



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 102/2011 z dnia 21 listopada 2011 r.**

w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)” oraz wprowadzenie proponowanych przez Radę nowych grup limitowych.

Uzasadnienie

Syrolimus powinien być finansowany ze środków publicznych ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji stosowanych u biorców nerki. Obok efektu immunosupresyjnego wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.

Grupy limitowe

Rada Konsultacyjna sugeruje utworzenie odrębnych grup limitowych dla leków o wspólnym mechanizmie działania: inhibitorów kalcyneuryny, inhibitorów mTOR, selektywnych leków hamujących podziały komórkowe oraz nieselektywnych leków hamujących podziały komórkowe.²²

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29.03.2010 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-232/GB/10) oraz opracowania AOTM-OT-0355 „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną syrolimus (Rapamune®)”.¹

Problem zdrowotny

Przeszczepienie narządu jest złożonym, wieloetapowym procesem którego powodzenie zależy zarówno od prawidłowego wykonania operacji, jak i stosowania optymalnego schematu leczenia immunosupresyjnego.²



Przeszczepienie nerki przywraca prawidłową homeostazę wewnątrzustrojową i czynność wewnątrzwydzielniczą oraz zapewnia lepszą jakość życia w porównaniu z dializoterapią, dlatego jest metodą z wyboru w leczeniu schyłkowej niewydolności nerek.¹

Jednym z możliwych powikłań po zabiegu transplantacji nerki jest ostre odrzucenie przeszczepu. Do trzeciego miesiąca po zabiegu ryzyko odrzucenia przeszczepu jest duże, później (do roku) umiarkowane. Wśród objawów wymienia się wzrost kreatyninemia o >10-25% w ciągu 1-2 dni, któremu może towarzyszyć zmniejszenie diurezy, ból w okolicy przeszczepu, stan podgorączkowy, wzrost ciśnienia tętniczego. W celu zahamowania odpowiedzi immunologicznej biorcy na przeszczep stosuje się leki immunosupresyjne. Leki tej grupy zmniejszają częstość i nasilenie ostrego odrzucenia nerki. Pozwalają także na uzyskanie długotrwałego przeżycia zarówno biorcy, jak i samego przeszczepu. W leczeniu chorych po transplantacji stosuje się terapię skojarzoną za pomocą kilku leków o różnych mechanizmach działania, w możliwie najniższych dawkach terapeutycznych.^{2,3}

W Polsce do końca 2004 roku wykonano 10 897 przeszczepów nerki. Obecnie przeprowadza się roczne około 1000 zabiegów transplantacji nerki.¹

Obecna standardowa terapia

Standardowy schemat immunosupresji po przeszczepieniu nerki obejmuje 3 leki immunosupresyjne (o różnym mechanizmie działania) w połączeniu z, lub bez leczenia indukcyjnego. Najczęściej jest to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna A [CsA] lub takrolimus [TAC]) + lek hamujący proliferację limfocytów (mykofenolan mofetylu [MMF] lub mykofenolan sodu [MPS]) + glikokortykosteroid (GS). Azatiopryna (AZA) stosowana jako lek antyproliferacyjny obecnie została zastąpiona w schematach immunosupresji przez MMF/MPS. Zamiast MMF/MPS w schemacie immunosupresji mogą być stosowane inhibitory sygnału proliferacji (inhibitory mTOR) – syrolimus (SRL) lub everolimus (EVERL). Syrolimus stosowany jest przede wszystkim u biorców z nowotworem przebyłym lub de novo. Możliwe jest także kojarzenie MMF/MPS z inhibitorami mTOR + glikokortykosteroid.¹

W późniejszym okresie po transplantacji dokonywane są modyfikacje leczenia immunosupresyjnego (indywidualizacja) w zależności od czynności przeszczepu i występujących powikłań u biorcy. U części pacjentów odstawiany jest jeden z leków (wówczas pacjent otrzymuje schemat dwulekowy) lub dokonuje się zamiany leczenia. Bardzo rzadko, w pojedynczych przypadkach stosuje się monoterapię.¹

Opis świadczenia

Rapamune (syrolimus, wybiórcze leki immunosupresyjne, kod ATC: L04A A10), hamuje aktywację limfocytów T, indukowaną przez większość czynników pobudzających. Blokuje, zależne i niezależne od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowe przewodzenie sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusu zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang.: *mammalian Target Of Rapamycin*), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji.^{1,4}

