proLékaře.cz | 23.7.2025

POSTAVENÍ TOR INHIBITORŮ PO TRANSPLANTACI SRDCE

L. Špinarová

Souhrn
Je podán přehled o využití nových imunosupresivních léků – inhibitorů TOR, kam patří everolimus a sirolimus u pacientů po srdeční transplantaci. Nabízí se možnost podání těchto léků *de novo* nebo switch ze stávající terapie. Indikací pro switch je kalcineurinová nefropatie, vaskulopatie, malignity, myopatie či neurotoxicita. Tyto léky tak rozšiřují možnosti imunosuprese a dají se nastavit podle dalších doprovodných onemocnění pacientů.

Klíčová slova
transplantace – TOR inhibitory – imunosuprese

Abstract
TOR inhibitors following heart transplant. This is an overview of the use of new immunosuppressive medication – TOR inhibitors – including everolimus and sirolimus on patients following heart transplants. It is possible to administer these medicaments *de novo* or to switch from existing therapy. Indicators for a switch are calcineurin nephropathy, vasculopathies, malignities, myopathies and neurotoxicity. These medicaments thus increase the options for immunosuppression, with treatment administered according to any accompanying illnesses suffered by patients.

Keywords
transplants – TOR inhibitors – immunosuppression

Úvod

Během posledních dvou desetiletí se stala srdeční transplantace zavedenou metodou léčby těžkého srdečního selhání. Nárůst transplantací ve světě se zdařil díky pokrokům v chirurgii, přenosu tkání a imunosupresi, která umožňuje dlouhodobé přežívání štěpu. Klasická imunosuprese zahrnuje cyklosporin nebo takrolimus + mykofenolát mofetil + v prvním roce i kortikosteroidy.

K novým imunosupresivům se řadí podávání inhibitorů proliferace, označovaných podle mechanizmu působení jako TOR inhibitory (target-of-rapamycin): sirolimu (rapamycinu) či jeho derivátu RAD (everolimu). Na rozdíl od transplantací ledvin je u pacientů po transplantaci srdce méně údajů o těchto preparátech. Možné podávání TOR inhibitorů ukazuje tab. 1.

Tab. 1. Možnosti podávání TOR inhibitorů.

malé dávky tacrolimu + malé dávky sirolimu + (kortikoidy)
malé dávky cyklosporinu + sirolimus či everolimus + (kortikoidy)
mykofenolát mofetil + sirolimus či everolimus + (kortikoidy)

Sirolimus (rapamycin)

Na rozdíl od cyklosporinu a takrolimu, které inhibují produkci cytokinů T lymfocyty, sirolimus inhibuje odpověď T lymfocytů na tyto cytokiny. Sirolimus inhibuje progresi T lymfocytů do S-fáze buněčného cyklu. Také blokuje aktivaci T a B lymfocytů cytokiny, což brání progresi a proliferaci, a také inhibuje proliferaci hladkých svalových buněk [1]. Tento lék by se spíše hodil do kombinace s cyklosporinem než s takrolimem, protože jak takrolimus, tak sirolimus se vážou na stejný intracelulární protein (FKBP-12). Experimentální data ukazují, že by sirolimus mohl zabraňovat chronické rejekci, a tím i vývoji vaskulopatie štěpu.

Sirolimus je dobře tolerován, jeho hlavními nežádoucími účinky jsou hyperlipidemie a trombocytopenie.

Jednou z prvních prací s rapamycinem je studie srovnávající nový imunosupresivní režim (rapamycin, cyklosporin a prednison) s konvenční léčbou (cyklosporin, prednison a mykofenolát mofetil nebo azathioprin). Průměrné sledování bylo 271 dnů.

Rapamycin byl nasazen v úvodní dávce od 10 do 15 mg denně a následně upravován tak, aby se hladina udržovala na 10 ng/ml. Díky režimu s rapamycinem užívali pacienti nižší iniciální i udržovací dávky cyklosporinu (2,2 a 1,4 mg/kg) než kontroly (7,9 a 4,5 mg/kg, $p < 0{,}0001$). U pacientů užívajících rapamycin byl také nižší počet rejekcí než u standardní terapie: 8 % vs 52 %, $p < 0{,}03$. Nebyl rozdíl v incidenci infekcí. Jako nadějné se tedy jeví snížení počtu rejekcí bez zvýšení počtu infekcí [2].

