

Immunosupresja w transplantacji płuc z uwzględnieniem doświadczeń własnych

Immunosuppression protocols in lung transplantation taking into account own experience



Jacek Wojarski¹, Ewa Kucewicz-Czech², Roman Przybylski¹, Dariusz Jastrzębski³, Michał Zakliczyński¹, Marian Zembala¹

¹Katedra i Oddział Kliniczny Kardiochirurgii i Transplantologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

²Katedra i Oddział Kliniczny Kardioanestezji i Intensywnej Terapii Pooperacyjnej ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

³Klinika Chorób Płuc i Gruźlicy ŚAM, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (1): 66–70

Streszczenie

Reakcja ostrego odrzucania komórkowego w przeszczepionych płucach jest wyjątkowo silna. Wyniki odległe przeszczepów płuc są limitowane przez zarastające zapalenie oskrzelików *obliterative bronchiolitis* (OB). Proces ten wielu autorów kojarzy z nierozpoznaną co do mechanizmu odpowiedzi immunologiczną – przewlekłym odrzucaniem przeszczepu [1].

Mamy zatem teoretyczne podstawy, aby wnioskować, że poprawienie leczenia immunosupresyjnego może wpłynąć korzystnie na ograniczenie występowania OB. Opracowanie optymalnego protokołu immunosupresji pozostaje zatem wciąż sprawą otwartą, zwłaszcza

w sytuacji pojawiania się nowych leków. Autorzy przedstawiają leki, które można obecnie stosować w przeszczepach płuc. Omówione zostały też uwarunkowania medyczne wskazujące na to, jaki model immunosupresji można zastosować. Opisano elementy własnych doświadczeń klinicznych w prowadzeniu immunosupresji.

Słowa kluczowe: przeszczepy płuc, immunosupresja, odrzucanie przeszczepu, powikłania.

Wstęp

Każdy przeszczep allogeniczny uszypułowanego narządu wymaga tłumienia u biorcy reakcji układu odpornościowego, który stara się nieswoją tkankę zniszczyć. Wiadome jest, że poszczególne narządy mają różną zdolność do stymulacji układu odpornościowego. Jest wiele przyczyn tego, że pacjenci po przeszczepie płuc stanowią klinicznie trudniejszą grupę aniżeli chorzy po przeszczepach innych narządów. Jedną z ważniejszych jest ta, iż płuca wywołują reakcję odrzucania najsilniej.

Abstract

Acute cellular rejection in lung transplantation (LTx) is extremely strong. Long-term results of LTx are limited by bronchiolitis obliterans, which is a process associated by many authors with „chronic rejection” [1]. This may lead to the conclusion that improvement of immunosuppression will limit the occurrence and severity of OB. The optimal immunosuppressive regimen still remains to be established – especially when new drugs become available. The authors describe immunosuppressive drugs that may be currently used for LTx patients. Medical aspects directing decisions about a model of immunosuppression are also described. Own clinical experience with a novel immunosuppressive regimen is discussed.

Key words: lung transplantation, immunosuppression rejection, complications.

Przyczyny silnej stymulacji reakcji odrzucania w przeszczepionych płucach

Jedną z przyczyn omawianej reakcji jest to, że przeszczepiając płuca, przenosimy wraz z nimi do układu biorcy bardzo dużą ilość tkanki chłonnej dawcy. Z anatomii prawidłowej człowieka wiemy, że liczba węzłów chłonnych we wnękach płuc jest bardzo duża. Stanowią one barierę obronną dla wszystkich potencjalnie dla organizmu szkodliwych czynników docierających do płuc wraz z każdym oddechem.

Adres do korespondencji: dr n. med. Jacek Wojarski, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 278 43 34, faks +48 32 271 52 66, e-mail: jwoja@wp.pl

Wiemy, że reakcja odrzucania komórkowego może być wywołana w dwojaki sposób: rozpoznania bezpośredniego i pośredniego. Ten pierwszy mechanizm powoduje szybszą i silniejszą odpowiedź. Występuje wtedy, gdy wraz z przeszczepianym narządem do biorcy są przeniesione również komórki immunokompetentne, mające zdolność do prezentacji antygenów: makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty. Ogromna liczba tych komórek jest wszczepiana wraz z płucem.

