

Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby

Principles of immunosuppression after liver transplantation

Ewa Nowacka-Cieciura, Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Akademii Medycznej w Warszawie, Instytut Transplantologii

Summary: Liver transplantation is the definitive therapy for acute and chronic liver failure. Long-term graft and recipient survival are excellent, reflecting the improved medical management and the development of more powerful immunosuppressive agents. The most commonly used immunosuppressive protocol in liver transplant recipients consists of tacrolimus, mycophenolate mofetil and corticosteroids. Antibody-based induction therapy is uncommon; however it may facilitate steroid-free immunosuppression and delayed introduction of calcineurin inhibitor in the early posttransplant period. The incidence of acute rejection under standard immunosuppression is about 20%. The majority of rejection episodes are steroid sensitive. In case of steroid-resistant rejection antibody therapy is required.

There is an increasing trend toward individualization of therapy. The optimal treatment of HCV positive recipients remains the big challenge.

Immunosuppressive treatment should be adequately controlled to achieve improved outcomes with minimal side effects and comorbidity. Although the liver is considered a relatively tolerogenic organ, we have yet to attain transplantation tolerance.

Słowa kluczowe: przeszczepienie wątroby • leczenie immunosupresyjne • odrzucanie • nawrót HCV

Key words: liver transplantation • immunosuppressive treatment • rejection • HCV recurrence

Adres do korespondencji: Ewa Nowacka-Cieciura, ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa, Polska, e-mail: ewnowacka@wp.pl

Ogólne zasady leczenia immunosupresyjnego biorcy wątroby

Przeszczepienie wątroby stało się obecnie standardową metodą leczenia zarówno niewydolności tego narządu, spowodowanej przewlekłymi jej schorzeniami, jak i niektórych wrodzonych wad metabolicznych, pierwotnego raka wątroby oraz ostrej niewydolności wątroby. Dzięki udoskonaleniu metod chirurgicznych oraz leczenia immunosupresyjnego roczne przeżycie biorcy wątroby przeszczepionej od dawcy zmarłego wynosi – według danych amerykańskiego Naukowego Rejestru Biorców Narządów (Scientific Registry of Transplant Recipients – SRTR) z 2004 roku – 87%, a pięcioletnie 73% [1]. Przeszczepienie części wątroby od dawcy żywego może się wiązać nawet z nieco lepszym przeżyciem odległym biorcy [1].

Wątroba – w porównaniu z innymi narządami unaczynionym: nerką, sercem, płucem lub jelitem – jest uważana za narząd uprzywilejowany immunologicznie. Biorca wątroby wymaga generalnie nieco mniej agresywnego leczenia immunosupresyjnego i łatwiej dochodzi u niego do stanu tolerancji przeszczepu. Niestety, na obecnym etapie wiedzy nie umiemy tego zjawiska do końca zdefiniować lub zmierzyć, a identyfikacja pacjentów, u których do tolerancji przeszczepu doszło odbywa się metodą prób i błędów. Odstawienie leczenia immunosupresyjnego u wyselekcjonowanych chorych niskiego ryzyka immunologicznego wiąże się z ostrym odrzucaniem przeszczepu nawet u 76% chorych [2]. Zatem standardem postępowania jest leczenie immunosupresyjne wszystkich biorców wątroby allogenicznej. Jego celem jest zapobieganie ostremu i przewlekłemu odrzucaniu narządu przeszczepionego, a co za tym idzie – wydłużenie przeżycia

biorcy i przeszczepu. We wczesnym okresie po transplantacji intensywność leczenia jest największa, w późniejszym okresie nieco mniejsza, co związane jest z prawdopodobieństwem wystąpienia ostrego odrzucania. Zasada jest kojarzenie preparatów o różnych mechanizmach działania, co zwiększa efekt immunosupresyjny i pozwala minimalizować dawki oraz działania niepożądane. Najbardziej rozpowszechniony obecnie protokół leczenia profilaktycznego chorego po przeszczepieniu wątroby obejmuje skojarzone leczenie którymś z inhibitorów kalcyneuryny (IK), czyli takrolimusem (Takro) lub cyklosporyną (CsA), glikokortykosteroidami (GS) i ewentualnie inhibitorem syntezy puryn: mykofenolanem mofetilu (MMF) lub azatiopryną (Aza) – patrz Tabela 1. Odsetek chorych leczonych wg protokołu trójlekowego w chwili wypisu po transplantacji wynosił w 2004 roku – wg danych SRTR – 58% [3]. U niektórych biorców wątroby, najczęściej z marskością pozapalną lub alkoholową, a także z chorobami metabolicznymi, stosuje się dwa leki: inhibitor kalcyneuryny + GS.

Po transplantacji wątroby dużo rzadziej niż u biorców innych narządów unaczynionych stosuje się tzw. indukację, czyli podanie w okresie okołoperacyjnym przeciwciał poli- lub monoklonalnych.

Częstą praktyką w leczeniu podtrzymującym u biorców wątroby jest powolne sekwencyjne odstawianie leków immunosupresyjnych: chory leczony początkowo trzema lub dwoma lekami w późniejszym okresie pozostaje na monoterapii. To dążenie do minimalizacji immunosupresji odzwierciedla raport SRTR, z którego wynika, że w 2004 roku odsetek chorych leczonych jednym lekiem, zwykle Takro (>80% pacjentów), wynosił w chwili wypisania ze szpitala po transplantacji 12%, po roku 34%, po 2 latach – 46% [3]. W monoterapii inny niż Takro lek immunosupresyjny stosowany jest niezwykle rzadko: CsA u 7%, sirolimus u 6%, MMF u <1% pacjentów [3]. Redukcję immunosupresji stosuje się wyłącznie u chorych ze stabilną czynnością przeszczepu. Całkowite odstawienie leczenia immunosupresyjnego jest na obecnym etapie wiedzy postępowaniem eksperymentalnym.

Sytuacja, w której należy zmniejszyć dawki leków immunosupresyjnych ze względu na stan pacjenta jest zagrażająca życiu infekcja oportunistyczna lub choroba nowotworowa.

Ciąża u biorczynie wątroby nie jest wskazaniem do przerwania leczenia. Należy odstawić pochodne kwasu mykofenolowego oraz inhibitory sygnału proliferacyjnego.

Podstawową wadą leczenia immunosupresyjnego w transplantologii jest zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (choroba CMV, grzybice) oraz powikłań nowotworowych, w tym raków skóry, choroby limfoproliferacyjnej i chłoniaków. Śmiertelność w ciężkich zakażeniach oportunistycznych sięga 10% [4]. Obserwuje się także specyficzne dla poszczególnych leków objawy niepożądane, z których największy problem stanowi upośledzenie czynności nerek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz powikłania neurologiczne. Dlatego protokoły leczenia są cały czas modyfikowane, wzbogacane o nowe leki, dostosowywane do potrzeb i współistniejących powikłań. Dąży się także do indywidualizacji leczenia immunosupresyjnego, uwzględniającej chorobę podstawową pacjenta. W przypadku biorcy wątroby największym obecnie wyzwaniem jest zapobieganie nawrotom HCV.