Everolimus

Everolimus je 40-o-2-hydroxyethyl sirolimu s lepší biologickou dostupností a kratším poločasem než sirolimus. Stejně jako sirolimus umožňuje minimalizovat dávky kalcineurinových inhibitorů, a tím snížit nefrotoxicitu bez snížení efektivity imunosupresivní. Vykazuje dále protektivní účinek proti CMV infekci a antitumorózní a antiproliferativní aktivitu. Jeho zavádění do klinické praxe je v současné době ve fázi III klinických studií, úspěšně je zkoušen u transplantací všech solidních orgánů včetně srdce. Výskyt akutních rejekcí byl statisticky významně nižší u nemocných léčených everolimem, ale nebyl patrný rozdíl v přežívání. Byly nalezeny vyšší hladiny cholesterolu a triglyceridů v everolimových skupinách, ale naopak výskyt koronární nemoci štěpu byl v těchto skupinách statisticky významně nižší než ve skupině s azathioprinem [3].

Podání TOR inhibitorů *de novo*

Pilotní otevřená studie, která zkoumala u 33 pacientů po transplantaci srdce *de novo* podání kombinace takrolimus, sirolimus a kortikoidy, měla dobu sledování 1 a 2 roky. Po 6 měsících byly vysazeny kortikoidy. Díky kombinaci bylo možné udržovat nižší hladiny obou léků. Pro takrolimus i sirolimus byly hladiny udržovány v rozmezí 6–8 ng/ml. Pouze u jednoho pacienta se vyskytla akutní rejekční epizoda

proLékaře.cz | 23.7.2025

54 dnů po transplantaci. Po 2 letech nebyla přítomna při koronarografickém vyšetření vaskulopatie štěpu.

Kombinace sirolimu s takrolimem je účinná jako prevence akutních rejekcí, nevede k vyššímu výskytu infekcí či nežádoucím účinkům. Umožňuje snížit cílové hladiny obou léků pod hodnoty spojené s nežádoucími účinky léků. Přispívá tak k větší bezpečnosti imunosupresivní terapie při zachování její účinnosti [4,5].

V další studii byla srovnávána bezpečnost režimu takrolimus + mykofenolát mofetil + + prednison oproti režimu takrolimus + sirolimus + prednison *de novo* po srdeční transplantaci. Průměrné sledování bylo 230 dnů. Pacienti se nelišili v počtu rejekcí, výskytu infekcí či nežádoucích účinků, jako je anémie, trombocytopenie či renální funkce [6].

Další, již ukončená randomizovaná prospektivní studie sledovala podávání 2 dávek sirolimu oproti azathioprinu *de novo* u pacientů po srdeční transplantaci.

Celkem bylo zařazeno 136 pacientů, 34 na dávku sirolimu 3 mg, 57 na dávku 5 mg, 43 dostávalo azathioprin 2,5 mg/kg/den a 2 pacienti nebyli hodnoceni. Hladiny sirolimu byly pro 5 mg 18,6 ng/ml a pro 3 mg 11,2 ng/ml. Všechny hodnocené rejekce byly potvrzeny endomyokardiální biopsií. Po 6 měsících bylo u pacientů na 3 mg sirolimu 32,4 % akutních rejekcí ($p < 0,027$ vůči azathioprinu), u pacientů na dávce 5 mg 32,8 % rejekcí ($p < 0,013$ oproti azathioprinu, kde bylo 56,8 % rejekcí). Přežívání pacientů po 12 měsících se statisticky významně nelišilo. Z nežádoucích účinků bylo u pacientů užívajících sirolimus po 12 měsících častější zhoršení ledvinných funkcí, výskyt anémie, trombocytopenie, zvýšení hladin lipidů, zhoršení hojení ran a častější ulcerace než u pacientů léčených azathioprinem.

Při vyšetření intrakoronárním ultrazvukem (intravascular ultrasound – IVUS) po 2 letech bylo hodnoceno 21 pacientů léčených azathioprinem a 36 pacientů léčených sirolimem. Při hodnocení tloušťky intimy a medie byly výsledky u azathioprinu 0,19 ± 0,12 při zahájení léčby a 0,32 ± 0,19 mm po 2 letech. U sirolimu byla tloušťka intimy a medie při zahájení 0,15 ± 0,12 vs 0,22 ± 0,16 mm po 2 letech (po 2 letech je rozdíl mezi skupinami statisticky významný ve prospěch sirolimu $p < 0,0048$).