Ważną przyczynę stanowi też fakt, że przez płuca w jednostce czasu przepływa tyle samo krwi co przez całe pozostałe ciało. Penetracja przeszczepionego organu przez komórki odpowiedzi immunologicznej jest zatem znacząco większa niż w przypadku innych narządów uszypułowanych.

Dlaczego biorcy płuc to trudna grupa chorych?

Płuca są narządem, który utrzymuje stały kontakt ze środowiskiem zewnętrznym; są przez to narażone na zakażenia nieporównywalnie bardziej od innych narządów uszypułowanych. Płuca to narząd krytycznie ważny dla życia. By mogły sprawnie podołać swemu zadaniu, płuca wykorzystują cały szereg posiadanych bardzo wyspecjalizowanych i bardzo wrażliwych mechanizmów, pozwalających im funkcjonować w kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym. Do tych mechanizmów należą: produkcja wydzieliny, transport rzęskowy, drenaż limfatyczny, odruch kaszlowy, mięśnie oddechowe. W odróżnieniu od innych przeszczepianych narządów płuca są zawsze poddawane uszkodzającemu działaniu medycznemu – w tym przypadku mechanicznej wentylacji: u dawcy i u biorcy [2]. Podatność płuc na powikłania związane z zakażeniem, niedodmą, urazem czy wentylacją mechaniczną jest częstą przyczyną śmiertelności i przedłużonej hospitalizacji wśród pacjentów poddawanych intensywnej terapii, bez względu na wyjściową przyczynę choroby.

Gdy przyczyna wyjściowo leży w płucach pozbawionych w początkowym okresie po przeszczepie wszystkich owych precyzyjnych mechanizmów, problem jest tym poważniejszy. Silna reakcja odrzucania, a następnie stan dużego upośledzenia odporności, wynikający z proporcjonalnie silnej immunosupresji, wzmagają ryzyko zakażeń bakteryjnych. Należy przy tym pamiętać, że pewne składniki immunosupresji muszą być w początkowym okresie stosowane bardzo ostrożnie. Sterydy, znane z upośledzenia gojenia ran, mogą istotnie wpłynąć na gojenie zespoleń oskrzelowych. Rozejście zespoleń stanowi powikłanie o bardzo złym rokowaniu dla chorego.

Zakażenia oportunistyczne (wirusem CMV, *pneumocystis carinii*, grzybice) w o wiele większym stopniu, przede wszystkim w krótszym czasie, stwarzają w omawianej grupie pacjentów zagrożenie życia aniżeli u chorych po przeszczepach innych narządów. Odpowiednio prowadzona strategia immunosupresji, mająca na uwadze zagrożenia zarówno okresu wczesnego, jak i późnego wymaga zatem wielokierunkowego i starannego przemyślenia [3].

Leki immunosupresyjne

Inhibitory kalcineuryny

Grupa ta jest reprezentowana przez dwa leki: cyklosporynę A i tacrolimus. Jest to podstawowa grupa leków immunosupresyjnych. Poza bardzo rzadkimi, wyjątkowymi sytuacjami właściwie 100% pacjentów w 100% ośrodków transplantacyjnych na świecie otrzymuje po przeszczepie jeden z tych dwóch leków. Mechanizm działania polega na hamowaniu transkrypcji genu dla interleukiny 2 (IL-2), co blokuje aktywację i klonowanie cytotoksycznych limfocytów T. Na tej drodze dochodzi do blokowania efektorowej fazy ostrego odrzucania [4].

Zdolność obu leków do powstrzymania ostrego odrzucania komórkowego jest podobna. Różnice między lekami są zauważalne w zakresie występowania objawów ubocznych. Wyraźniej mniejsze jest występowanie hirsutyзму u chorych stosujących tacrolimus. Mniejsze działanie diabetogenne wydaje się mieć cyklosporyna. Oba leki mają silne działanie nefrotoksyczne. Oba leki silnie niekorzystnie wpływają na profil lipidowy. Stosowane są długoterminowo, w większości do końca życia. Cyklosporyna A tak naprawdę jest tym lekiem, który umożliwił uzyskanie powodzenia w transplantacji narządów klatki piersiowej.

Leki antyproliferacyjne

Z tej nieco większej grupy leków stosowanych w transplantologii dwa mają istotną wartość. Są to kwas mykofenolowy (MMF) oraz azathiopryna.