Tabela 1. Leki immunosupresyjne stosowane u chorych po przeszczepieniu wątroby.

1. Leki hamujące transkrypcję genów:	4. Przeciwciała:
a) inhibitory kalcyneuryny (IK):	a) poliklonalne:
– Cyklosporyna (Neoral)	* globulina antytymocytarna (Thymoglobuline, ATG-Fresenius)
– Takrolimus (Prograf)	b) monoklonalne:
b) glikokortykosteroidy	* anti-CD25:
2. Antymetabolity:	– baziliksimumab (Simulect)
a) hamujące syntezę puryn:	– daklizumab (Zenapax)
* pochodne kwasu mykofenolowego:	* anti-CD3:
– mykofenolan mofetilu (CellCept)	– Orthoclone OKT3
– mykofenolan sodu (Myfortic)	* anti-CD52:
* azatiopryna (Imuran)	– alemtuzumab (Campath 1H)
b) hamujące syntezę pirymidyn:	* anti-CD20:
– FK778 (minitimus)	– rituximab (MabThera, Rituxan)
3. Inhibitory sygnału proliferacyjnego:	* blokujące sygnał kostymulacyjny:
– sirolimus (Rapamune)	– belatacept
– ewerolimus (Certican)	

Powodzenie leczenia immunosupresyjnego zależy od wyboru leków, ryzyka immunologicznego, jakie niesie za sobą konkretny układ dawca/biorca oraz ścisłego monitorowania leczenia, w tym także stężeń leków. Kluczową sprawą jest współpraca chorego.

Główne leki immunosupresyjne

1. Leki hamujące transkrypcję genów

a) Inhibitory kalcyneuryny (IK)

Podstawę leczenia immunosupresyjnego biorcy wątroby – podobnie jak biorcy innego narządu unaczynionego – stanowią IK: takrolimus (Takro) lub cyklosporyna (CsA). Leki te poprzez zahamowanie transkrypcji genów zmniejszają syntezę interleukiny 2 (IL-2) oraz innych cytokin kluczowych dla aktywacji i proliferacji limfocytów. W cytoplazmie komórki leki te łączą się z białkami receptorowymi: CsA z cyklofiliną, Takro z FKBP-12 (*FK-binding protein-12*). Kompleks lek-białko hamuje kalcyneurynę, wapniowo-zależną fosfatazę, uruchamianą wkrótce po prezentacji alloantygenu limfocytowi T.

Cyklosporyna jest polipeptydem, takrolimus – makroliem.



Sposób podawania i monitorowanie leczenia IK

Cyklosporyna jest lekiem o dużej zmienności farmakokinetycznej wewnątrz- i międzypersonicznej. Pomimo zastąpienia starej formy Sandimmun, której wchłanianie zależało od produkcji żółci, nowszą w postaci mikroemulsji, czyli Neoralem, zmienne osobniczo wchłanianie leku może stwarzać trudności w adekwatnej immunosupresji i monitorowaniu leczenia. Wchłanianie Takro nie zależy od obecności żółci w przewodzie pokarmowym. Jego biodostępność zależy od pożywienia, stąd zaleca się przyjmowanie leku na pusty żołądek.

IK podaje się co 12 godzin, konieczne jest monitorowanie stężenia leku we krwi pełnej i oznaczanie go po 12h od ostatniej dawki, czyli tuż przed kolejną dawką. Jest to najniższe stężenie leku, C_0 (trough level). O ile w przypadku takrolimusu C_0 dobrze koreluje z ekspozycją chorego na lek, mierzoną polem pod krzywą stężeń, to w przypadku Neoralu lepszą korelację ustalono dla C_2 , czyli stężenia leku dokładnie 2 h po jego przyjęciu. Oparcie się na C_2 , które jest zbliżone do maksymalnego stężenia leku we krwi, pozwala, w porównaniu z monitorowaniem C_0 , skuteczniej zapobiegać ostremu odrzucaniu przeszczepionej wątroby [5].

Początkowo CsA podaje się w dawce 2×5 mg/kg/dobę. Docelowe C_0 w trakcie terapii trójlekowej wynosi w pierwszym miesiącu 250–150 ng/ml, następnie 150–100 ng/ml. Za optymalne C_2 w okresie pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu uważa się 1000 ng/ml, między 6–12 miesiącem: 800 ng/ml, a następnie 600 ng/ml [5].

Początkowa dawka Takro wynosi $2 \times 0,05$ – $2 \times 0,075$ mg/kg/dobę. Docelowe C_0 w trakcie terapii trójlekowej to 10–15 ng/ml w pierwszym miesiącu, następnie około 5–10 ng/ml. U chorych leczonych w sposób skojarzony docelowe stężenie leku w terapii podtrzymującej wynosi około 5 ng/ml.

Należy unikać podawania IK drogą dożylną ze względu na możliwość reakcji anafilaktycznych. Jeżeli taka konieczność wystąpi, należy zredukować dawkę do $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ dawki doustnej. Wlew CsA powinien trwać minimum 2–3 godziny. W przypadku Takro zalecany jest 24-godzinny wlew w dawce 0,01–0,05 mg/kg/dobę. IK mogą być podawane przez sondę żołądkową.

Stężenie IK oznacza się metodą immunoenzymatyczną (EMIT, FPIA, TDx, IMx) lub HPLC.

Objawy niepożądane IK

IK są lekami nefrotoksycznymi. Ponadto powodują nadciśnienie tętnicze (CsA>Takro), cukrzycę (Takro>CsA), hiperlipidemię (CsA>Takro). Istotnym problemem jest także neurotoksyczność (Takro>CsA). Może się ona objawiać bólami głowy, drżeniem rąk, zaburzeniami snu, dyzartrią, omdleniami, drgawkami, śpiączką. W ciężkich przypadkach należy odstawić Takro i podać mniej neurotoksyczną CsA. Takrolimus powoduje biegunkę i łysienie, po CsA występuje hirsutyzm i przerost włosów.

Interakcje IK

IK są metabolizowane przez izoenzym 3A4 cytochromu P450, stąd mnogość interakcji z innymi lekami. Leki hamujące aktywność cytochromu (flukonazol, itraconazol, vorikonazol,

werapamil, diltiazem, erytromycyna, klaritromycyna i inne) podwyższają stężenie IK. Induktory cytochromu (rifampicyna, fenytoina, barbiturany, tiklopidyna) obniżają stężenie IK. Leki nefrotoksyczne nasilają nefrotoksyczność IK, leki powodujące hiperkaliemię mogą – w połączeniu z IK – nasilić to zaburzenie elektrolitowe. W trakcie leczenia IK rośnie biodostępność statyn, dlatego konieczna jest redukcja dawki statyny o połowę i ścisłe monitorowanie objawów niepożądanych.

