



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Ryszard Grenda, Agnieszka Urzykowska

Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek i Nadciśnienia Tętniczego Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

Zasady immunosupresji po przeszczepieniu nerki u dzieci

Guidelines for immunosuppression in pediatric renal transplantation

ABSTRACT

Immunosuppression in children after renal transplantation is adjusted to immunological risk and incidence of specific complications, including high rate of recurrence of original disease and growth deficit. Recently

introduced protocols are focused mainly on steroid minimization. Currently combined steroid and calcineurine minimization protocols have been described.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 3, 246–251

Key words: renal transplantation, children, immunosuppression

WSTĘP

Współczesna immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci jest dobierana do dwóch grup podstawowych parametrów klinicznych: immunologicznych czynników ryzyka oraz częstego występowania swoistych w tej grupie biorców powikłań, takich jak skłonność do nawrotu podstawowej choroby nerek i niedobór wzrostu. U chorych z niskim i średnim ryzykiem stosuje się tak zwane protokoły „oszczędzające”, których podstawową zasadą jest kontrolowana eliminacja lub zmniejszenie dawkowania jednego z podstawowych leków.

OCENA CZYNNIKÓW RYZYKA WPLYWAJĄCYCH NA WYBÓR IMMUNOSUPRESJI

Czynniki ryzyka wpływające na dobór schematu immunosupresji to przede wszystkim czynniki o znaczeniu immunologicznym, takie jak powtórna transplantacja, słaby dobór tkankowy, uczulenie na antygeny dawcy, z drugiej zaś strony — wywiad i przebieg pierwotnej choroby nerek oraz występowanie powikłań przewlekłej choroby nerek lub schorzeń towarzyszących (*comorbidities*), których obecność sprawia, że pacjent będzie bardziej podatny

na swoiste działania niepożądane leków. Należy do nich przede wszystkim istotny niedobór wzrostu lub padaczka [1–2]. Czynniki te wymieniono w tabeli 1.

INDYWIDUALNY DOBÓR IMMUNOSUPRESJI

Z wieloletnich obserwacji oraz przede wszystkim badań klinicznych wynikają określone zalecenia co do wyboru immunosupresji w danym przypadku. Przy pierwszorazowym przeszczepieniu, dobrym doborze tkankowym i dobrej jakości pobranego narządu stosowano w latach 90. XX wieku głównie „klasyczną” immunosupresję trójlekową, zawierającą cyklosporynę A (CsA, *cyclosporine A*), azatioprynę (AZA, *azathioprine*) i prednizon (Pred, *prednisone*) (CsA + AZA + Pred), niemniej z wielu badań klinicznych opublikowanych od tamtej pory wynika, że zamiana AZA na prekursor kwasu mykofenolowego (jak dotąd u dzieci niemal wyłącznie mykofenolan mofetylu; MMF, *mycophenolate mofetil*) zmniejszała ryzyko ostrego odrzucania i poprawiała odległe rokowanie co do utrzymania czynności przeszczepu [3–5]. Z tego powodu między innymi w Stanach Zjednoczonych MMF w ostatniej dekadzie niemal całkowicie zastąpił AZA

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Ryszard Grenda
Klinika Nefrologii, Transplantacji
Nerek
i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Pomnik Centrum
Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20
04–730 Warszawa
tel./faks: (022) 815 15 41
e-mail: r.grenda@czd.pl

Tabela 1. Czynniki ryzyka po transplantacji nerki wpływające na dobór immunosupresji u dzieci

Czynniki zmniejszające ryzyko	Czynniki podwyższonego ryzyka	Czynniki najwyższego ryzyka	Dodatkowe czynniki
Dobry dobór tkankowy	Słaby dobór tkankowy	„Historyczny” dodatni <i>cross-match</i>	Choroba podstawowa: zespół nerczycowy
Dobra jakość narządu	Ostra martwica cewek	PRA > 50%	
Krótki czas niedokrwienia	Nieregularne przyjmowanie leków	Utrata poprzedniego przeszczepu wskutek ostrego odrzucania	
Dobry stan ogólny biorcy, brak uszkodzeń innych narządów (poza przeszczepianym)	Nietypowy metabolizm leków		