Selektywność działania pierwszego z nich spowodowała, że po długich latach stałej obecności azathiopryny w schematach immunosupresji lek ten został w większości wypadków zastąpiony przez kwas mykofenolowy. Kwas mykofenolowy w sposób selektywny ogranicza swoje działanie do limfocytów [4, 5]. W dużych publikowanych pracach dotyczących przeszczepiania różnych narządów wykazywano przewagę MMF nad azathiopryną poprzez poprawę przeżywalności. Wciąż jednak należy pamiętać, że azathiopryna jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w przeszczepianiu narządów. Nad MMF ma też ogromną przewagę w aspekcie ekonomicznym – jest znacząco tańsza.

MMF ma wyraźnie mniej działań ubocznych niż azathiopryna, w zasadzie jedyne istotne to zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Nadzieje na wyeliminowanie tych objawów wiąże się z postacią dojelitową (ang. *enteric coated*) leku.

Inhibitory mTOR

Najnowsza grupa leków immunosupresyjnych reprezentowana jest przez dwa leki: sirolimus i everolimus. Lek ten m.in. blokuje sygnał z receptora dla IL-2. Poza blokowaniem proliferacji limfocytów ich działanie rozszerza się nieswoiście, co powoduje także hamowanie gojenia się ran. Z działaniem antyproliferacyjnym tych leków wiąże się pewne nadzieje na ograniczenie roli zarastającego zapalenia oskrzelików – głównej przyczyny niezbyt dobrych wyników długoterminowych przeszczepiania płuc [1]. Podobne efekty są oczekiwane w programach transplantacji

serca w zapobieganiu waskulopatii przeszczepionego serca [6]. Choć dotyczy to jeszcze małej liczby pacjentów, to ośrodek w Zabrzu – jako jeden z najlepszych na świecie pod tym względem – dysponuje doświadczeniem we wczesnym zastosowaniu sirolimusu u chorych po przeszczepie płuc (dane niepublikowane). Najdłuższy okres obserwacji przekracza już pięć lat. W naszym doświadczeniu sirolimus jest stosowany razem z cyklosporyną. Zarówno sirolimus, jak i everolimus mają niekorzystny wpływ na profil lipidowy.

Kolejną bardzo ważną cechą tych leków jest to, że nie są toksyczne dla nerek [7]. Nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny jest wielkim problemem w prowadzeniu chorych po przeszczepach narządów, leki te bowiem prowadzą w niezwykłych przypadkach do całkowitej niewydolności nerek.

W obserwacjach własnych staramy się zbadać możliwości takiego balansowania stężeniami poszczególnych leków, aby utrzymując bezpieczny poziom immunosupresji, niwelować nefrotoksyczność inhibitorów kalcyneuryny [8]. Właśnie ten „zabrzański” schemat immunosupresji jest przedmiotem badań prowadzonych w naszym ośrodku.

W kontekście transplantacji płuc inhibitory mTOR mogą mieć jednak również szkodliwe działanie. W literaturze opisano kilka przypadków tzw. zapalenia płuc wyindukowanego rapamycyną [9]. W sytuacji pogorszenia funkcji płuc, kiedy wykluczamy inne najważniejsze przyczyny tego stanu, należy myśleć o tym rzadkim, ale możliwym powikłaniu.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy to najstarsza grupa leków o udowodnionym działaniu immunosupresyjnym w transplantacji narządów. Najczęściej wykorzystywane środki to metyloprednisolon, prednison i prednisolon, stosowane w terapii podtrzymującej oraz do leczenia epizodów odrzucania.

Skuteczne w zapobieganiu i leczeniu odrzucania glikokortykosteroidy powodują całą gamę groźnych działań ubocznych. Są silnie diabetogenne, wpływają bardzo niekorzystnie na profil lipidowy, powodują nasiloną osteoporozę, powodują powstanie zespołu cushingoidalnego.

W transplantacji płuc są one bardzo niebezpieczne we wczesnym okresie ze względu na upośledzanie gojenia zespołów oskrzelowych lub tchawiczych. Chorzy, którzy przed przeszczepem są leczeni dawkami wyższymi niż 0,2 mg/kg w przeliczeniu na encorton, mogą być z tego powodu wyłączeni z zabiegu!