Sok grejfrutowy znacznie podwyższa stężenie IK, dlatego jest to jedyny produkt spożywczy zakazany u biorców przyjmujących IK. Ziele dziurawca z kolei obniża stężenie IK.

Interakcje z innymi lekami immunosupresyjnymi:

Takrolimus, wiążąc się z inną immunofiliną, FKBP-52, tworzy kompleks z receptorem dla GS, kontrolując jego działanie. Umożliwia to minimalizację dawek kortykosteroidów i ułatwia wycofywanie się z kortykoterapii.

Cyklosporyna zmniejsza biodostępność MMF, dlatego zalecana dawka tego leku jest dwukrotnie większa w trakcie terapii CsA (2,0–3,0 g/dobę), niż w trakcie terapii Takro (1,0–2,0 g/dobę).

Wybór inhibitora kalcyneuryny u chorego po przeszczepieniu wątroby

Wprowadzona pod koniec lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku cyklosporyna w postaci Sandimmun znacząco poprawiła wyniki przeszczepiania wątroby [6]. Zastosowanie prawie 10 lat później Takro dodatkowo zmniejszyło ryzyko ostrego, w tym sterydoopornego odrzucania wątroby, co wykazały zarówno amerykańskie [6], jak i europejskie [6,7] wieloośrodkowe badania randomizowane, porównujące Takro z CsA. Okazało się także, że u chorych leczonych takrolimusem rzadziej dochodzi do odrzucania przewlekłego [6].

Postępem w leczeniu immunosupresyjnym było wprowadzenie zamiast starego Sandimmun nowszej postaci CsA w formie mikroemulsji – CsA-ME (Neoralu), której wchłanianie nie jest uzależnione od obecności żółci w przewodzie pokarmowym. Jak wykazały wieloośrodkowe badania MILTON [8] zastosowanie Neoralu, szczególnie u biorców wątroby z drenażem żółci, w sposób znaczący zmniejszyło ryzyko ostrego odrzucania w porównaniu z Sandimmunem. Jednak porównanie Neoralu z takrolimusem, oparte na randomizowanych 12-miesięcznych badaniach, obejmujących 606 dorosłych biorców wątroby leczonych dodatkowo azatiopryną i kortykosteroidami (badanie TMC), wykazało przewagę Takro, który zmniejszył ryzyko zgonu, konieczności retransplantacji oraz ostrego odrzucania [9]. Podobne badania u dzieci potwierdziły mniejszą częstość epizodów ostrego, w tym sterydoopornego odrzucania w trakcie terapii takrolimusem w porównaniu z Neoralem [10].

Pozycję cyklosporyny wzmocniła zmiana sposobu monitorowania leczenia: wykazano, że oznaczanie stężenia CsA 2 godziny po podaniu leku (C_2) ma wyższość w zakresie zapobiegania ostremu odrzucaniu nad tradycyjnym oznaczaniem C_0 [5]. Wieloośrodkowe badania porównujące skuteczność Neoralu, monitorowanego C_2 z Takro nie wykazały przewagi żadnego leku w trakcie 6- („LIS2T”) [11] i 12-miesięcznej obserwacji [5].

W 2006 roku opublikowano metaanalizę 16 randomizowanych badań, porównujących takrolimus i cyklosporynę w leczeniu profilaktycznym biorców wątroby, obejmującą także badania LIS2T. Wykazano mniejszą roczną śmiertelność i rzadsze występowanie utraty przeszczepu oraz ostrego, w tym sterydoopornego odrzucania u chorych leczonych Takro [12]. Leczenie Takro częściej powodowało cukrzycę [12].

Według danych SRTR od wielu lat obserwuje się wzrost częstości zastosowania Takro w porównaniu z CsA u chorych *de novo* [1,3]. Odsetek chorych wypisywanych po przeszczepieniu i otrzymujących Takro w ramach terapii podtrzymującej wzrósł z 48% w 1995 roku do 89% w 2004 roku, natomiast w tym samym czasie spadło zastosowanie CsA z 47% do 8% [3]. Według danych SRTR najlepsze przeżycie przeszczepu i biorcy związane było z podawaniem wypisywanemu po transplantacji pacjentowi Takro + MMF + GS w porównaniu z Takro + GS [13]. Pod względem ryzyka wystąpienia ostrego odrzucania protokół CsA + MMF + GS dorównywał Takro + GS (odpowiednio: 34,8% i 34,4% po 4 latach obserwacji), a oba ustępowały protokołowi Takro + MMF + GS (29%) [13]. W Polsce także dominuje stosowanie Takro u biorców wątroby.

Nowym potencjalnym argumentem, przemawiającym za stosowaniem CsA jest profilaktyka nawrotu HCV w przeszczepionej wątrobie, do czego może skłaniać obserwacja *in vitro* hamowania replikacji HCV pod wpływem CsA [14]. Okazuje się, że replikacja HCV zależy w komórce od cyklofiliny B, która łączy się z HCV RNA polimerazą NS5B, reguluje jej aktywność [14]. Cyklosporyna, mająca większe niż NS5B powinowactwo do cyklofiliny B, wypiera NS5B z kompleksu z cyklofiliną B, co hamuje replikację HCV [14], patrz niżej.

b) Glikokortykosteroidy (GS)

Większość protokołów leczenia immunosupresyjnego zawiera GS stosowane początkowo w formie metyloprednizolonu (MP) lub prednizolonu dożylnie, następnie prednizonu, prednizolonu lub MP doustnie w stopniowo zmniejszających się dawkach. Dawka podtrzymująca wynosi około 5–7,5mg prednizonu.

Duże (250–1000 mg) dawki MP dożylnie, tzw. „pulsy”, są leczeniem pierwszego rzutu w ostrym odrzucaniu.

GS hamują transkrypcję genów, odpowiedzialnych za syntezę cytokin na etapie prezentacji alloantygeny i aktywacji limfocyta, mają też nieswoiste działanie przeciwzapalne.

W upośledzeniu funkcji wątroby może dojść do zwolnienia metabolizmu GS, co nasila ich działanie.

Wobec powszechnie znanych działań niepożądanych GS (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, osteoporoza, zaćma, otyłość, cushingoidalny wygląd, zahamowanie wzrostu u dzieci, upośledzenie gojenia się ran) obecnie panuje tendencja do minimalizacji dawek i odstawiania GS. W 2004 roku korytkoterapii nie stosowano u 20% biorców wątroby w USA [3].

Grupą chorych szczególnego ryzyka korytkoterapii są biorcy z marskością pozapalną B i C, u których ryzyko nawrotu choroby podstawowej w przeszczepionej wątrobie rośnie wraz z ekspozycją na GS. Z kolei chorzy z marskością w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia wątroby własnej (AIH) mają

wskazania do korytkoterapii praktycznie przez całe życie ze względu na duże ryzyko ostrego odrzucania lub nawrotu choroby podstawowej w przeszczepionym narządzie [15].

