskazana profilaktyka anti-CMV.

Komentarz [A, B, C]: CMV nadal pozostaje najważniejszym patogenem infekcyjnym u biorców przeszczepów. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie wpływa na przeżycie biorców i przeszczepów, zwłaszcza w przypadku biorców seronegatywnych otrzymujących seropozytywny narząd. Bezpośredni molekularny mechanizm działania mTORi polega na hamowaniu wirusowej kinazy mTOR, która jest niezbędna do translacji białek wirusowych w komórce gospodarza; mTOR mogą także wpływać na funkcję komórek immuno-

logicznych gospodarza biorących udział w odpowiedzi przeciwwirusowej (CMV-specyficzne limfocyty T CD8+). W badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą EVR w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi — najczęściej CNI lub MPA — wykazano mniejszą częstość zakażenia CMV. **Korzyści z leczenia za pomocą EVR mogą odnieść przede wszystkim biorcy seronegatywni otrzymujący seropozytywny narząd, biorcy niepoddani profilaktyce anty-CMV oraz pacjenci nieodpowiadający na leczenie przeciwwirusowe.**

— Tedesco Silva H. Jr, Cibrik D., Johnston T. i wsp. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1401–1413 [A].

W badaniu randomizowanym, w którym porównywano dwie dawki EVR (1,5 mg/d. oraz 3 mg/d.), stosowane w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką CsA, ze standardową dawką CsA w kombinacji z MPA w obu grupach leczonych EVR stwierdzono mniejszą częstość zakażenia CMV w grupach leczonych EVR — 0,7% dla dawki 1,5 mg/dobę i 0% dla dawki 3 mg/dobę w porównaniu z 3,9% dla MPA. Również częstość choroby CMV była mniejsza. Analiza subpopulacji wykazała, że efekt EVR był korzystny w grupie biorców seropozytywnych, natomiast nie obejmował biorców seronegatywnych (tę grupę objęto profilaktyką ant-CMV).

— Vítko S., Margreiter R., Weimar W. i wsp.; RAD B201 Study Group. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2521–2530. *Erratum in:* *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 243 [A];

— Lorber M.I., Mulgaonkar S., Butt K.M. i wsp.; B251 Study Group. Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005; 80: 244–245 [A].

W dwóch badaniach B201, B251 trwających 36 miesięcy biorcy otrzymywali dawkę 1,5 mg/dobę lub 3 mg/dobę EVR lub MMF w skojarzeniu z CsA i GS. Profilaktyce anty-CMV byli poddani biorcy z grupy wysokiego ryzyka; inni — w zależności od praktyki ośrodka. W badaniu B201 częstość infekcji CMV w obu grupach leczonych EVR była istotnie mniejsza niż w grupie leczonej MMF (5,7%,

8,1% v. 19,9% odpowiednio; $p = 0,0001$). Natomiast w badaniu B251 częstość infekcji CMV we wszystkich trzech grupach była porównywalna (5,2%, 4,1% i 6,1% odpowiednio). Autorzy tłumaczą różnice znacznie wyższym odsetkiem profilaktyki u biorców seropozytywnych w obu badaniach (20% v. 70%).

— Budde K., Becker T., Arns W. i wsp.; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 837–847 [A].

W badaniu ZEUS, w którym biorcy neri 4,5 miesiąca po transplantacji otrzymywali schemat bez CsA — EVR/MPS lub kontynuowali schemat CsA/MPS, częstość zakażenia CMV była porównywalna w grupach leczonych EVR i CsA.

— Dantal J., Berthou F., Moal M.C. i wsp.; RAD A2420 Study Group. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low cyclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl. Int.* 2010; 23: 1084–1093 [A].

W badaniu CALLISTO, w którym włączano EVR 5 tygodni po KTx lub *de novo*, częstość infekcji CMV była wyższa u biorców przyjmujących przez pierwsze 4 tygodnie MMF w porównaniu z przyjmującymi *de novo* EVR (6,8% v. 1,5%).

— Brennan D.C., Legendre C., Patel D. i wsp. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 2453–2462 [B].