Rapamune ma postać roztworu doustnego. Każdy ml zawiera 1 mg syrolimusu. Podawanie leku powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza transplantologa. W trakcie leczenia początkowego (2 do 3 miesięcy po transplantacji), zazwyczaj stosowany schemat dawkowania polega na podaniu preparatu Rapamune najwcześniej, jak to tylko możliwe po przeszczepieniu, w dawce nasycającej 6 mg, a następnie podaje się dawkę 2 mg raz na dobę. Dawkę preparatu Rapamune należy dobrać indywidualnie tak, aby minimalne stężenia syrolimusu we krwi pełnej, oznaczone przed podaniem następnej dawki (ang. *trough level*), mieściły się w zakresie od 4 do 12 ng/ml. W trakcie leczenia podtrzymującego należy stopniowo, w ciągu 4 do 8 tygodni, odstawić cyklosporynę oraz dostosować dawkę preparatu Rapamune tak, aby stężenia minimalne we krwi pełnej mieściły się w zakresie od 12 do 20 ng/ml. Preparat Rapamune należy podawać z kortykosteroidami. U pacjentów, u których odstawienie cyklosporyny jest albo nieskuteczne albo nie może być przeprowadzone, nie

należy kontynuować skojarzonego stosowania cyklosporyny i Rapamune dłużej niż 3 miesiące od transplantacji. U tych pacjentów, w przypadkach uzasadnionych klinicznie, należy przerwać stosowanie preparatu Rapamune i wdrożyć alternatywny schemat leczenia immunosupresyjnego.^{1,4}

Zarejestrowanym wskazaniem jest profilaktyka odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo preparatu Rapamune w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune może być stosowany w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny.^{1,4}

Preparat Rapamune® (sirolimus) jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, znajduje się na wykazie leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej, ze względu na: „stan po przeszczepie narządów unaczynionych bądź szpiku”.¹

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizę kliniczną, której celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematów terapii immunosupresyjnej zawierających syrolimus ze schematami zawierającymi azatioprynę, mykofenolan lub ewerolimus w profilaktyce odrzuceniu przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza efektywności klinicznej jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych.^{1,5}

Według zaleceń PTT 2010 najczęstszym miernikiem aktywności immunosupresji w badaniach klinicznych jest liczba, czas wystąpienia i ciężkość (steroidooporność) epizodów ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją narządu. Skuteczność leków immunosupresyjnych stosowanych w połączeniu z GS w zapobieganiu ostremu odrzuceniu (terapia dwulekowa) przeszczepu nerki w czasie pierwszych 6 miesięcy można przedstawić następująco: TAC > CsA > SRL = EVERL = MMF/MPS > AZA (nie dotyczy to innych możliwych skojarzeń tych leków ze sobą).²

- SRL vs placebo: W zaślepionym badaniu RCT MacDonald 2001⁸ u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których w ciągu 6 miesięcy wystąpiło ostre odrzucenie potwierdzone biopsją.
- SRL vs AZA: Według metaanalizy badań Kahan 2000⁹ (RCT zaślepienie) i Machado 2004¹⁰ (RCT otwarte) u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i kortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej azatioprynę (+CsA+GS) wykazano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło ostre odrzucenie potwierdzone biopsją w ciągu 6 miesięcy lub w ciągu roku.
- SRL vs MMF: W badaniu Meier-Kriesche 2004¹¹ (rejestr) u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z cyklosporyną (CsA) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu (+CsA+GS) zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których w ciągu roku wystąpiło ostre odrzucenie potwierdzone biopsją.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy trójlekowe z takrolimusem (TAC) i glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej syrolimus (+TAC+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu (+TAC+GS) otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia ostrego odrzuceniu potwierdzonego biopsją w okresie do 2 lat po przeszczepie: w ciągu 6 miesięcy (Ciancio 2004a¹², Gonwa 2003¹³), roku (Ciancio 2004a¹², Sampaio 2008¹⁴), 2 lat (Ciancio 2006¹⁵), jednakże dla okresu 3 lata po przeszczepieniu w grupie SRL+TAC+GS w porównaniu do grupy MMF+TAC+GS zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z ostrym odrzuceniem (Ciancio 2006¹⁵). W badaniu obserwacyjnym Meier-Kriesche 2005¹⁶ (rejestr) nie

zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu 6 miesięcy. W otwartym badaniu RCT Anil Kumar 2008¹⁸ u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA) w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu (+CsA) nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w wystąpieniu w ciągu roku ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją.

U pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy dwulekowe z takrolimusem (TAC) w grupie przyjmującej syrolimus (+TAC) w porównaniu do grupy przyjmującej mykofenolan mofetilu (+TAC) otwarte badania RCT nie wykazały istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z ostrym odrzucaniem potwierdzonym biopsją w ciągu: roku (Anil Kumar 2008¹⁸), 2 lat (Anil Kumar 2005¹⁷), 3 lat (Gallon 2006¹⁹).