Velikost lumen cévy byla u azathioprinu při zahájení léčby 3,7 ± 0,7, za 2 roky 3,4 ± 0,7 mm, u sirolimu byla 3,8 ± 0,7 při zahájení a 3,8 ± 0,6 mm po 2 letech (po 2 letech je rozdíl mezi skupinami statisticky významný ve prospěch sirolimu $p < 0,0042$).

Podle závěru autorů sirolimus brání rozvoji potransplantační vaskulopatie, kdy výsledky jsou patrné i po 2 letech podávání [7].

Druhá velká randomizovaná studie sledovala 343 pacientů *de novo* po srdeční transplantaci, kteří byli rozděleni do 3 léčebných režimů: takrolimus + sirolimus vs takrolimus + + mykofenolát mofetil vs cyklosporin + mykofenolát mofetil. Všichni ještě dostávali kortikosteroidy. Primárním cílem byla rejekce 3A nebo vyšší či hemodynamicky provázená rejekce. Po 6 a 12 měsících nebyly rozdíly mezi léčenými skupinami [8].

Podobně jako rapamycin je everolimus imunosupresivem, které inhibuje proliferaci buněk.

Na sjezdu ISHLT v San Franciscu v roce 2004 byly předneseny dvouleté výsledky randomizované multicentrické dvojitě slepé studie srovnávající azathioprin se dvěma dávkami everolimu *de novo* u pacientů po transplantaci srdce. Celkem bylo randomizováno 209 pacientů na dávku everolimu 1,5 mg, 211 pacientů na dávku 3 mg a 214 pacientů k podávání azathioprinu. Všichni pacienti měli dále v kombinaci podávaný cyklosporin – mikroemulzi a kortikoidy.

Byla sledována bezpečnost a účinnost everolimu oproti klasickému podání azathioprinu. Anémie byla častěji přítomná u everolimu, leukopenie naopak u azathioprinu. Virové infekce byly méně časté u everolimu (18 a 19 % vs 32 %, $p < 0,05$) a rovněž tak výskyt CMV virózy byl nižší v obou skupinách everolimu (7,2 a 7,1 % vs 21 %, $p < 0,05$). Bakteriální infekce byly naopak u everolimu četnější (37 a 40 % vs 26 %, $p < 0,05$). Všechna 3 ramena měla podobné hojení rány. Ačkoliv byly hladiny triglyceridů vyšší v obou ramenech s everolimem, hladiny HDL a LDL cholesterolu byly srovnatelné a zvýšení lipidů spojené s everolimem nebylo spojené se zvýšením nežádoucích kardiálních účinků. Pneumonitida nebyla častá, její výskyt však byl vyšší v rameni se 3 mg everolimu (1,4 % vs 0,5 % u azathioprinu). Celkový bezpečnostní profil byl lepší pro dávku 1,5 mg everolimu [9].

Dále bylo hodnoceno selhání léčby, definované jako akutní rejekce 3A a více nebo rejekce s hemodynamickým doprovodem, ztráta štěpu nebo úmrtí. Selhání léčby bylo signifikantně nižší u everolimu: 1,5 mg ($p < 0,016$) a 3 mg ($p < 0,001$) oproti azathioprinu (incidence: 45,9 %, 36 % a 57,5 %). Incidence akutní rejekce byla také nižší u everolimu (1,5 mg: 34,9 %, 3 mg: 22,7 %, AZA 48,1 %). Přežívání pacientů bylo shodné (90 %, 86,3 % a 88 %).

Obě dávky everolimu se ve srovnání s azathioprinem ukázaly jako účinnější, ať již ve snížení akutních rejekcí, či v kombinovaném cíli [10].

Ze 634 pacientů mělo provedený intravaskulární ultrazvuk (IVUS) při randomizaci a po 2 letech 149 jedinců. Maximální ztluštění intimy bylo nižší u everolimu 1,5 mg (0,07 mm, $p < 0,014$) a everolimu 3 mg (0,06 mm, $p < 0,004$) než u azathioprinu (0,15 mm). Podobné výsledky byly pro střední plochu intimy. U pacientů léčených everolimem, ať již v dávce 1,5 mg, nebo 3 mg byl po 24 měsících menší nárůst vaskulopatie štěpu než u těch, kteří byli léčení azathioprinem [11].

Shrnutí

Sirolimus či everolimus podávaný *de novo* po srdeční transplantaci:

1) je stejně účinný a bezpečný jako standardní imunosupresiva,

2) umožňuje podat nižší dávky kalcineurinových inhibitorů, a tím snížit jejich toxicitu či je úplně eliminovat,

3) svým účinkem může snížit výskyt vaskulopatie štěpu, která je limitující pro dlouhodobou funkci štěpu.