PRA (*panel reactive antibodies*) — preformowane przeciwciała cytotoksyczne

w pediatrycznej populacji biorców przeszczepu nerki [6]. Podobna tendencja miała także miejsce w Europie i w Polsce. Inną możliwością terapeutyczną w takiej grupie chorych (niskiego ryzyka) jest kojarzenie takrolimusu (TAC, *tacrolimus*) z AZA i steroidami. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazano, że taki protokół jest skuteczniejszy niż skojarzenie CsA + AZA + Pred, zarówno w zakresie profilaktyki ostrego odrzucania w trakcie pierwszych 6 miesięcy po transplantacji, jak i odległego przeżycia i czynności przeszczepu [7–8]. Podobne dane pochodzą z rejestru *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS) prowadzonego w Stanach Zjednoczonych. W tym kraju podstawowym standardem immunosupresji jest kojarzenie TAC z MMF [9]. W przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka (retransplantacja, wysokie miano przeciwciał cytotoksycznych, dodatni wynik próby krzyżowej z „historyczną” surowicą) podstawową trójlekową immunosupresję wzmacnia się, podając dodatkowo kilka dawek przeciwciał monoklonalnych (anty-IL2R α) lub poliklonalnych (przeciwciało antytymocytarne; ATG, *anti-thymocyte globulin*).

Ustalenie dokładnych wskazań do przedstawionego typu leczenia u dzieci było przedmiotem wielu badań klinicznych. Wyniki tych badań pozwalają sformułować opinię, iż u chorych niskiego ryzyka immunologicznego dodanie monoklonalnej indukcji do nowoczesnej immunosupresji podstawowej nie powoduje zwiększenia efektywności leczenia ani w zakresie zmniejszenia częstości ostrego odrzucania, ani poprawy odległego utrzymania przeszczepu. Wynika z tego, że w obecnej dobie wskazania do zastosowania indukcji powinny być ograniczone do obecności podwyższonego ryzyka immunologicznego lub

elektywnego zastosowania protokołu oszczędzającego, w którym indukcja będzie służyć możliwości wycofania (niepodawania) innych leków, takich jak steroidy [10–13]. Zasady doboru immunosupresji do nasilenia ryzyka przedstawiono na rycinie 1.

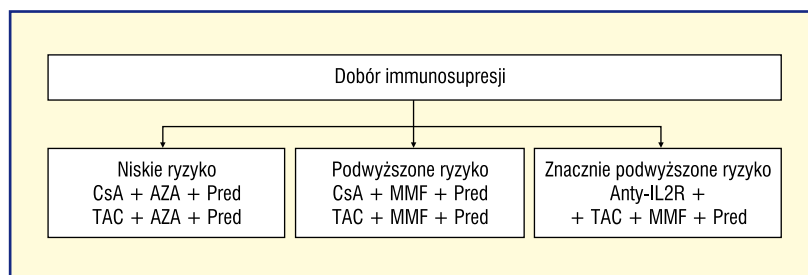
SCHEMATY IMMUNOSUPRESJI Z WYCOFANIEM/CAŁKOWITYM UNIKANIEM STEROIDÓW (STEROID WITHDRAWAL/AVOIDANCE)

Jednym z podstawowych powikłań steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki jest zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość. Dotyczy to zwłaszcza dzieci długo dializowanych przed transplantacją oraz chorych leczonych w przeszłości (w czasie terapii choroby podstawowej) kortykoidami. Wycofywanie steroidów z immunosupresji może mieć trzy odmiany:

- późne odstawienie steroidów (> 7. dnia po transplantacji) (*late withdrawal*);
- wczesne odstawienie steroidów (< 7. dnia po transplantacji) (*early withdrawal*);
- całkowite unikanie podawania steroidów (*complete avoidance*).

Z wielu badań poświęconych temu zagadnieniu wynika, że u dzieci z niskim i średnim ryzykiem immunologicznym można skutecznie i bezpiecznie odstawiać steroidy albo późno, na przykład po upływie roku po transplantacji, po wykazaniu stabilnego przebiegu klinicznego w tym okresie (co nie wymaga indukcji), albo wcześniej — pod osłoną indukcji przeciwciałami mono- lub poliklonalnymi. W tym celu w badaniach klinicznych stosowano daklizumab, basiliksimab, a w terapii podtrzymującej kojarzono inhibitor kalcyneuryny z MMF, niekiedy z późną konwersją inhibito-

▶▶ Jednym z podstawowych powikłań steroidoterapii u dzieci po transplantacji nerki jest zahamowanie tempa wzrostu i niskorosłość◀◀