Brenan i wsp. przeprowadzili łączoną analizę częstości występowania zakażenia CMV u biorców leczonych EVR (w dawce 1,5 mg/d. lub 3 mg/d. w skojarzeniu ze standardową lub zmniejszoną dawką CsA) w porównaniu z MMF (w skojarzeniu z CsA) w trzech randomizowanych badaniach klinicznych: A 2309, B201, B251. Profilaktyka anty-CMV zależała od polityki ośrodka. Częstość wirerii CMV i choroby CMV była istotnie niższa w grupach leczonych EVR w porównaniu z MMF u biorców nieotrzymujących profilaktyki anty-CMV. Wśród biorców poddanych profilaktyce anty-CMV częstość wirerii była niższa w grupie otrzymującej 3 mg/dobę EVR, a częstość choroby CMV była mniejsza w przypadku obu dawek EVR w porównaniu z leczonymi MMF.

►►W badaniach klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia za pomocą EVR w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi — najczęściej CNI lub MPA — wykazano mniejszą częstość zakażenia CMV◄◄

►► Schematy immunosupresji zawierające mTORi w skojarzeniu z CsA są związane z mniejszą częstością występowania zakażenia BKV w porównaniu ze schematami obejmującymi CNI + MMF◀◀

— Andrassy J., Hoffman V., Rentsch M. i wsp. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012; 94: 1208–1217 [B].

Autorzy przeprowadzili metaanalizę oceniającą częstość występowaniu infekcji CMV u biorców otrzymujących mTORi w porównaniu z biorcami leczonymi CNI (10 badań, n = 3100) lub u biorców otrzymujących mTORi w skojarzeniu z CNI w porównaniu z chorymi leczonymi CNI (15 badań, n = 7100). Profilaktyka anty-CMV zależała od polityki ośrodka. W metaanalizie wszystkich 25 badań randomizowanych ryzyko rozwoju zakażenia CMV było 2,27 razy wyższe u chorych leczonych CNI w porównaniu z otrzymującymi mTORi. Dalsza analiza 15 badań klinicznych wykazała, że częstość zakażenia CMV jest 2,45 razy mniejsza u biorców otrzymujących mTORi w skojarzeniu z CNI w porównaniu z nieleczonymi mTORi. Tylko w jednym z 25 zastosowano EVR, w pozostałych podawano SIR.

— Sabé N., González-Costello J., Rama I. i wsp. Successful outcome of ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in organ transplant recipients after conversion to mTOR inhibitors. *Transpl. Int.* 2012; 25: e78–e82 [C];

— Andrassy J., Hoffmann V.S., Rentsch M. i wsp. Is cytomegalovirus prophylaxis dispensable in patients receiving an mTOR inhibitor-based immunosuppression? A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2012; 94: 1208–1217 [C].

Zastosowanie leczenia immunosupresyjnego opartego na EVR można także rozważać przy oporności wirusa na stosowaną terapię. Potwierdzają to opisy przypadków w doniesieniach z piśmiennictwa.

— Nashan B., Gaston R., Emery V. i wsp. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1075–1085 [B].

ZAKAŻENIE BKV

Thymoglobulina/ATG — zwiększa ryzyko zakażenia BKV.

Anty-CD25 — nie zwiększa ryzyka zakażenia BKV.

CsA + mTORi + GS — optymalny schemat, najniższe ryzyko zakażenia BKV i nefropatii BK.

TAK + MMF + GS — zwiększone ryzyko zakażenia BKV i nefropatii BK.

Komentarz [A, B, C]: wirus *Polyoma BK* jest latentnym zakażeniem nabłonka dróg moczowych u 90% biorców nerki. Pod wpływem leczenia immunosupresyjnego wirus ulega reaktywacji u 35% pacjentów, a w przypadku wysokiej replikacji może prowadzić do śródmiąższowego zapalenia nerki przeszczepionej (nefropatia BK) i utraty przeszczepu u 18–80% biorców. W badaniach wykazano wyższą wirurię i wiremię BKV u biorców leczonych TAK w porównaniu z CsA. Nie ma jednoznacznych danych dotyczących MMF, gdyż zazwyczaj jest on stosowany w skojarzeniu z CNI. Schematy immunosupresji zawierające mTORi w skojarzeniu z CsA są związane z mniejszą częstością występowania zakażenia BKV w porównaniu ze schematami obejmującymi CNI + MMF. Zaleca się (KDIGO 2009) badania przesiewowe w kierunku zakażenia BKV u biorców nerki przez pierwsze 2 lata po transplantacji.