Aktualne trendy w korytkoterapii u biorców wątroby

1. Odstawianie GS

GS mogą być odstawione u chorych bez AIH w wywiadach, zwykle po upływie co najmniej 6 miesięcy od transplantacji [16]. Warunkiem jest dobra tolerancja leczenia inhibitorem kalcyneuryny, stabilna czynność przeszczepu, niewystępowanie nawrotów ostrego odrzucania [17]. O ile w chwili wypisu po transplantacji 80% biorców wątroby otrzymuje GS, to po roku odsetek ten wynosi 49%, a po 2 latach 33% [3].

2. Protokoły bez GS

Możliwość całkowitego uniknięcia podawania GS stwarza zastosowanie indukcji przeciwciałem monoklonalnym (anty-CD25, coraz rzadziej OKT3) lub poliklonalnym (ATG). Zwykle podaje się wówczas jednorazowo puls MP przed perfuzją [18].

Na podstawie randomizowanych, wielośrodkowych badań ustalono, że leczenie daklizumabem z Takro nie zwiększa ryzyka ostrego odrzucania wątroby w porównaniu z protokołem GS + Takro, a nawet zmniejsza szansę wystąpienia odrzucania sterydoopornego [18]. Przeżycie pacjentów w obu grupach pozostaje porównywalne, podczas gdy uniknięcie GS pozwala zminimalizować ryzyko cukrzycy i choroby CMV [18].

Dodatkową możliwością bezpiecznego wycofywania się z GS w leczeniu podtrzymującym stwarza zastosowanie pochodnych kwasu mykofenolowego (MMF, MPS) [19, 20].

2. Antymetabolity

a) Inhibitory syntezy puryn

Zaletą tej grupy leków jest fakt, że nie są one nefrotoksyczne ani neurotoksyczne i nie mają istotnego wpływu metabolicznego.

Pochodne kwasu mykofenolowego (MPA)

Przewagą tej grupy leków nad azatiopryną (Aza) jest ich stosunkowa selektywność wobec aktywowanych limfocytów: hamują dehydrogenazę inozynomonofosforanu (IMPDH), odpowiedzialną za syntezę puryn *de novo*. Limfocyty, w przeciwieństwie do innych komórek, nie mają możliwości syntezy puryn na innej drodze, a więc zahamowanie IMPDH blokuje ich proliferację. Działania niepożądane dotyczą głównie przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, wymioty, bóle brzucha) oraz szpiku (leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość). Monitorowanie leczenia polega na oznaczaniu morfologii. Można także badać stężenie MPA w surowicy (EMIT).

1. Mykofenolan mofetilu – MMF (CellCept)

Typowa dawka podawana w ramach protokołu trójlekowego to 2 × 500–2 × 1000 mg/dobę doustnie lub dożylnie. W razie wystąpienia dolegliwości z przewodu pokarmowego poleca-



ne jest podawanie leku w 3–4 dawkach na dobę lub zmniejszenie dawki dobowej.

Wykazano większą skuteczność MMF w porównaniu z Aza w profilaktyce ostrego odrzucania wątroby [21]. MMF stał się integralną częścią terapii trójlekowej. W połączeniu z Takro lub Neorałem pozwala zmniejszyć częstość epizodów ostrego odrzucania wątroby, w tym sterydoopornego [16,19], ograniczyć nefrotoksyczność i inne działania niepożądane IK [6,19]. Zastosowanie MMF w leczeniu podtrzymującym umożliwia bezpieczne ograniczenie kortykoterapii [19].

MMF może być podawany jako leczenie ratunkowe w ostrym odrzucaniu wątroby [19].

Opublikowana w 2005 roku analiza danych SRTR wykazała korzystny wpływ kojarzenia MMF z Takro i GS na losy przeszczepu i pacjenta w porównaniu z protokołem zawierającym Takro i GS [13]. Prawdopodobnie ta była także aktualna w odniesieniu do biorców HCV(+) [13].

Wg danych amerykańskich po upływie roku od przeszczepienia MMF podawany jest obecnie około połowie biorców wątroby, podczas gdy Aza otrzymuje 3% [3].

2. Mykofenolan sodu – MPS (Myfortic)

Ta dojelitowa postać MPA została wprowadzona celem ograniczenia objawów z przewodu pokarmowego, obserwowanych w trakcie leczenia MMF. Dawka Myforticu wynosi $2 \times 360 - 2 \times 720$ mg/dobę.

Azatiopryna (Aza)

Azatiopryna jako analog purynowy wbudowywana jest w komórkowy DNA. Zapobiega w ten sposób proliferacji limfocytów T i B. Najważniejszym objawem niepożądanym jest efekt mielosupresyjny, stąd konieczność monitorowania morfologii krwi obwodowej w trakcie leczenia.

Dawka dożylna jest równoważna dawce doustnej. Początkowo wynosi ona 2–3 mg/kg, następnie 1–2 mg/kg, maksymalnie 150 mg.

Azatiopryna jest cennym lekiem u chorych, którzy wymagają trójlekowego protokołu leczenia i nie tolerują pochodnych kwasu mykofenolowego (CellCeptu lub Myforticu).

Należy unikać skojarzenia Aza z allopurinolem, który – blokując oksydazę ksantynową – hamuje metabolizm Aza i nasila jej działanie immunosupresyjne i mielosupresyjne.

b) Inhibitory pirymidyn

FK778 – munitimus

Munitimus, pochodna leflunomidu, blokującego syntezę zasad pirymidynowych i wykazującego działanie przeciwwirusowe, jest obecnie w trakcie badań II fazy [4,22].

3. Inhibitory sygnału proliferacyjnego (PSI), czyli inhibitory mTOR

Należy tu sirolimus, czyli rapamycyna (Rapamune) i everolimus (Certican), który ma krótszy czas półtrwania niż siro-

limus. Leki te hamują proliferację limfocytów T i B oraz komórek mięśni gładkich naczyń pod wpływem cytokin: IL-2 i IL-15. Łącząc się z FKBP nie wpływają na kalcyneurynę, lecz poprzez działanie na dwie kinazy, nazywane docelowymi dla rapamycyny (mammalian targets of rapamycin – mTOR), hamują późniejszą fazę odpowiedzi immunologicznej, polegającą na przejściu komórki z fazy G1 do S cyklu komórkowego. Wykazują synergizm z IK.

Główne objawy niepożądane to: małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, hiperlipidemia, chłonnokotok, opóźnione gojenie się ran, śródmiąższowe zapalenie płuc, częste zakażenia bakteryjne. PSI nie są nefrotoksyczne, ale nasilają nefrotoksyczność IK. Początkowe próby kliniczne z sirolimusem u biorców wątroby zostały wstrzymane w związku z podejrzeniem o częstsze występowanie zakrzepicy tętnicy wątrobowej i w konsekwencji zgonów, jednak późniejsze doniesienia związane ze stosowaniem leku obaliły to podejrzenie [23]. Everolimus także nie zwiększa ryzyka zakrzepicy tętnicy wątrobowej w porównaniu z placebo [23].