Switch na TOR inhibitory u pacientů po transplantaci srdce

Důvody převodu na sirolimus či everolimus u pacientů po srdeční transplantaci jsou:

- chronická kalcineurinová nefrotoxicita,
- vaskulopatie štěpu,
- refrakterní rejekce,
- myopatie,
- cyklosporinová neurotoxicita,
- malignity [12].

Nefropatie

Nefropatie je spojena s užíváním inhibitorů kalcineurinu (cyklosporinu a takrolimu). Je charakteristická obliterační vaskulopatií a ireverzibilní intersticiální fibrózou. Perzistující vazokonstrikce a exprese transformujícího růstového faktoru beta 1 má rovněž negativní efekt.

Clearence kreatininu je snížená a sérové hladiny kreatininu se zvyšují. U některých pacientů mohou vést až k vývoji těžké ledvinné nedostatečnosti [13,14].

Měla by být pečlivě sledována laboratoř již od transplantace a v případě zhoršení upravena

proLékaře.cz | 23.7.2025

Tab. 2. Kdy nemocné nepřevádět.

pokročilá renální insuficience (Kr > 220 μmol/l)
hypercholesterolemie (> 7,0 mmol/l)
hypertriglyceridemie (> 4,0 mmol/l)
trombocytopenie

dávka cyklosporinu či takrolimu. Hladiny cyklosporinu či takrolimu by měly být udržovány v terapeutickém rozmezí, aby se minimalizovala chronická nefrotoxicita. V případě ledvinné nedostatečnosti by hladiny měly být na dolní hranici terapeutického rozmezí. Kdy nemocné již nepřevádět, ukazuje tab. 2. V posledních letech se zkouší nové imunosupresivní režimy s přidáním TOR inhibitorů k malým dávkám inhibitorů kalcineurinu či jejich úplné vysazení. Je však třeba sledovat stav pacienta, aby nedošlo ke vzniku akutní rejekce.

Observační studie RAPACOR sledovala retrospektivně data ze španělského registru, který zahrnuje pacienty po srdeční transplantaci převedené pro nefropatii z inhibitorů kalcineurinu (CNI) na sirolimus. Byl sledován rozdíl mezi režimem, kdy byly CNI zcela vysazeny a ponechán pouze sirolimus, oproti režimu redukované dávky společně se sirolimem. Po ročním sledování byly ledvinné funkce zlepšeny pouze u skupiny s úplným vysazením CNI [15].

Důležitá je také hodnota vstupní proteinurie. Ve studii Potena et al bylo prokázáno, že pokud byla vstupní proteinurie větší než 150 mg/24 hod, nedošlo již ke zlepšení glomerulární filtrace [16].

V další studii byl u pacientů více než 3 měsíce po srdeční nebo plicní transplantaci s přítomností ledvinné insuficience podán sirolimus v dávce 5 mg a dále upravován podle hladiny. U 48 % pacientů se podařilo kalcineurinové inhibitory úplně vysadit a u ostatních byla výrazně redukována dávka. Vstupní hodnota kreatininu nebyla prediktivní k dalšímu vývoji. Naopak jeho hladina po 30 dnech prediktivní byla [17].

Ve sledované studii se pacienti nelišili ani ve výskytu rejekcí ani ve výskytu infekcí. Závěr je tedy takový, že pokud se použijí nízké dávky cyklosporinu na pozadí terapie sirolimem a kortikoidy, je tato léčba bezpečná a šetří ledvinné funkce.

Další z možností je vysazení kalcineurinových inhibitorů úplně a ponechání dvojkombinace sirolimus a mykofenolát mofetil.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří měli kreatinin nad 176 μmol/l. Byl vysazen cyklosporin a podán sirolimus v úvodní dávce 6 mg, dále 2 mg a potom dle hladiny v séru. Cílové hodnoty sirolimu se pohybovaly v rozmezí 10–14 ng/ml. Pacienti byli sledováni průměrně 16 měsíců. V průměru se snížil kreatinin z 265 ± 68 na 178 ± 62 μmol/l, $p < 0{,}001$, neobjevily se epizody rejekce. Zůstala rovněž stabilní funkce štěpu hodnocená echokardiograficky [18]. Je však třeba dbát na vedlejší účinky (vyrážka, ulcerace v ústech a anémie, zvýšení hodnot cholesterolu a triglyceridů) [19].