— Tedesco Silva H. Jr, Cibrik D., Johnston T. i wsp. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1401–1413 [A].

W badaniu randomizowanym, w którym porównywano dwie dawki EVR (1,5 mg/d. oraz 3 mg/d.), w skojarzeniu ze zmniejszoną dawką CsA, ze standardową dawką CsA w kombinacji z MPA w obu grupach leczonych EVR stwierdzono mniejszą częstość zakażenia BKV (0,7% i 1,1%) w porównaniu z grupą kontrolną (4%).

— Budde K., Lehner F., Sommerer C. i wsp.; ZEUS Study Investigators. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1528–1540. *Erratum in: Am. J. Transplant.* 2012; 12: 3165 [A].

W badaniu ZEUS, w którym biorców nerki 4,5 miesiąca po transplantacji leczono według schematu bez CsA — EVR/EC-MPS lub kontynuowali leczenie według schematu CsA/EC-MPS, częstość zakażenia BKV była porównywalna w obu grupach (1,9% v. 2,1% odpowiednio).

— Moscarelli L., Caroti L., Antognoli G. i wsp. Everolimus leads to a lower risk of BKV viremia than mycophenolic acid in de novo renal transplantation patients: a single-center experience. *Clin. Transplant.* 2013; 27: 546–554 [B].

W badaniu obserwacyjnym 296 biorców porównywano częstość zakażenia BKV między grupą leczoną CsA + EVR a grupą otrzymującą EVR + MPA; wszyscy otrzymali leczenie indukcyjne bazyliksymabem. Wiremię BKV obserwowano u 9% chorych leczonych EVR w porównaniu z 22% nieotrzymującymi leku. Ładunek wirusa był istotnie wyższy w grupie nieleczonej EVR. Nefropatię BK opisano u 11 biorców w grupie leczonej CsA + MPA, 21% z nich utraciło przeszczep. Nie obserwowano rozwoju nefropatii BK u biorców leczonych EVR.

- Schwarz A., Linnenweber-Held S., Heim A. i wsp. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 396–402 [B];
- Egli A., Köhli S., Dickenmann M., Hirsch H.H. Inhibition of polyomavirus BK-specific T-Cell responses by immunosuppressive drugs. *Transplantation* 2009; 88: 1161–1168 [B];
- Suwelack B., Malyar V., Koch M., Sester M., Sommerer C. The influence of immunosuppressive agents on BK virus risk following kidney transplantation, and implications for choice of regimen. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2012; 26: 201–211 [B].

BIORCA HCV(+)

Anty-CD25 + CsA/TAK + MMF/MPS + GS (mała dawka) lub przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS, do rozważenia odstawienie GS.

Thymoglobulina/ATG — niezalecane.

Komentarz [D]: nie są dostępne dane z piśmiennictwa dotyczące wpływu mTORi na przebieg zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) u biorców nerki. Nieliczne są także doniesienia dotyczące przebiegu zakażenia HCV u biorców wątroby leczonych mTORi. Nie należy stosować przeciwciał poliklonalnych powodujących deplecję limfocytów T (thymoglobulina, ATG), gdyż nasilają one replikację HCV. Pojedyncze 3 pulsy MP lub indukcja anty-IL-2R nie wpływają na przebieg HCV. W terapii podtrzymującej GS nie pogarszają przebiegu HCV; GS nie należy odstawiać bardzo wcześnie ani szybko — wskazane jest powolne odstawianie. Stosowanie mTORi wydaje się nie wpływać niekorzystnie na przebieg zakażenia HCV — pojedyncze nierandomizowane badania u biorców wątroby z zastosowaniem mTORi wskazują zarówno na porównywalny wpływ mTORi i CNI na nawrót zakażenia HCV w przeszczepionej wątrobie, jak i zmniejszoną

wiremię HCV u leczonych mTORi. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie.