Sirolimus ani everolimus nie mają jeszcze ustalonego miejsca w leczeniu biorców wątroby. Wydaje się, że mogą być bezpiecznie podawane w skojarzeniu z IK i GS. Leczenie oparte na połączeniu CsA+Evero+GS nie przyniosło jednak istotnych korzyści, a jedynie trend w kierunku zmniejszenia częstości występowania epizodów ostrego odrzucania w porównaniu z podawaniem CsA+GS+placebo [23].

Zaletą PSI jest brak neurotoksyczności i nefrotoksyczności, co powoduje, że mogą czasowo lub trwale zastąpić IK w razie tego rodzaju ciężkich powikłań [24]. Ponadto leki te zmniejszają ryzyko występowania nowotworów u biorców przeszczepów [6,23]. Poprzez zahamowanie angiogenezy zapobiegają powstawaniu przerzutów nowotworowych, co może poprawić wyniki przeszczepiania biorców z pierwotnym rakiem wątroby.

Monitorowanie leczenia polega na oznaczaniu morfologii, lipidogramu oraz stężenia leku w krwi pełnej metodą immunoenzymatyczną (TDx) lub HPLC.

Wg raportu SRTR w 2004 roku odsetek chorych otrzymujących sirolimus w momencie wypisywania po transplantacji wątroby wynosił 5% [3]. W leczeniu podtrzymującym po roku od przeszczepienia już 12% pacjentów przyjmowało ten lek [3], co odzwierciedla zmniejszanie się zagrożenia zakrzepicą i rosnący problem nefrotoksyczności IK wraz z upływem czasu po transplantacji.

4. Przeciwciała

Wszystkie omawiane przeciwciała można stosować w leczeniu profilaktycznym, czyli jako indukację. Uzasadnieniem dla stosowania indukacji za pomocą przeciwciał u biorców wątroby jest 1. dążenie do ograniczenia toksyczności IK, szczególnie u biorców z wyjściowo upośledzoną czynnością nerek lub obciążeniami neurologicznymi [6], możliwe jest w tych przypadkach m.in. opóźnione wprowadzenie IK [25] 2. możliwość uniknięcia kortykoterapii [3] oraz 3. dążenie do monoterapii Takro [3].

Według danych SRTR rośnie zainteresowanie leczeniem indukcyjnym nie tylko u biorców innych niż wątroba narządów unaczynionych; w 2004 leczenie indukcyjne otrzyma-

ło 21% biorców wątroby, podczas gdy w 1997 roku 7% [3]. Dominowało stosowanie Thymoglobuliny (7%), baziliksima- bu (6%) i daklizumabu (5%) [3], podczas gdy OKT3 w induk- cji otrzymało 0,3% biorców [1].

W leczeniu epizodów ostrego steroidoopornego odrzucania stosuje się ATG lub OKT3. Pojawiają się doniesienia na temat skutecznego zastosowania w tej sytuacji anti-CD25 u biorców wątroby [26], ale nie jest to wskazanie rejestracyjne.

a) Przeciwciała poliklonalne

Globulina antytymocytarna (Thymoglobulin, ATG Fresenius) lub antylimfocytarna (ALG) uzyskiwane są drogą immuniza- cji zwierząt (króliki, konie) ludzkimi limfocytami. Powodują głęboką limfopenię na drodze 1) lizy zależnej od dopełnia- cza, 2) opsonizacji i sekwestracji limfocytów T w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. Mogą też maskować lub mo- dulować receptory na limfocytach.

Objawy niepożądane: anafilaktyczne, gorączka, dreszcze, małopłytkowość, leukopenia, niedokrwistość, choroba posu- rowicza, zwiększenie ryzyka zakażeń oportunistycznych lub choroby limfoproliferacyjnej i chłoniaków. Wszyscy chorzy leczeni ATG powinni otrzymywać profilaktykę anti-CMV.

Warunkiem podania jest ujemna próba śródskórna, lek po- dawany jest w 4-godzinym wlewie do żyły centralnej, po premedykacji lekiem przeciwgorączkowym, przeciwhistami- nowym i kortykosteroidem i.v. Monitorowanie leczenia polega na oznaczaniu morfologii i ilości limfocytów CD3+; wartość docelowa: poniżej 50/mm³. Leczenie prowadzi się maksymalnie 14 dni.

b) Przeciwciała monoklonalne

Anty-CD3, OKT3, mysie przeciwciało blokujące podjednost- kę kompleksu CD3, wchodzącego w skład receptora limfocy- tów T (TCR, T-cell receptor), od którego zależy rozpoznanie alloantygenu. Pod wpływem OKT3 dochodzi do endocytozy receptora, opsonizacji i usunięcia limfocytów do układu sia- teczkowo-śródbłonkowego. OKT3 blokuje działanie limfo- cytów T cytotoksycznych w przeszczepie. Jest bardzo silnym lekiem, podawanym w wyjątkowych okolicznościach: w ste- roidoopornym odrzucaniu i – coraz rzadziej – w indukacji. Jego zastosowanie ograniczają objawy niepożądane: gorączka, duszność, wymioty, obrzęk płuc, biegunka, zapaść, związane z tzw. zespołem uwolnienia cytokin. Przed pierwszymi injek- cjami OKT3 wymagana jest premedykacja (patrz ATG). Lek może powodować aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdze- niowych oraz powikłania związane z nadmierną immunosu- presją. Zalecana jest profilaktyka anti-CMV. Lek podawany jest w dawce 2,5–5 mg w dożylnym bolusie. Monitorowanie leczenia polega na oznaczaniu morfologii i ilości limfocytów CD3+; wartość docelowa: poniżej 50/mm³. Leczenie pro- wadzi się maksymalnie 10–14 dni. Nieskuteczność leczenia może być związana z obecnością neutralizujących przeciwi- ciał, które także można monitorować.

Anty-CD25 – przeciwciało blokujące receptor dla IL-2, a do- kładnie jego podjednostkę α , obecną na aktywowanych lim- focytach T, zasadniczo stosowane jest wyłącznie w indukacji. Może mieć formę chimery (baziliksima b, czyli Simulect) lub humanizowaną (daklizumab, czyli Zenapax). Modyfikacja mysiego przeciwciała anti-CD25 i zastąpienie jego części ludz-

ką IgG sprawia, że leki te mają długi czas półtrwania i małą immunogenność, są bardzo dobrze tolerowane i nie powo- dują istotnych działań niepożądanych. Skuteczność obu le- ków wydaje się być porównywalna. Ich zastosowanie pozwala ograniczyć podawanie w indukacji gorzej tolerowanych prze- ciwciał (OKT3, ATG) oraz zwiększa bezpieczeństwo wyco- fywania się z korytkoterapii [18,20] lub jej uniknięcia [20], a także umożliwia opóźnienie o kilka dni w zastosowaniu IK u pacjenta z wyjściowo złą czynnością nerek [6].