U pacientů s hladinou kreatininu nad 220 μmol/l před konverzí na rapamycin však již nedochází ke zlepšení renálních funkcí [20].

O srovnání doby převodu z cyklosporinu na everolimus se pokusila menší norská studie. V jedné větvi byli pacienti do jednoho roku od srdeční transplantace, v druhé větvi byli pacienti déle než rok po transplantaci, průměrná doba od operace byla 8 let. Doba sledování byla 2 roky. V první skupině došlo k výraznému zlepšení glomerulární filtrace ($p < 0{,}001$), zatímco ve druhé skupině tento efekt nebyl významný. Autoři tak uzavírají, že dřívější převod na everolimus může mít lepší účinky na zlepšení renálních funkcí [21].

Tyto nové postupy v imunosupresivní terapii vyžadují ověření na větších souborech, nicméně již nyní se jeví jako nadějné ve snížení nefrotoxicity současné imunosupresivní léčby.

Vaskulopatie

Jako nadějné se jeví podání TOR inhibitorů v prevenci či zpomalení vaskulopatie štěpu. Existují již data jak pro podávání sirolimu, tak everolimu [22]. Ve studii Manciniho et al měli v obou skupinách pacienti jako základní terapii buď takrolimus, nebo cyklosporin a kortikoidy. První den bylo podáno 6 mg rapamycinu, následný den 2 mg a dále podle hladiny, která byla udržována na hodnotě 4–15 ng/ml. Po převedení na sirolimus bylo u pacientů pozorováno méně angioplastik, by-passů či srdečních infarktů než u skupiny, kde převod nebyl proveden. Léčba rapamycinem by tak mohla zpomalit progresi vaskulopatie, patrně svým antiproliferativním a antimigračním efektem [23]. Tyto výsledky byly podobné jako již ve dříve zmíněné studii Keogh [7].

Everolimus měl rovněž prokázané účinky na ovlivnění vaskulopatie štěpu. Ve studii Eisena et al [24] byly sledovány dávky everolimu 1,5 mg, 3 mg a azathioprinu. Celkem bylo prospektivně sledováno 634 pacientů. Po 12 měsících byl u pacientů léčených azathioprinem pozorovaný více než dvojnásobný nárůst tloušťky intimy oproti oběma větvím s everolimem a rovněž incidence vaskulopatie byla signifikantně vyšší u azathioprinu než u obou everolimových větví: 52,8 % vs 35,7 % vs 30,4 % ($p < 0{,}05$). Bylo rovněž pozorováno méně akutních rejekcí a CMV infekcí.

Malignity

Malignity jsou častou komplikací imunosupresivní léčby. Ovlivňují zejména dlouhodobé přežívání pacientů po transplantaci orgánů [25].

Existují také data, která podporují sníženou incidenci malignit při převodu na TOR inhibitory. Více dat je k dispozici u pacientů po transplantaci ledvin. Ve studii Campistola et al se ukázalo, že po 5 letech od transplantace incidence jakéhokoli nádoru byla nižší u pacientů léčených sirolimem a kortikosteroidy než u trojkombinace cyklosporin + sirolimus + kortikosteroidy [26].

Největší studie, která sleduje konverzi z CNI na TOR inhibitory, je CONVERT study. Dva roky po převodu na sirolimus byla incidence nových případů malignit třikrát nižší než ve skupině užívající dále CNI: 3,8 % vs 11 % ($p < 0{,}001$). Rozdíl v incidenci kožní rakoviny byl 2,2 % vs 7,7 % ($p < 0{,}001$) [27].

Tyto údaje jsou z menších sledování pozorované také u pacientů po transplantaci srdce, byla např. popsána regrese Kaposiho sarkomu po převodu z CNI na sirolimus [28].

Závěr

Nové postupy v imunosupresivní terapii vyžadují ověření na větších souborech, nicméně již nyní se jeví použití TOR inhibitorů jako nadějné zejména ve snížení nefrotoxicity či progrese vaskulopatie nebo malignit u pacientů po srdeční transplantaci.

Podpořeno VZ MŠM 002 1622 402.

Literatura

1. Kurian KC, Addisu A. Sirolimus: A novel immunosupressive drug in heart transplantation. Rec Patents on Cardiovasc Drug Discovery 2009; 4: 187–191.

2. Radovancevic B, El-Sabrout R, Thomas C et al. Rapamycin reduces rejection in heart transplant recipients. Transplantation Proceedings 2001; 33: 3221–3222.