Przeciwciała blokujące receptor interleukiny 2

Monoklonalne przeciwciała o tym mechanizmie działania są dostępne w postaci dwóch leków: daclizumabu i basiliximabu. Obydwa preparaty to stosunkowo nowe leki. W pewnym sensie dają one efekt zastosowania inhibitorów kalcyneuryny, lecz są zupełnie pozbawione ich działań ubocznych. Znalazły zastosowanie w tak zwanej indukcji immunosupresji, zwłaszcza tam, gdzie starania dotyczą uchronienia przed działaniem nefrotoksycznym. W naszym doświadczeniu w przeszczepach płuc, w których dobowy

ujemny bilans krystaloidów jest niezbędny, leki te znalazły duże uznanie.

W niektórych publikacjach podnoszony jest problem tzw. „odbicia” – nasilenia reakcji odrzucania po ustaniu działania leku [10]. Na podstawie doświadczeń własnych możemy przypuszczać, że dążenie do pełnego wysycenia lekami podtrzymującymi immunosupresję przed wygaśnięciem działania przeciwciał nie dopuszcza do powstania efektu odbicia.

Leki cytolityczne

Są to leki o potężnej sile działania immunosupresyjnego. To przeciwciała mono- (OKT3) lub poliklonalne (ATG, ALG), wybiórczo swoiste do receptorów limfocytów T. Powodują lizę komórek, przeciwko którym receptorom są skierowane. Stosowane są w indukcji immunosupresji oraz do leczenia reakcji odrzucania przeszczepu, a także w różnych schematach i w różnych dawkach, w zależności od strategii danego ośrodka. Mogą wywołać groźne powikłania zespołu cytokinowego, obrzęk płuc, destabilizację hemodynamiczną, ARDS. Nie są nefrotoksyczne. Ryzyko wystąpienia zakażeń oportunistycznych wzrasta znacznie po terapii tą grupą leków.

Postępowanie nefarmakologiczne w przeciwdziałaniu odrzucaniu komórkowemu i humoralnemu

Zaliczyć do niego można:

1. Całkowite naświetlanie układu chłonnego (ang. *total body irradiation*) – naświetlane są wszystkie grupy układu chłonnego. Technika opisywana zwłaszcza przez kolegów z ośrodka z Newcastle w Wielkiej Brytanii. Opisano skuteczność tego zabiegu w hamowaniu zarastającego zapalenia oskrzelików (OB). Po raz pierwszy dane te przedstawiono na dorocznym zjeździe ISHLT w Wenecji w 1995 r. Używane jest promieniowanie rentgenowskie.
2. Fotoforeza – naświetlanie uczulonych psolarem limfocytów T. Używane są do tego frakcje światła białego. Krew przepuszczana jest przez krótki układ pozaustrojowy, w którym odbywa się naświetlanie. Postulowany mechanizm działania to selektywne uszkodzenie limfocytów T.
3. Plazmafereza – metoda polega na usunięciu z krążącej krwi przeciwciał. Przy użyciu odpowiednich filtrów odzyskiwane są frakcje osocza zawierające przeciwciała. Jest to technika stosowana zarówno w leczeniu zdiagnozowanego humoralnego odrzucania przeszczepu, jak i w zapobieganiu tego odrzucenia u chorych podwyższonego ryzyka.

Strategia immunosupresji w przeszczepach płuc

Dane z piśmiennictwa poparte własnym – coraz większym – doświadczeniem wskazują na to, że można wyodrębnić dwie zasadnicze strategie postępowania dotyczące okresu wczesnego po przeszczepie płuc.