Nie ma przeciwwskazań do stosowania mTORi u biorców nerki zakażonych HCV.

- Samonakis D., Germani G., Burroughs A. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J. Hepatology* 2012; 56: 973–983 [B].

BIORCA HBV(+)

Przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + MMF + GS lub przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS.

Thymoglobulina/ATG — niezalecane.

Jak najszybciej odstawić GS, entekawir/tenofowir od dnia transplantacji stosować przewlekle.

Komentarz [D]: niedostępne są dane z piśmiennictwa dotyczące wpływu mTORi na przebieg zakażenia wirusem wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) u biorców narządów. W zakażeniu HBV, ze względu na nasilanie replikacji wirusa, nie należy stosować przeciwciał poliklonalnych powodujących deplecję limfocytów ani dużych dawek GS, a także pulsów MP. Wskazane są schematy immunosupresji bez GS lub z szybkim odstawianiem GS. Przy padki reaktywacji HBV u zakażonych pacjentów opisano u chorych z nowotworem leczonych dużymi dawkami EVR (*Afinitor*[®]) [31].

BIORCA HIV(+)

Przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + MMF + GS lub przeciwciała anty-CD25 + CsA/TAK + mTORi + GS, rozważyć odstawienie GS.

Thymoglobulina/ATG — niezalecane.

Jednocześnie z immunosupresją należy stosować terapię antyretrowirusową.

Komentarz [D]: nie przeprowadzono badań klinicznych, w których oceniono by wpływ mTORi na przebieg zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) po transplantacji nerki. Z badań obserwacyjnych wynika, że nie należy stosować poliklonalnych przeciwciał antylimfocytarnych, natomiast indukcja anty-CD25 jest bezpieczna. Cyklosporyna A wywiera działanie antyretrowirusowe, ale przy jej stosowaniu obserwuje się większą częstość procesu odrzucania, dlatego wiele ośrodków jako leczenie pierwszego rzutu wybiera TAK. Mykofenolan mofetilu wywiera efekt hamujący replikację HIV i synergistycz-

ny z lekami antyretrowirusowymi, dlatego jest zalecany u chorych zakażonych HIV. Nie obserwowano negatywnego wpływu mTORi na przebieg zakażenia HIV u biorców nerki. Mogą być korzystne w przypadku rozwoju mięsaka Kaposiego lub poprzyszczepowej chorobie limfoproliferacyjnej (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*).

- Grossi P.A. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2012; 17: 586–593 [B]
- Trullas J.C., Cofan F., Tuset M. i wsp. Renal transplantation in HIV infected patients: 2010 update. *Kidney Int.* 2011; 79: 825–884 [B];
- Stock G.P., Barin B., Murphy B. Outcome of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2004–2201 [B].

EWEROLIMUS U BIORCÓW NERKI DE NOVO

1. Zawsze należy stosować w skojarzeniu z CNI, wskazana indukcja anty-CD25, nie przeprowadzono badań klinicznych u chorych z grupy wysokiego ryzyka immunologicznego. Nie należy stosować u biorców obciążonych ryzykiem odrzucania humoralnego, opisano większą częstość występowania DSA i procesu odrzucania zależnego od przeciwciał.
2. Stosowanie EVR od 1. doby po transplantacji z minimalizacją CNI jest porównywalnie skuteczne i bezpieczne ze stosowaniem schematu CNI w skojarzeniu z MPA.
3. Początkowe dawki EVR w skojarzeniu z CsA wynoszą 0,75 mg/12 h, a w skojarzeniu z TAK — 1,5–2 mg/12 h.
4. Wykazano porównywalną częstość występowania opóźnionej czynności przeszczepu (DGF, *delayed graft function*) dla schematów CNI + EVR i CNI + MPA.
5. Wykazano porównywalną częstość powikłań chirurgicznych dla schematów CNI + EVR i CNI + MPA.
6. Schemat CNI + EVR zapewnia adekwatną kontrolę procesu ostrego odrzucania.