Rycina 1. Zasady doboru immunosupresji do nasilenia ryzyka. CsA (cyclosporine A) — cyclosporyna A, AZA (azathioprine) — azatiopryna, Pred (prednisone) — prednizon, TAC (tacrolimus) — takrolimus, MMF (mycophenolate mofetil) — mykofenolan mofetylu

▶ Seronegatywni chorzy stanowią grupę najwyższego ryzyka rozwoju chłoniaka, zwłaszcza przy indukcji przeciwciałami ◀◀

ra kalcyneuryny na sirolimus [14–17]. Innym wariantem postępowania było zastosowanie schematu opartego na podaniu 2 dawek alemtuzumabu i podtrzymującej monoterapii TAC. W dwóch badaniach u dzieci pochodzących z ośrodka w Pittsburghu potwierdzono zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo takiego postępowania. Protokół ten pozwala nie tylko na niepodawanie steroidów (*steroid avoidance*), ale także zmniejszenie ekspozycji na inhibitor kalcyneuryny, u większości bowiem chorych udało się z powodzeniem zastosować immunosupresję oszczędzającą z podawaniem niskich dawek TAC co drugi dzień (odstawienie, ang. *weaning*) [18–19].

Wyniki badań można podsumować następująco [14–19]:

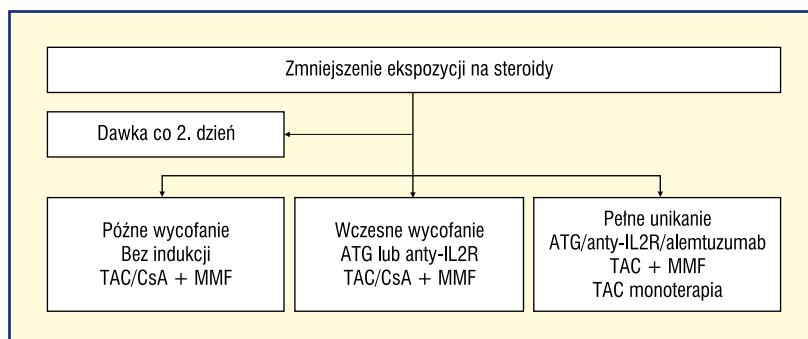
- wszystkie wymienione schematy immunosupresji były skuteczne w zakresie zmniejszenia nasilenia swoistych objawów niepożądanych steroidoterapii, takich jak zaburzenia tolerancji glukozy, zaburzenia lipidowe i kontrola ciśnienia krwi, niezależnie od wieku chorych, a także w zakresie poprawy tempa wzrostu u dzieci w wieku przed pokwitaniem (a nie były w wieku po okresie dojrzałości płciowej);
- nie obserwowano większej częstości ostrego odrzucania ani utraty przeszczepu u dzieci nieotrzymujących steroidów, ale należy podkreślić, że cytowane badania były przeprowadzone u chorych z niskim lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym;
- badania z indukcją alemtuzumabem pozwoliły jednocześnie na stosowanie monoterapii TAC przy podawaniu niewielkiej dawki tego leku.

Zasady immunosupresji bez steroidów przedstawiono na rycinie 2.

Należy podkreślić, że stosowanie indukcji monoklonalnej, w tym zwłaszcza przy schemacie podtrzymującym zawierającym sirolimus i MMF, musi obowiązkowo zawierać strategię

powtarzanego monitorowania ładunku wirusii wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). W jednym z dużych randomizowanych badań amerykańskich opisano nieakceptowalną (kilkunastoprocentową) częstość występowania potransplantacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego (PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*) u najmłodszych dzieci, niestykających się dotąd z wirusem (*EBV-naive*) przy tym protokole immunosupresji [20]. Seronegatywni chorzy stanowią grupę najwyższego ryzyka rozwoju chłoniaka, zwłaszcza przy indukcji przeciwciałami. Należy także podkreślić, że spośród nowoczesnych przeciwciał monoklonalnych anti-IL2R α obecnie dostępny do stosowania w praktyce klinicznej jest jedynie basiliximab. Dane kliniczne oceniające równoważność tego preparatu z dostępnym do niedawna daklizumabem nie są jednoznaczne, dlatego doświadczenia z badań opartych na stosowaniu daklizumabu nie mogą być automatycznie ekstrapolowane [21–22]. Podjęto także próbę wycofania steroidów z immunosupresji stosowanej u chorych z podwyższonym ryzykiem. W ostatnio opublikowanej pracy wykazano, że u dzieci z wysokim ryzykiem immunologicznym można skutecznie i bezpiecznie odstawiać steroidy przy indukcji poliklonalnej (ATG). W protokole tym zastosowano 6 dawek ATG, w immunosupresji podstawowej kojarzącej TAC i MMF, a steroidy odstawiono przed upływem 7. dnia po transplantacji [23].