Indukcja immunosupresji

Zastosowanie zwłaszcza leków cytolitycznych daje prawie 100-procentową pewność, że nie wystąpi w okresie wczesnym ostre odrzucanie komórkowe. Pozwala to na odsunięcie w czasie tej silnej komponenty zapalnej od okresu, w którym płuca muszą przywrócić wydolne działanie swoich wyspecjalizowanych funkcji wydzielniczych i transportujących. Pozwala także szybko zminimalizować dawki sterydów, co wpływa korzystnie na gojenie zespołań oskrzelowych, a ponadto unikać upośledzenia funkcji nerek przez inhibitory kalcineuryny, którymi wysycanie można opóźnić i spowolnić. Dzięki temu możliwe jest sprawne kontrolowanie diurezy i osiągnięcie ujemnego bilansu krystaloidów, który we wczesnym okresie po przeszczepie stanowi kluczową rolę w utrzymaniu dobrej dyfuzji gazów w przeszczepionych płucach. Strategia ta jest z pewną modyfikacją stosowana w Zabrze. Zmiana polega – w przypadku surowic antylimfocytarnych – na monitorowaniu poziomu krążących limfocytów T przy użyciu cytometrii przepływowej. Dawki stosowanych przeciwciał są w tym przypadku dostosowane nie do masy ciała, lecz do monitorowanych poziomów. Pozwala to bardzo istotnie zmniejszyć stosowane dawki, co ma niebagatelne znaczenie ekonomiczne w związku z cenami tych preparatów.

Strategia ta opiera się na założeniu, że we wczesnym okresie po przeszczepie należy zapewnić warunki do szybkiego uruchomienia pacjenta. Zakłada się tu, że problem ewentualnych powikłań takiego postępowania – zakażenia oportunistyczne – przy obecnie dostępnej terapii farmakologicznej jest stosunkowo łatwy do rozwiązania u chorego, który był wcześniej ekstubowany, uruchomiony i rehabilitowany [11].

Bardzo interesującą koncepcję indukcji cytolitycznej przedstawia ośrodek w Pittsburghu (USA). Zastosowanie preparatu alumtezumab, który zawiera przeciwciała monoklonalne anty CD-52, jest niezwykle silną immunosupresją, powodującą usunięcie nie tylko limfocytów T, ale również makrofagów, komórek NK, limfocytów B. Wyeliminowanie tych wszystkich linii komórek odpowiedzi immunologicznej spowalnia bardzo istotnie ich wzajemne promocyjne oddziaływanie, a to opóźnia w czasie ich powracanie, utrzymując stan wystarczającej immunosupresji. Wysycanie lekami terapii podtrzymującej odbywa się wolno. Dawki sterydów są zminimalizowane. Zagrożenie zakażeniami oportunistycznymi jest tak duże, że pacjenci od początku powinni być leczeni profilaktycznie. W porównaniu z indukcją surowicami antylimfocytarnymi jest to leczenie o tyle dla pacjenta komfortowe, że chory otrzymuje tylko jedną dawkę leku indukcyjnego i nie musi mieć wykonywanych wielogodzinnych codziennych wlewów surowic antylimfocytarnych. W Klinice Kardiologii i Transplantologii w Zabrze zastosowaliśmy ten rodzaj indukcji u czterech chorych. Obserwacje nie są jednoznaczne, bowiem obserwujemy u jednego chorego trudno poddające się leczeniu zakażenie grzybicze. Z drugiej strony ochrona przed ostrym odrzucaniem wydaje się bardzo skuteczna. Grupa z Pittsburgha przedstawia bardzo dobre wyniki wczesne i śred-

nioterminowe u chorych po przeszczepie płuc z zastosowaniem tej techniki.

Bez indukcji immunosupresji

Zwolennicy takiego postępowania widzą większe zagrożenie w potencjalnych działaniach ubocznych leków cytolitycznych oraz w wystąpieniu groźnych zakażeń oportunistycznych. Leczenie oparte jest od początku na trójlekowej terapii podtrzymującej – najczęściej spotykana kompozycja to: inhibitor kalcineuryny + lek antyproliferacyjny + sterydy.

Wysycanie lekami jest stosunkowo szybkie, tak aby już w 3.–4. dobie po operacji u chorego były pożądane stężenia leków. Upośledzenie funkcji nerek jest przełamywane wielkimi dawkami leków moczopędnych lub nawet leczeniem nerkozastępczym. Uwaga jest skoncentrowana na zdiagnozowaniu wystąpienia ostrego odrzucania (biopsja transbronchialna, objawy kliniczne), tak aby odpowiednio szybko wdrożyć leczenie. Takie postępowanie ma swoje zalety również wtedy, gdy są przeciwwskazania do stosowania leków cytolitycznych, jak np. niestabilność hemodynamiczna lub uczulenie na lek.