WCZESNA KONWERSJA DO EVR U BIORCÓW NERKI Z ELIMINACJĄ CNI

1. Wydaje się bezpieczna 4–6 miesięcy po transplantacji.
2. Zapewnia dobrą, stabilną czynność nerki w ciągu 3 lat po przeszczepieniu (badanie ZEUS).
3. Najlepsze wyniki uzyskuje się u biorców z lepszą wyjściową czynnością nerki (eGFR > 40 ml/min).

4. Wczesna konwersja, przed upływem 3 miesięcy po transplantacji, wiąże się z ryzykiem procesu ostrego odrzucania.

PÓZNA KONWERSJA DO EVR U BIORCÓW NERKI Z ELIMINACJĄ CNI

Późnej konwersji (6 miesięcy–lata po transplantacji) nie należy przeprowadzać, jeśli białkomocz przekracza 1 g/d. lub/i eGFR wynosi poniżej 30–35 ml/min, gdyż nie przynosi to poprawy czynności nerki (badanie ASCERTEIN).

PODSUMOWANIE

1. Skojarzone leczenie EVR z CNI jest porównywalnie skuteczne i bezpieczne, jak schemat CNI + MPA, ale mniejsza dawka CNI zmniejsza toksyczność. U biorców nerki *de novo* zawsze należy EVR stosować ze zmniejszoną dawką CNI.
2. Należy utrzymywać terapeutyczne stężenie EVR 3–8 ng/ml; w przypadku stosowania TAK konieczna jest większa dawka EVR w porównaniu z CsA w celu uzyskania porównywalnej ekspozycji na lek.
3. Późna konwersja, po upływie 6 miesięcy od transplantacji, może prowadzić do pogorszenia czynności nerki i wzrostu białkomoczu.
4. Odstawienie CNI 4–6 miesięcy po transplantacji jest skuteczne w celu zachowania dobrej funkcji nerki, ale może zwiększać ryzyko procesu odrzucania zależnego od przeciwciał.
5. Białkomocz zależy od dawki leku i występuje rzadko w sytuacjach stosowania *de novo* EVR.
6. Ewerolimus wywiera efekt przeciwwirusowy (CMV, BKV).
7. Kombinacja EVR + mała dawka CNI nie zwiększa ryzyka DGF i złego gojenia się ran.
8. Ewerolimus wywiera efekt przeciwnowotworowy.
9. Ewerolimus wywiera efekt antyproliferyacyjny.
10. Trwa badanie TRANSFORM służące porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa EVR w skojarzeniu z CNI, stosowanego od dnia transplantacji, w porównaniu z EVR w skojarzeniu z MPA u 2000 biorców nerki. Przewidywany czas obserwacji to 60 miesięcy. Pięcioletnie wyniki tego badania pozwolą uzyskać obiektywne dane i ułatwią optymalizację leczenia immunosupresyjnego za pomocą EVR.

STRESZCZENIE

Przedstawiono propozycje zaleceń dotyczących leczenia immunosupresyjnego u biorców przeszczepu nerki z zastosowaniem ewerolimusu. Wyniki przeprowadzonych w ostatnich latach randomizowanych i nierandomizowanych badań klinicznych pozwalają rozszerzyć i uzupełnić dotychczasowe wskazania obejmujące stosowania ewerolimusu *de novo*, we

wczesnej i późnej konwersji, a także w szczególnych stacjach klinicznych, takich jak nowotwory czy zakażenia cytomegalowirusem, wirusem BK. Mamy nadzieję, że przedstawione stanowisko pozwala zdefiniować grupy pacjentów, którzy odniosą korzyści z leczenia ewerolimusem.