- SRL vs EVE: W nierandomizowanym retrospektywnym badaniu Kamar 2005²⁰, u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe z cyklosporyną (CsA), w grupie przyjmującej syrolimus (+CsA) w porównaniu do grupy przyjmującej ewerolimus (+CsA), nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w odsetku pacjentów, u których w ciągu 3 miesięcy wystąpiło ostre odrzucanie potwierdzone biopsją.
- SRL po odstawieniu inhibitora kalcyneuryny (CNI, cyklosporyna, takrolimus): W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) jedynie dla rocznego okresu obserwacji w grupie przyjmującej syrolimus po odstawieniu CsA (+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej syrolimus wraz z kontynuacją CsA (+GS) odnotowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z ostrym odrzucaniem (jedno z trzech badań - Johnson 2001²¹ i wyniki metaanalizy). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wystąpieniu tego punktu końcowego w ciągu: 2 miesięcy, 6 miesięcy, 2 lat, 3 lat, 4 lat. W otwartych badaniach RCT u pacjentów po przeszczepieniu nerki przyjmujących schematy 2-lekowe i 3-lekowe z glikokortykosteroidami (GS) w grupie przyjmującej syrolimus po odstawieniu TAC (+GS) w porównaniu do grupy przyjmującej syrolimus wraz z kontynuacją TAC (+GS) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu ostrego odrzucania potwierdzonego biopsją w ciągu roku.^{1,5}

Ponadto należy zwrócić uwagę na doniesienia naukowe o prawdopodobnym antynowotworowym działaniu syrolimusu, szczególnie względem pojawiających się de novo nowotworów skóry.¹⁸

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL najczęściej raportowane działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów) związane ze stosowaniem syrolimusu to trombocytopenia, niedokrwistość, gorączka, nadciśnienie, hipokaliemia, hipofosfatemia, zakażenia układu moczowego, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipertrójglicerydemia, ból brzucha, torbiele limfatyczne, obrzęki obwodowe, bóle stawów, trądzik, biegunka, ból, zaparcie, nudności, ból głowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Podobnie wskazują wyniki badań włączonych do analizy producenta.^{1,4}

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Podmiot odpowiedzialny przekazał analizy: ekonomiczną oraz wpływu na budżet, których celem była ocena opłacalności stosowania w Polsce syrolimusu (Rapamune) w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym oraz ocena wpływu na system opieki zdrowotnej pozytywnej decyzji odnośnie do kontynuacji refundacji leku.^{1,6,7}

W analizie ekonomicznej wykorzystano: analizę koszt-użyteczność oraz analizę minimalizacji kosztów. Przeprowadzono je z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Miarą efektywności było QALY. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różniące oceniane technologie medyczne.⁶

W analizie kosztów-użyteczności dla porównania:

- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS w oparciu o eksperymentalne badania kliniczne, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia mykofenolanu mofetylu syrolimusem, wynosi około [REDACTED]. PLN;
- CsA+SRL+GS vs CsA+MMF+GS w oparciu o skuteczność praktyczną, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia mykofenolanu mofetylu syrolimusem, wynosi około [REDACTED]. PLN;
- CsA+SRL+GS vs CsA+AZA+GS, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji zastąpienia azatiopryny syrolimusem, wynosi [REDACTED] PLN;
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+SRL+GS, koszt uzyskania dodatkowego QALY, w sytuacji wyboru schematu nie zawierającego CNI, wynosi [REDACTED]. PLN.

W analizie minimalizacji kosztów dla porównania:

- CsA+SRL vs CsA+EVERL, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych syrolimusem zamiast ewerolimusem jest w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] około [REDACTED] PLN;
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+MMF+GS, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych schematem zawierającym syrolimus jest w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] PLN;
- SRL+GS po odstawieniu CNI vs CNI+AZA+GS, wyniki analizy wskazują, że leczenie chorych schematem zawierającym syrolimus jest w dożywotnim horyzoncie czasowym [REDACTED] PLN

W analizie wpływu na budżet przyjęto trzyletni horyzont czasowy obejmujący lata 2011-2013. Rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono sytuację, w której kontynuowane jest finansowanie syrolimusu z budżetu płatnika publicznego w ramach *Wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są wydawane po wniesieniu opłaty ryczałtowej*. W tym przypadku, chorzy po przeszczepieniu nerki, dla których lekarz stwierdzi taką konieczność, będą stosować syrolimus. W scenariuszu „nowym” wzięto natomiast pod uwagę możliwość zaprzestania refundacji syrolimusu. W tym przypadku, chorzy, którzy w sytuacji finansowania syrolimusu ze środków publicznych stosowaliby ten preparat, będą leczeni za pomocą azatiopryny, mykofenolanu mofetylu / mykofenolanu sodu lub ewerolimusu.⁷