Zarówno Simulect jak i Zenapax podawane są w krótkim wle- wie dożylnym. Sposób dawkowania u biorców wątroby od- biega od standardowego z racji utraty krwi i drenażu płynu puchlinowego oraz zmiany parametrów farmakokinetycz- nych tych leków w okresie okołooperacyjnym.

Baziliksima b podawany jest w dawce 20 mg i.v. 6 h po ope- racji i w 4. dobie, podanie dodatkowej dawki pozostawia się do uznania lekarza prowadzącego. Daklizumab ma wiele schematów podawania, generalnie – ze względu na mniej- sze powinowactwo do receptora niż baziliksima bu – poda- wane są większe dawki i częściej. Schematy dawkowania są różne: np. 2, 2, i 1 mg/kg w dniu 1, 3. i 8. po transplanta- cji [27] lub 2 mg/kg 6 h po reperfuzji i 1 mg/kg w 7. dobie [20], albo 2 mg/kg przed reperfuzją i 1 mg/kg pomiędzy 7. a 10. dniem po transplanta cji [18]. Nie jest wymagana premedykacja.

Takie leczenie zapewnia dodatkowy efekt immunosupresyj- ny przez miesiąc [27].

Anty-CD52, alemtuzumab (Campath 1H) – humanizowane przeciwciało skierowane przeciw receptorowi CD52, obecne- mu na limfocytach T i B, NK, a także monocytach. Powoduje głęboką deplecję limfocytów. Podawane jest ze wskaza- niami filaktycznych oraz w leczeniu ostrego odrzucania. Jakkolwiek lek ten nie jest zarejestrowany przez FDA dla celów trans- planta cji – w 2004 roku podano go w indukacji u 2% biorców wątroby w USA [3]. Wyniki skojarzonego leczenia alemtuzu- mabem i małymi dawkami Takro sa obiecujące [28].

5. Preparaty dożylnych immunoglobulin (IVIg)

Uzyskiwane są z osocza tysięcy dawców krwi, w sposób zapew- niający ich bezpieczeństwo w aspekcie przeniesienia choroby zakaźnej. Znajdują zastosowanie w leczeniu ostrego odrzu- cania humoralnego jako leki o działaniu immunomodulu- jącym. Nie powodują działań niepożądanych typowych dla leczenia immunosupresyjnego. Standardowa dawka to 2g/ kg, maksymalnie 140g w powolnym wlewie dożylnym.

Wpływ choroby podstawowej na wybór protokołu leczenia immunosupresyjnego

Leczenie immunosupresyjne powinno uwzględniać chorobę podstawową biorcy wątroby i ryzyko jej nawrotu. Najlepsze rokowanie mają chorzy z atreją dróg żółciowych, chole- statycznymi chorobami wątroby oraz z chorobami meta- bolicznymi.

Biorca z marskością pozapalną C

Marskość w przebiegu zakażenia HCV stanowi obecnie naj- częstsze wskazanie do przeszczepienia wątroby, obciążone jednocześnie gorszym rokowaniem niż u biorców HCV ujem-



nych. Nawrót HCV jest praktycznie nieunikniony u wszystkich biorców i szybciej prowadzi do marskości niż przewlekle zapalenie wątroby własnej [1]. Szansa na pięcioletnie przeżycie biorcy HCV dodatniego wynosi 68%, czyli istotnie mniej niż biorcy HCV ujemnego (76%) [1]. Czynnikiem obciążającym rokowanie jest częste współistnienie raka wątrobowokomórkowego (HCC) w eksplantowanej wątrobie u biorców HCV (+).

Nie ma jednoznacznych poglądów na temat optymalnego protokołu immunosupresyjnego u biorców HCV(+). Wiadomo, że duże dawki GS (pulsy MP) oraz OKT3 podawane celem leczenia ostrego odrzucania, a także skumulowana dawka GS mają jednoznacznie negatywny wpływ na ryzyko nawrotu HCV. W tym kontekście Takro mógłby mieć przewagę nad CsA jako lek skuteczniej zapobiegający ostremu odrzucaniu. Z kolei agresywny przebieg nawrotu HCV obserwowany coraz częściej w ostatnich latach bywa przypisywany powszechnemu stosowaniu Takro u biorców wątroby.

Dotychczas nie wykazano istotnego wpływu wyboru rodzaju IK (Takro lub CsA) na występowanie i przebieg nawrotu HCV w przeszczepionej wątrobie. Wprawdzie pięcioletnia obserwacja chorych, uczestniczących we wspomnianych już badaniach amerykańskich, porównujących Takro z Sandimmunem przemawiała na korzyść Takro także w podgrupie HCV (+) [29], jednak badania prospektywne randomizowane nie wykazały różnic w zakresie częstości nawrotu HCV i zaawansowania histopatologicznego choroby, a także przeżycia pacjentów i przeszczepów pomiędzy grupami leczonymi Takro lub Neorałem [30, 31]. Częstość nawrotu HCV w postaci ostrego zapalenia jest także porównywalna, jednak u chorych leczonych Takro rozwój tego powikłania następuje szybciej [31]. Z kolei wg doniesień Martin i wsp. [30] chorzy leczeni Neorałem coraz intensywniej replikują wirusa, co – wobec hamowania replikacji HCV przez CsA wykazanego w badaniach *in vitro* [14] – jest obserwacją zaskakującą. Chorzy leczeni CsA wydają się mieć jednak większą szansę na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR – sustained virological response) w trakcie leczenia interferonem z rybawiryną, niż leczeni Takro [32].

Najprawdopodobniej szybki nawrót HCV i progresja włóknienia nie mają związku z działaniem konkretnego IK, lecz z nasileniem immunosupresji.

Generalnie u biorcy HCV (+) dąży się do minimalizacji leczenia podtrzymującego, tak, aby nie nasilało ono replikacji HCV, przy jednoczesnym skutecznym zapobieganiu odrzucaniu. Podkreśla się także, że szybkie odstawianie GS może nasilić proces włóknienia i przyspieszyć rozwój marskości, stąd zaleca się powolne wycofywanie się z kortykoterapii po upływie 6–12 miesięcy od transplantacji [32].

Innym sposobem minimalizacji immunosupresji jest podanie w indukcji ATG [33] lub daklizumabu [20,34], a następnie zredukowane leczenie podtrzymujące bez GS.

Obecnie toczą się badania wieloośrodkowe, porównujące Neoral z Takro przy jednoczesnym leczeniu MMF i indukcji baziliksimabem, bez leczenia podtrzymującego kortykosteroidami (kryptonim „COLO”).