Forum Nefrologiczne 2013, tom 6, nr 4, 256–272

Słowa kluczowe: przeszczepianie nerek, schematy leczenia immunosupresyjnego, ewerolimus

1. Campistol J.M., de Fijter J.W., Nashan B. i wsp. Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92 (supl. 3): S3–S26.
2. Ojo A.O. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82: 603–611.
3. Chadban S., Eris J., Kanellis J. i wsp.; The SOCRATES Study Group. A randomized, controlled trial of everolimus based dual immunosuppression vs standard of care in de novo kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2013 Nov 27. doi: 10.1111/tri.12252 [złożono do druku].
4. Budde K., Becker T., Arns W. i wsp.; ZEUS Study Investigators. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 837–847.
5. Spagnoletti G., Citterio F., Favi E. i wsp. Cardiovascular risk profile in kidney transplant recipients treated with two immunosuppressive regimens: tacrolimus and mycophenolate mofetil versus everolimus and low-dose cyclosporine. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 1175–1177.
6. Cibrik D., Silva H.T. Jr, Vathsala A. i wsp. Randomized trial of everolimus-facilitated calcineurin inhibitor minimization over 24 months in renal transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 933–942.
7. Tedesco Silva H. Jr, Cibrik D., Johnston T. i wsp. Everolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 1401–1413.
8. Salerno M.P., Rossi E., Favi E. i wsp. The reduction of left ventricular hypertrophy after renal transplantation is not influenced by the immunosuppressive regimen. *Transplant. Proc.* 2013; 45: 2660–2662.
9. Farsetti S., Zanazzi M., Caroti L. i wsp. Lower homocysteine levels in renal transplant recipients treated with everolimus: a possible link with a decreased cardiovascular risk? *Transplant. Proc.* 2010; 42: 1381–1382.
10. Eisen H.J., Kobashigawa J., Starling R.C. i wsp. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 1203–1216.
11. Potena L., Schultz U., Bara C. i wsp. 48 cardiovascular events with de novo use of everolimus in heart transplant recipients: 24-month analysis of the A2310 Study. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (supl.): S26.
12. Pauly D., Starling R., Kobashigawa J., Wang S. 57 heart transplant recipients treated with everolimus have less increased in intimal thickness vs MMF, irrespective of lipid values. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: (supl.): S26–S27.
13. Hiemann N.E., Wellnhofer E., Lehmkuhl H.B. i wsp. Everolimus prevents endomyocardial remodeling after heart transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 1165–1172.
14. Badiou S., Cristol J.P., Mourad G. i wsp. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr. Diab. Rep.* 2009; 9: 305–311.
15. Chan W., Bosch J.A., Jones D. i wsp. Obesity in kidney transplantation. *J. Ren. Nutr.* 2014; 24: 1–12.
16. Friedman A.N. Obesity in patients undergoing dialysis and kidney transplantation. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 128–134.
17. Pascual J., Zamora J., Galeano C., Royuela A., Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD005632.
18. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
19. KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2: 337–414.
20. Arias M., Fernández-Fresnedo G., Gago M. i wsp. Clinical characteristics of resistant hypertension in renal transplant patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27 (supl. 4): iv36–iv38.
21. Cotovio P., Neves M., Santos L. i wsp. Conversion to everolimus in kidney transplant recipients: to believe or not believe? *Transplant. Proc.* 2012; 44: 2966–2970.
22. Opelz G., Dohler B. Improved long-term outcomes after renal transplantation associated with blood pressure control. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2725–2731.
23. Hoogendijk-van den Akker J.M., Harden P.N., Hoitsma A.J. i wsp. Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 1317–1323.
24. Euvrard S., Morelon E., Rostaing L. i wsp. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 329–339.
25. Campbell S.B., Walker R., Tai S.S. i wsp. Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1146–1156.
26. Schena F.P., Pascoe M.D., Alberu J. i wsp. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233–242.

Piśmiennictwo

27. Bissler J., Kingswood J.C., Radzikowska E. i wsp. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 817–824.
28. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S. i wsp. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 125–132.
29. Haidinger M., Werzowa J., Weichhart T. i wsp. Targeting the dysregulated mammalian target of rapamycin pathway in organ transplantation: killing 2 birds with 1 stone. *Transplant. Rev. (Orlando)* 2011; 25: 145–153.
30. Tarasewicz A., Debska-Slizień A., Konopa J. i wsp. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 3677–3682.
31. Sezgin Göksu S., Bilal S., Coşkun H.Ş. Hepatitis B reactivation related to everolimus. *World J. Hepatol.* 2013; 5: 43–45.