Koszt finansowania leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu nerki w scenariuszu „istniejącym” (zakładającym finansowanie sirolimusu w populacji 611–653 pacjentów) wyniesie [REDACTED] PLN w 2011 roku i [REDACTED] mln PLN w 2013 roku. Koszt inkrementalny w przypadku realizacji wariantu z niefinansowaniem syrolimusu został oszacowany na [REDACTED] PLN dla roku 2011, [REDACTED] PLN dla roku 2012 oraz [REDACTED] PLN dla roku 2013.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

Piśmiennictwo

1. Raport Nr: AOTM-OT-0355 „Profilaktyka odrzucenia przeszczepu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancje czynną syrolimus (Rapamune®)”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, listopad 2011.
2. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne. Durlik M, Rowiński W (red.): Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. 2010
3. Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M. Niewydolność nerek w: Choroby wewnętrzne, Tom II Szczeklik A. (red.), Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006, str. 1277-1280
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune®
5. Gadaj A., Jasińska E., Polkowska M., Jachimowicz M., Pruszko C.: Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Przegląd systematyczny. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, grudzień 2010.
6. Broniek M., Prokurat A., Rożycki J., Jachimowicz M., Pruszko C.: Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza ekonomiczna. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, grudzień 2010.
7. Broniek M., Prokurat A., Rożycki J., Jachimowicz M., Pruszko C.: Syrolimus w profilaktyce odrzucenia przeszczepu nerki u dorosłych biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, grudzień 2010.
8. MacDonald AS et al. A Worldwide, Phase III, Randomized, Controlled, Safety and Efficacy Study of A Syrolimus/Cyclosporine Regimen for Prevention of Acute Rejection in Recipients of Primary Mismatched Renal Allografts, *Transplantation* 2001, 71 (2): 271-280;
9. Kahan BD et al. Efficacy of syrolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study, *Lancet* 2000; 356: 194–202;
10. Machado PGP et al. An open-label randomized trial of the safety and efficacy of syrolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination, *Clinical Transplantation* 2004, 18: 28–38;
11. Meier-Kriesche HU et al. Syrolimus with Neoral Versus Mycophenolate Mofetil with Neoral is Associated with Decreased Renal Allograft Survival, *American Journal of Transplantation* 2004, 4: 2058–2066;
12. Ciancio G et al. A randomized long-term trial of tacrolimus and syrolimus versus tacrolimus and mycophenolate mofetil versus cyclosporine (neoral) and syrolimus in renal transplantation. I. Drug interactions and rejection at one year, *Transplantation* 2004, 77: 244–251;
13. Gonwa TA et al. Randomized Trial Of Tacrolimus In Combination With Syrolimus Or Mycophenolate Mofetil In Kidney Transplantation: Results At 6 Months, *Transplantation* 2003, 75: 1213-20;
14. Sampaio EL et al. Mycophenolate mofetil vs. syrolimus in kidney transplant recipients receiving tacrolimus-based immunosuppressive regimen, *Clin Transplant* 2008, 22: 141–149;
15. Ciancio G et al. A Randomized Long-Term Trial of Tacrolimus/ Syrolimus versus Tacrolimus/ Mycophenolate versus Cyclosporine/Syrolimus in Renal Transplantation: Three-Year Analysis, *Transplantation* 2006, 81(6): 845-52;
16. Meier-Kriesche HU et al. Syrolimus in Combination with Tacrolimus Is Associated with Worse Renal Allograft Survival Compared to Mycophenolate Mofetil Combined with Tacrolimus, *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 2273–2280;
17. Anil Kumar MS et al. Comparison of steroid avoidance in tacrolimus/syrolimus combination in kidney transplantation monitored by surveillance biopsy, *Transplantation* 2005, 80(6): 27;
18. Anil Kumar MS et al. Comparison of four different immunosuppression protocol without long-term steroid therapy in kidney recipients monitored by surveillance biopsy: five year outcomes, *Transplant Immunology* 2008, 20: 32-42;
19. Gallon L et al. Long-Term Renal Allograft Function on a Tacrolimus-Based, Pred-Free Maintenance Immunosuppression Comparing Syrolimus vs. MMF, *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 1617–1623;
20. Kamar N et al. Assessment of glomerular and tubular functions in renal transplant patients receiving cyclosporine A in combination with either syrolimus or everolimus, *Clinical Nephrology* 2005, 63 (2): 80-86;
21. Johnson RWG et al. Syrolimus allows early cyclosporine withdrawal in renal transplantation resulting in improved renalfuction and lower blood pressure, *Transplantation* 2001, 72(5): 777-86;
22. Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 298/25/2011 z dnia 21 listopada 2011 roku