Wobec możliwego hamującego wpływu MMF na replikację HCV [6] oraz dążenia do redukcji dawek GS nie jest zaskakujące, że obecnie 59% biorców HCV(+) w USA otrzymu-

je MMF, podczas gdy wśród biorców HCV(-) odsetek ten wynosi 55% [3].

Biorca z marskością pozapalną B

Zasadą jest dążenie do minimalnej skutecznej immunosupresji, z ograniczeniem podawania GS. Długotrwałe profilaktyka przy pomocy immunoglobuliny antyHBs i lamiwudyny zapobiega nawrotowi HBV u 90–100% chorych. W razie oporności na lamiwudynę stosowany jest adefowir. Większe ryzyko nawrotu dotyczy chorych replikujących HBV przed transplantacją.

Biorca z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH)

W czasie 3 lat nawrót AIH występuje u 30% biorców, 1/3 z nich może stracić przeszczep z powodu nawrotu. Sugeruje się długotrwałe leczenie podtrzymujące kortykosteroidami w połączeniu z Takro i MMF [15].

Biorca z pierwotną marskością żółciową (PBC)

Wprawdzie ryzyko nawrotu wynosi 40% w czasie 10 lat, ale szansa utraty przeszczepu z tego powodu nie przekracza 2% [15]. Zaobserwowano szybsze nawroty PBC u leczonych Takro w porównaniu z leczonymi CsA [15,28]. Znaczenie podtrzymującego leczenia GS pozostaje do wyjaśnienia.

Biorca z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC)

Ryzyko nawrotu PSC w przeszczepionej wątrobie sięga 20% [35]. Czynnikiem sprzyjającym jest podawanie OKT3 [35]. Inne leki nie mają wpływu na ryzyko nawrotu [15,35]. U chorych z colitis ulcerosa należy podawać IK + GS + Aza.

Biorca z pierwotnym rakiem wątroby, guzem endokrynnym lub inną chorobą nowotworową

W tych przypadkach mogą się cenne okazać PSI, aczkolwiek brak jest badań kontrolowanych.

Biorca z sarkoidozą wątroby

Uzasadniona jest przewlekła kortykoterapia [15].

Biorca z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD)

Nawrót może być związany z dużą skumulowaną dawką GS [15].

Biorca z marskością alkoholową

Może być kandydatem do mniej nasilonej immunosupresji ze względu na mniejsze ryzyko odrzucania [4].

Wpływ niewydolności nerek na wybór leczenia immunosupresyjnego

Przewlekła choroba nerek lub zespół wątrobowo-nerkowy przed przeszczepieniem stanowi czynnik obciążający rokowanie po przeszczepieniu wątroby [3]. W przypadku ostrej niewydolności nerek z oligurią odstępuje się od podawania IK przez pierwsze 3–4 dni, do czasu uzyskania diurezy.

Leczenie immunosupresyjne oparte jest w tym czasie o GS, MMF i ewentualnie przeciwciała [6]. Możliwe jest także leczenie GS+PSI [24]. Utrzymująca się po transplantacji dysfunkcja nerek pogarsza przeżycie pacjentów i przeszczepów [6]. Około 5% chorych po transplantacji wątroby staje się kandydatami do leczenia nerkozastępczego. Wystąpienie tego powikłania jest pochodną ekspozycji chorego na IK w pierwszym roku po transplantacji.

Leczenie ostrego odrzucania

Ostre komórkowe odrzucanie (AR) wątroby zdarza się obecnie u 6–40% biorców, w zależności od stosowanego protokołu leczenia oraz czasu obserwacji [11,13,25,28,35]. Wg raportu SRTR w 2003 roku powikłanie to występowało u 18% biorców wątroby, podczas gdy w poprzednich latach u ponad 20% [3]. Spadek ten należy wiązać zarówno z coraz skuteczniejszym leczeniem immunosupresyjnym, jak i z coraz lepszą umiejętnością zróżnicowania ostrego odrzucania i nawrotu HCV przez histopatologów.

Rozpoznanie stawiane jest na podstawie pogorszenia czynności wątroby i wyniku biopsji. Zgodnie z klasyfikacją z Banff aktywność ostrego komórkowego odrzucania określana jest na podstawie wskaźnika RAI (rejection activity index). I tak RAI 4–5 oznacza odrzucanie o niewielkim nasileniu, RAI 6–7 – umiarkowanym, RAI 8–9 – ciężkim. Wystąpienie AR wątroby w okresie pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu nie pogarsza rokowania [28]. Często wystarczającym sposobem leczenia AR o niewielkim nasileniu jest zwiększenie podstawowej immunosupresji, na przykład dawki Takro, o ile poziom leku we krwi nie przekracza 15 ng/ml. W cięższych postaciach odrzucania podaje się puls/puls MP dożylnie 250–1000 mg przez 1–3 dni. Znakomita większość (80–90%) epizodów AR odpowiada na leczenie GS [35]. Sterydooporność, czyli brak odpowiedzi na leczenie pulsami MP jest wskazaniem do podania przeciwciała poli- lub monoklonalnego. Dominuje wówczas podawanie ATG/ALG lub OKT3, rzadziej podawane jest anty-CD25 (poza rejestracją) [3,26,28] lub anty-CD52 (poza rejestracją) [3].

Piśmiennictwo:

1. Shiffman ML, Saab S, Feng S i wsp: Liver and intestine transplantation in the United States, 1995–2004. *Am J Transpl*, 2006; 6(2): 1170–87
2. Lerut J, Sanchez-Fueyo A: An appraisal of tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant*, 2006; 6: 1774–80
3. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG i wsp: Immunosuppression: Evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*, 2006; 6: 1111–31
4. Goddard S, Adams DH: New approaches to immunosuppression in liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002; 17: 116–26
5. Nashan B, Bock A, Bosmans JB i wsp: Use of Neoral C2 monitoring: a European consensus. *Transpl Int*, 2005; 18: 768–78
6. Chinnakolta S, Klintmalm GB: Induction and maintenance of immunosuppression. Chapter 75 in: Busuttill RW, Klintmalm GK eds. *Transplantation of the liver*. 2nd ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1213–34
7. Williams R, Neuhaus P, Bismuth H i wsp: Two-year data from the European multicentre tacrolimus (FK506) liver study. *Transpl Int*, 1996; 9(1): S144–50
8. Otto MG, Mayer AD, Clavien PA i wsp: Randomized trial of cyclosporine microemulsion (Neoral) versus conventional cyclosporine in liver transplantation. MILTON Study. *Transplantation*, 1998; 66: 1632–40
9. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P i wsp: Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 1119–25

Celem zapewnienia właściwej immunosupresji po leczeniu AR czasami dokonuje się zmiany w terapii podtrzymującej; najprostszym sposobem jest okresowe zwiększenie dawek dotychczas stosowanych leków. Jakościowe zmiany mogą polegać na dołączeniu trzeciego leku do dotychczasowej terapii dwulekowej opartej na IK+GS (potencjalnie MMF, PSI lub Aza). Możliwa jest także tzw. „konwersja”, czyli zmiana leczenia, np. z CsA na Takro, z Aza na MMF.