3. Rothenburger M, Zuckermann A, Bara C et al. Certican Consensus Study Group. Recommendations for the use of everolimus (Certican) in heart transplantation: results from the second German-Austrian Certican Consensus Conference. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 305–311.

4. Meiser B, Kaczmarek I, Muller M et al. Low-dose tacrolimus/sirolimus and steroid withdrawal in heart re-

proLékaře.cz | 23.7.2025

cipients is highly efficacious. J Heart Lung Transplantat 2007; 26: 598–603.

5. Mueller M, Meiser B, Groetzner J et al. Sirolimus in combination with tacrolimus for primary immunosuppression after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2004; 23: S46.

6. Radovancevic B, Thomas CD, Ford EL et al. Comparison of rapamycin and mycophenolate mofetil therapy in heart transplant recipients treated with tacrolimus. Heart transplantation Abstracts: 527.

7. Keogh A, Richardson M, Ruygok P et al. Sirolimus in *de novo* heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years. Circulation 2004; 110: 2694–2700.

8. Kobashigawa JA, Muller LW, Russell SD et al. Study Investigators. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant 2006; 6: 1377–1386.

9. Eisen H, Kobashigawa H, Starling RC et al. 24-month safety results of a randomized, multicenter, double-blind study of everolimus vs azathioprine in *de novo* heart transplant recepients. J Heart Lung Transpl 2004; 23 (Suppl. 2): S45.

10. Haverich A, Tuzcu EM, Vigano M et al. Everolimus in *de novo* cardiac transplant recipients. 24-month follow-up. J Heart Lung Transpl 2003; 22 (Suppl. 1): S140–S141.

11. Tuzcu EM, Kobashigawa JA, Eisen HJ et al. Favorable effect of everolimus on cardiac allograft vasculopathy is maintaned through 24 months. J Heart Lung Transpl 2004; 23 (Suppl 2): S51.

12. Snell GI, Levvey BJ, Chin W et al. Rescue therapy: A role for sirolimus in lung and heart transplant recipients. Transpl Proc 2001; 33: 1084–1085.

13. Špinarová L. Transplantace srdce. Cor et Vasa 2008: 50: 133–138.

14. Málek I. Transplantace srdce. Postgrad Med 1999; 1: 95–100.

15. Delgado JF, Crespo MG, Manito N et al. Usefulness of sirolimus as rescue therapy in heart transplant recipients with renal failure: Analysis of the Spanish multicenter observational study (RAPACOR). Transplant Proc 2009; 41: 3835–3837.

16. Potena L, Bianchi IG, Magnani G et al. Cyclosporine lowering with everolimus or mycophenolate to preserve renal function in heart recipients: a randomised study. Transplantation 2010; 89: 263–265.

17. Snell GI, Levvey BJ, Chin W et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. J Heart Lung Transplant 2002; 21: 540–546.

18. Groetzner J, Kaczmarek I, Muller M et al. Calcineurin-inhibitor-free immunosuppression with mycophenolatmofetil and sirolimus after cardiac transplantation is safe and improves renal function significantly: 1 year follow up. Transplantation 2004; 78 (Suppl. 1): S161.

19. Lehneman JB, Smallwood GA, Corby DÁ et al. Retrospective review of sirolimus use for chronic rejection and renal dysfunction in heart transplant recipients. Am J Transpl 2004; 4 (Suppl. 8): S177.

20. Hunt J, Lerman M, Dewey T et al. Conversion to sirolimus lessens renal dysfunction in heart transplant patients. J Heart Lung Transpl 2004; 23 (2S): 113.

21. Gude E, Gullestad L, Arora S et al. Benefit of early conversion from CNI-based to everolimus based immunosuppression in heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 641–647.

22. Delgado JF, Manito N, Segovia J et al. The use of proliferation signal inhibitors in the prevention and treatment of allograft vasculopathy in heart transplantation. Transplant Rev 2009; 23: 69–79.

23. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. Circulation 2003; 108: 48–53.

24. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R et al. RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med 2003; 349: 847–858.

25. Špinarová L, Hude P, Krejčí J et al. Osud pacientů přežívajících deset let po transplantaci srdce se zřetelem k výskytu maligního onemocnění. Cor Vasa 2009; 51: 415–418.

26. Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 581–589.

27. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors or sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation 2009; 87: 233–242.

28. Wasywich CA, Croxson MC, van Doomum GJ et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 726–729.

Doručeno do redakce 11. 11. 2010
Přijato po recenzi 30. 11. 2010

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
I. interní kardioangiologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny v Brně
spinarova@fnusa.cz