Stosunkowo najmniej doświadczeń o charakterze *evidence-based medicine* zebrano na temat stosowania inhibitorów mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — sirolimusa i ewerolimusa — jako podstawowej immunosupresji u dzieci. Niekorzystny bilans korzyści i ryzyka, w tym częste występowanie działań niepożądanych przy stosowaniu tych leków w pierwszych tygodniach po transplantacji, spowodował, że obecnie leki te są na ogół wybierane wtórnie



Rycina 2. Zasady bezsteroidowych schematów immunosupresji. TAC (*tacrolimus*) — takrolimus, CsA (*cyclosporine A*) — cyklosporyna A, MMF (*mycophenolate mofetil*) — mykofenolan mofetylu, ATG (*anti-thymocyte globulin*) — przeciwciało antytmocytarne

w celu uniknięcia lub zmniejszenia ekspozycji na inhibitory kalcyneuryny u dzieci wykazujących nietolerancję lub zagrożonych swoistymi powikłaniami tych leków. Zasadą stało się odraczanie wprowadzania tych leków do protokołu na co najmniej 2.–3. miesiące po transplantacji (konwersja z inhibitora kalcyneuryny) [17, 24–25].

SWOISTE DLA WIEKU CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA ODREBNOŚĆ IMMUNOSUPRESJI U DZIECI

W odniesieniu do inhibitorów kalcyneuryny lub mTOR odrębność dotyczy szybszego niż u osób dorosłych metabolizowania leków przez układ enzymatyczny cytochromu P4503P, co powoduje, że przy tradycyjnej liczbie dawek na dobę (zwłaszcza cyklosporyny) stężenie leku przed kolejną dawką jest zbyt niskie, co z kolei skłania do nadmiernego podwyższania dawek. Utrzymanie optymalnego pola pod krzywą wymaga u części pacjentów stosowania większej liczby dawek (3 w przypadku cyklosporyny lub 2 w przypadku sirolimusa). U dzieci tych często obserwuje się znaczne odchylenia między wysokością stężenia leku we krwi w kolejnych oznaczeniach, co utrudnia dobór właściwej dawki i powoduje, że przydatność monitorowania C_2 (stężenia w 2. godzinie po podaniu leku) dla dobierania dawki Neoralu, zalecanego przez niektórych klinicystów leczących osoby dorosłe, oceniano także u dzieci. Wykazano między innymi, że krytyczną wartością jest $C_2 > 1500$ ng/ml w 5. dniu po transplantacji. U dzieci z taką wartością tego parametru w ciągu 6 miesięcy po transplantacji ostre odrzucanie nie występowało w ogóle, podczas gdy przy $C_2 < 1500$ ng/ml występowało ono u 50% chorych. Należy podkreślić, że dane te wykazują zmienność w zależności od tego, z jakimi

innymi lekami immunosupresyjnymi kojarzy się cyklosporynę. Efekt kliniczny może być wypadkową obecności lub nieobecności „synergistycznego” współdziałania skojarzonego schematu immunosupresji [26–28].

Nastolatki po transplantacji (w tym zwłaszcza płci żeńskiej) stanowią grupę najwyższego ryzyka nieprzestrzegania zaleceń (*non-adherence*). Ma to miejsce zwłaszcza w sytuacji, kiedy stosowane leki powodują tak zwane powikłania kosmetyczne (zmieniające niekorzystnie wygląd). Dotyczy to głównie kortykoidów oraz cyklosporyny. W takich sytuacjach należy wyjątkowo starannie monitorować immunosupresję oraz rozważyć możliwość zmiany leczenia [29].