Immunosupresja podtrzymująca

Wciąż dominuje stosowanie leczenia zestawami trójlekowymi. Badaniu podlegają różne zestawienia leków. Najbardziej popularne zestawienia to kombinacja inhibitora kalcineuryny, leku antyproliferacyjnego i sterydów. Do najczęściej stosowanych zestawień należą:

tacrolimus + MMF + encorton,
cyklosporyna + MMF + encorton.

W Klinice Kardiologii i Transplantologii w Zabrze u kilku pacjentów zastosowano również zestawienie: cyklosporyna + sirolimus + encortolon. Najdłuższe obserwacje wynoszą ponad pięć lat. Na razie liczba pacjentów jest zbyt mała, by pozwalała na wyciągnięcie wiążących wniosków. Tym niemniej dotychczasowe obserwacje są zachęcające.

Dwa cele wydają się kluczowe dla ustanowienia najlepszej kombinacji lekowej w leczeniu długoterminowym:

1. Ograniczenie znaczenia problemu OB. Jest to najważniejszy czynnik limitujący dobre wyniki odległe w transplantacji płuc. W naszym ośrodku wiążemy duże nadzieje z zastosowaniem wczesnym sirolimusu. Jak wspomniano wyżej, wymaga to dalszej obserwacji.
2. Ograniczenie nefrotoksyczności stosowanej przewlekle terapii. Nie ukrywamy, że tu również wiążemy duże nadzieje z połączenia cyklosporyny z sirolimusem, co pozwala na radykalne obniżenie dawek cyklosporyny w przypadku wystąpienia pierwszych objawów uszkodzenia nerek.

Rozwój programu przeszczepiania płuc – m.in. w ośrodku w Zabrze – pozwala mieć nadzieję na opracowanie optymalnego leczenia przy użyciu dostępnych obecnie leków, jak również wyznaczyć cele dla opracowania nowych leków.

Praca została przygotowana w ramach projektu celowego „Opracowanie i wdrożenie techniki transplantacji płuc jako najskuteczniejszego sposobu leczenia chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc. Analiza medyczno-ekonomiczna kosztów przeszczepu płuc oraz strategia rozwoju transplantologii w Polsce” (62R92005C/06661).

Piśmiennictwo

1. Ussetti P, Carreno MC, de Pablo A, Gamez P, Varela A. Rapamycin and chronic lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 917-918.
2. Nadziakiewicz P, Saucha W, Wojarski J, Wilk J, Zakliczyńska H, Knapik P, Zembala M. Opieka nad dawcą płuc – nowe wyzwanie dla anestezjologa w Polsce. *Kardiochir Torakochir Pol* 2006; 3: 68-72.
3. Wojarski J, Zembala M, Religa Z, Nożyński J. Prowadzenie chorych po przeszczepieniu płuc z uwzględnieniem powikłań. *Pneumonol Alergol Pol* 1995; 63: 93-98.
4. Wojarski J. Odrzucanie przeszczepionego serca. *Immunosupresja*. In: Religa Z. *Przeszczep serca*. Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, Warszawa 1997.
5. Lietz K. Advances of immunosuppressive therapy for heart transplantation. *Kardiochir Torakochir Pol* 2005; 2: 18-22.
6. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, Edwards N, Oz M, Marks AR. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003; 108: 48-53.
7. Snell GI, Levvey BJ, Chin W, Kotsimbos T, Whitford H, Waters KN, Richardson M, Williams TJ. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipient with chronic renal failure. *J Heart Lung Transplant* 2002; 5: 540-546.
8. Longoria J, Roberts F, Marboe CC, Stouch BC, Starnes VA, Barr ML. Sirolimus (rapamycin) potentiates cyclosporine in prevention of acute lung rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 714-718.
9. McWilliams TJ, Levvey BJ, Russell PA, Milne DG, Snell GI. Interstitial pneumonia associated with sirolimus: a dilemma for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 210-213.
10. Zakliczyński M. Immunosupresja u pacjentów po transplantacji serca u progu roku 2006. *Kardiochir Torakochir Pol* 2005; 2: 23-26.
11. Wojarski J, Kucewicz-Czech E, Przybylski R, Saucha W, Jastrzębski D, Drzał K, Wilk J, Szafron B, Simon A, Zembala M. Przeszczep pojedynczego płuca techniką małoinwazyjną u chorego ze skrajną postacią zwłóknienia śródmiąższowego płuc. *Kardiochir Torakochir Pol* 2004; 4: 166-169.