W opisywanym od niedawna i rzadko występującym ostrym odrzucaniu humoralnym sposób leczenia jest przedmiotem dyskusji. Jak dotychczas najważniejszą rolę odgrywa podawanie IVIG. Można wykonywać plazmaferezy z następowym podaniem hiperimmunizowanej immunoglobuliny anty-CMV (CMVIG). Podejmowane są próby leczenia rituximabem (anty-CD20).

Leczenie przewlekłego odrzucania

Przewlekłe odrzucanie wątroby występuje u 3–5% biorców, charakteryzuje się opornością na leczenie immunosupresyjne i prowadzi do utraty narządu [28,36]. Możliwe metody postępowania to konwersja z CsA na Takro [37] lub zwiększenie dawki Takro u chorego otrzymującego ten lek wcześniej. W razie niepowodzenia wskazana jest retransplantacja.

Podsumowanie

Leczenie immunosupresyjne jest podstawowym czynnikiem wpływającym na losy chorego transplantacji wątroby. Wprowadzenie inhibitorów kalcyneuryny znakomicie poprawiło wyniki przeszczepiania. Nowe leki umożliwiają indywidualizowanie leczenia tak, aby coraz skuteczniej zapobiegać odrzucaniu przeszczepu, minimalizować działania niepożądane oraz zapobiegać zaostrożeniu się współistniejących schorzeń. W przyszłości najprawdopodobniej możliwe będzie opracowanie takich protokołów leczenia immunosupresyjnego, które – poprzez selektywną stymulację, a nie supresję, odpowiedzi immunologicznej biorcy – pozwolą zwiększyć tolerancję na przeszczep.

10. Kelly D, Jara P, Rodeck B i wsp: Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomized European multicentre trial. *Lancet*, 2004; 354: 1054–61
11. Levy G, Villamil F, Samuel D i wsp: Results of lis2t, a multicenter, randomized study comparing cyclosporine microemulsion with C2 monitoring and tacrolimus with C0 monitoring in the *novo* liver transplantation. *Transplantation*, 2004; 77: 1632–38
12. McAlister VC, Hadda E, Renouf E i wsp: Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant*, 2006; 6: 1578–85
13. Wiesner RH, Shorr JS, Steffen BJ i wsp: Mycophenolate mofetil combination therapy improves long-term outcomes after liver transplantation in patients with and without hepatitis C. *Liver Transpl*, 2005; 11: 750–59
14. Watashi K, Ishii N, Hijikata M i wsp: Cyclophilin B is functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase. *Molecular Cell*, 2005; 19: 111–22
15. Neuberger J, Jothimani D: Long-term immunosuppression for prevention of nonviral disease recurrence *Transpl Proc*, 2005; 37: 1671–74
16. Fisher RA, Stone JJ, Wolfe LG i wsp: Four-year follow-up of a prospective randomized trial of mycophenolate mofetil with cyclosporine microemulsion or tacrolimus following liver transplantation. *Clin Transplant*, 2004; 18: 463–72



17. Greig P, Lilly L, Scudamore C i wsp: Early steroid withdrawal after liver transplantation: the Canadian tacrolimus versus microemulsion cyclosporin A trial: 1-year follow-up. *Liver Transpl*, 2003; 9: 587–95
18. Boillot O, Mayer DA, Boudjema K i wsp: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: a large randomized clinical study. *Liver Transpl*, 2005; 11: 61–67
19. Klupp J, Pflitzmann R, Langrehr JM, Neuhaus P: Indications of mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Transplantation*, 2005; 80: S142–46
20. Figueras J, Prieto M, Bernardos A i wsp: Daclizumab induction and maintenance steroid-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and tacrolimus to prevent acute rejection of hepatic allografts. *Transplant Int*, 2006; 19: 641–48
21. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G i wsp: A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 2001; 7: 442–50
22. Langrehr J, Boillot O, Pirenne J i wsp: Combination therapy for the *novi* liver transplant patients using steroids, tacrolimus and FK778 (manitimus). *Liver Transpl*, 2006; 12: C-111 (Abstract)
23. Levy G, Schmidli H, Punch J i wsp: Safety, tolerability, and efficacy of everolimus in *de novo* liver transplant recipients: 12- and 36-month results. *Liver Transpl*, 2006; 12: 1640–48
24. Vivarelli M, Vetrone G, Zanella M i wsp: Sirolimus as the main immunosuppressant in the early postoperative period following liver transplantation: a report of six cases and review of literature. *Transpl Int*, 2006; 19: 1022–25
25. Tector AJ, Fridell JA, Mangus RS i wsp: Promising early results with immunosuppression using rabbit anti-thymocyte globulin and steroids with delayed introduction of tacrolimus in adult liver transplant recipients. *Liver Transplant*, 2004; 10: 404–7
26. Orr DW, Portmann BC, Knisley AS i wsp: Anti-interleukin 2 receptor antibodies and mycophenolate mofetil for treatment of steroid-resistant rejection in adult liver transplantation. *Transplant Proc*, 2005; 37: 4373–79
27. Washburn WK, Teperman LW, Heffron TG i wsp: A novel three-dose regimen of daclizumab in liver transplant recipients with hepatitis C: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Liver Transpl*, 2006; 12: 585–91
28. Perry I, Neuberger J: Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exper Immunol*, 2005; 139: 2–10
29. Wiesner RH: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) versus cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation*, 1998; 66: 493–99
30. Martin P, Busuttill RW, Goldstein RM i wsp: Impact of tacrolimus versus cyclosporine in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients on recurrent hepatitis: a prospective, randomized trial. *Liver Transpl*, 2004; 10: 1258–62
31. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M i wsp: Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transplant*, 2006; 12: 762–67
32. Martin P: Recurrent hepatitis C post-liver transplant: the lessons learned. *Liver Transpl*, 2006; 12: 710–12
33. Masetti M, DiBenedetto F, Cucchetti A: Minimization of immunosuppression with thymoglobulin pre-treatment and HCV-recurrence in liver transplantation. *Clin Transplant*, 2005; 19: 255–58
34. Fasola CS, Klintmalm GB: Multicenter randomized hepatitis C-three trial post liver transplantation: one-year interim report. *Liver Transpl*, 2006; 12: C115 (Abstract)
35. Kugelmas M, Spiegelman P, Osgood MJ i wsp: Different immunosuppressive regimens and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplant*, 2003; 9: 727–32
36. Carmody IC, Chen PW: Treatment of acute and chronic rejection. Chapter 77 in: Busuttill RW, Klintmalm GK eds. *Transplantation of the liver*. 2nd ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1263–74
37. Sher LS, Cosenza CA, Michel J i wsp: Efficacy of tacrolimus as rescue therapy for chronic rejection in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 1997; 64: 258–63