Swoistym problemem klinicznym u dzieci po transplantacji nerki wpływającym na wybór immunosupresji jest skłonność do nawrotu glomerulopatii. Zespół nercycowy o ciężkim przebiegu nawraca po przeszczepieniu nerki w 40–50% przypadków. Krążąca limfokina, wydzielana przez limfocyty T (*protein permeability factor*), uszkadzająca błonę szczelinową oraz podocyty, tak szybko może ujawnić swoje działanie, że białkomocz może występować nawet w pierwszej dobie po transplantacji. Postępowanie obejmuje stosowanie wysokich dawek metyloprednizolonu (10 mg/kg), utrzymywanie stężenia cyklosporyny we krwi (C_0) na poziomie około 300 ng/ml i wykonywanie powtarzanych zabiegów plazmaferezy: 6–12 lub więcej wymian osocza rzędu około 40–80 ml/kg masy ciała. Suplementem może być 4-procentowy roztwór albumin w glukozie lub świeżo mrożone osocze. Tak wysokie stężenie CsA powoduje obkurczenie tętniczki doprowadzającej kłębuszków nerkowych i obniżenie nasilenia białkomoczu. Innym mechanizmem działania leku jest zapobieganie defosforylacji synaptopodiny, co sprzyja czynnościowej poprawie funkcjonowania aktyny (i całej błony szczelino-

►►Swoistym problemem klinicznym u dzieci po transplantacji nerki wpływającym na wybór immunosupresji jest skłonność do nawrotu glomerulopatii◄◄

watej). Drugi inhibitor kalcyneuryny (TAC) nie posiada w tym zakresie tak wysokiej skuteczności, dlatego u dzieci zagrożonych nawrotem zespołu nerczycowego z założenia stosuje się cyclosporynę. Rokowanie jest niepewne. U części chorych można uzyskać częściową remisję,

u innych działanie to jest nieskuteczne i chory traci przeszczep. U niektórych dzieci obserwuje się zależność od plazmaferezy. Białkomocz jest niewielki dopóki zabieg jest powtarzany, a zaprzestanie wymian osocza powoduje narastanie strat białka, obrzęków i skąpomoczu [30–34].

STRESZCZENIE

Immunosupresja po transplantacji nerki u dzieci jest dobierana do immunologicznych czynników ryzyka oraz częstego występowania swoistych w tej grupie biorców powikłań, takich jak skłonność do nawrotu podstawowej choroby nerek i niedoboru wzrostu. W ostatnich latach wprowadzono

kilka tak zwanych protokołów „oszczędzających”, ukierunkowanych głównie na eliminację steroidów. Próbowano także wprowadzać protokoły zmniejszające jednocześnie ekspozycję na steroidy i inhibitory kalcyneuryny.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 3, 246–251

Słowa kluczowe: przeszczepienie, nerka, dzieci, immunosupresja

Piśmiennictwo

1. Burke G.W., Sageshima G., Chen L., Burke G. Anti-interleukin-2 receptor antibodies — basiliximab and daclizumab — for the prevention of acute rejection in renal transplantation. *Biologics* 2009; 3: 319–336.
2. Cochat P., Fargure S., Mestrallet G., Jungraithmayr T., Koch P. i wsp. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24 (11): 2097–2108.
3. Jungraithmayr T., Staskevitz A., Kirste G. i wsp. for the German Pediatric Transplantation Study Group. Pediatric transplantation with mycophenolate mofetil immunosuppression without induction; results after three years. *Transplant.* 2003; 75: 454–461.
4. Höcker B., Weber L.T., Bunchman T. i wsp. Mycophenolate mofetil suspension in pediatric renal transplantation: three-year data from the tricontinental trial. *Pediatr. Transplant.* 2005; 9: 504–511.
5. Benz K., Plank C., Griebel M. i wsp. Mycophenolate mofetil induction stabilizes and subsequent cyclosporine A reduction slightly improves kidney function in pediatric renal transplant patients: a retrospective analysis. *Pediatr. Transplant.* 2006; 10: 331–336.
6. North American Pediatric Trials and Collaborative Studies 2007 Report. <https://web.emmes.com/study/ped/annlrpt/annlrpt.html>
7. Trompeter R., Filler G., Webb N., Watson A., Milford D. i wsp. Randomized trial of tacrolimus versus cyclosporin microemulsion in renal transplantation. *Pediatr. Nephrol.* 2002; 17: 141–149.
8. Filler G., Webb J.N., Milford D. i wsp. Four-year data after pediatric renal transplantation: a randomized trial of tacrolimus vs cyclosporin microemulsion. *Pediatr. Transplant.* 2005; 9: 498–505.
9. Neu A.M., Ho O.L., Fine R.N. i wsp. Tacrolimus vs. cyclosporine A as primary immunosuppression in pediatric renal transplantation: a NAPRTCS study. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7: 217–222.
10. Offner G., Broyer M., Niaudet P. i wsp. A multicenter, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic safety and tolerability study of basiliximab (Simulect) in pediatric de novo renal transplant recipients. *Transplant.* 2002; 74: 961–966.
11. Grenda R., Watson A., Vondrak K., Webb N.J., Beattie J. and Pediatric Tacrolimus Study Group. Tacrolimus triple therapy with and without monoclonal antibody administration: a multicenter, randomized study in pediatric kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 1666–1672.
12. Offner G., Toenshoff B., Hocker B., Krauss M., Bulla M. i wsp. Efficacy and safety of basiliximab in pediatric renal transplant patients receiving cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids. *Transplant.* 2008; 85 (9): 1241–1248.
13. Montini G., Murer L., Ghio L., Pietrobon B., Ginevri F. i wsp. One-year results of basiliximab induction and tacrolimus associated with sequential steroid and MMF treatment in pediatric kidney transplant recipient. *Transplant. Int.* 2005; 18 (1): 36–42.
14. Li L., Chang A., Naesens M., Kambham N., Waskerwitz J. i wsp. Steroid-free immunosuppression since 1999: 129 pediatric renal transplants with sustained graft and patient benefits. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1362–1372.
15. Benfield M.R., Bartosh S., Ikle D., Warshaw B., Bridges N. i wsp. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 81–88.
16. 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 (4): 828–836.
17. Pape L., Offner G., Kreuzer M., Froede K., Drube J. i wsp. De novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (10): 2349–2354.
18. Shapiro E., Ellis D., Tan H.P., Moritz M.L., Basu A. i wsp. Antilymphoid antibody preconditioning and tacrolimus monotherapy for pediatric kidney transplantation. *J. Pediatr.* 2006; 148 (6): 813–818.
19. Tan H.P., Donaldson J., Ellis D., Moritz M.L., Basu A. i wsp. Pediatric living donor kidney transplantation under alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy: 4-year experience. *Transplant.* 2008; 86 (12): 1725–1731.

20. McDonald R.A., Smith J.M., Ho M., Lindblad R., Ikle D. i wsp. for CCTPT Group. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurine inhibitor, sirolimus and steroids. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 984–989.
21. Kandus A., Arnol M., Omahen K., Oblak M., Vidan-Jeras B. i wsp. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation: a prospective, randomized study. *Transplant.* 2010; 89 (8): 1022–1027.
22. Lin M., Ming A., Zhao M. Two-dose basiliximab compared with two-dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study. *Clin. Transplant.* 2006; 20 (3): 325–329.
23. Li L., Chaudhuri A., Chen A., Zhao X., Bezchinsky M. i wsp. Efficacy and safety of thymoglobulin induction as an alternative approach for steroid-free maintenance immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Transplant.* 2010; 90 (12): 1516–1520.
24. Hymes L.C., Warshaw B.L. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2011; 15 (4): 437–441.
25. Falger J.C., Mueller T., Arbiter K. i wsp. Conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in pediatric chronic allograft nephropathy. *Pediatr. Transplant.* 2006; 10: 565–569.
26. Filler G., de Barros V.R., Jagger J.E., Christians U. Cyclosporin twice or three times daily dosing in pediatric transplant patients — it is not the same! *Pediatr. Transplant.* 2006; 10 (8): 953–956.
27. Trompeter R., Fitzpatrick M., Hutchinson C. i wsp. Longitudinal evaluation of the pharmacokinetics of cyclosporin microemulsion (Neoral) in pediatric renal transplant recipients and assessment of C_2 level as a marker for absorption. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7: 282–288.
28. Dello Strologo L., Pontesilli C., Rizzoni G. i wsp. C_2 monitoring: a reliable tool in pediatric renal transplant recipients. *Transplant.* 2003; 76: 444–445.
29. Butler J.A., Roderick P., Mullee M. i wsp. Frequency and impact of non-adherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplant.* 2004; 77: 769–789.
30. Savin V.J., Sharma R., Sharma M. i wsp. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (14): 878–883.
31. Jungraithmayr T., Bulla M., Dippel J. i wsp. Primary focal segmental glomerulosclerosis — long-term outcome after pediatric renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* 2005; 9: 226–231.
32. Raafat R.H., Kalia A., Travis L.B., Diven S.C. High-dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in children. *Am. J. Kidney. Dis.* 2004; 44: 50–56.
33. Gohh R.Y., Yango A.F., Morrissey P.E. i wsp. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2907–2912.
34. Mathieson P.W. Proteinuria and immunity — an overstated relationship? *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (23): 2492–2494.