

Konverze nemocných z léčby kalcineurinovými inhibitory na sirolimus

Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, Carmen Rial del M, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, Racusen L, Dolinsky M, Goldber-Albers R, LI H, Scaro-la J, Neylan JF, for the Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-months efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation 2009;87:233–242.

Krátkodobé přežívání ledvinových štěpů se rok od roku významně zlepšuje, dlouhodobé výsledky transplantací však tyto pozitivní krátkodobé trendy nenásledují. Za jednu z hlavních příčin je považována chronická nefropatie štěpu (CAN), která progresivně v čase narůstá a je způsobena nesourodým vlivem imunitních i neimunitních pochodů, toxicitu kalcineurinových inhibitorů (CNI) nevyjímaje. Minimalizace dávek CNI, nebo dokonce jejich úplné odstranění z imunosupresivních režimů je

proto velkou výzvou transplantační medicíny. V celé řadě klinických studií byly proto dávky CNI významně sníženy, anebo byly cyklosporin či tacrolimus z imunosupresivního režimu odstraněny a suprese imunitního systému byla zajištěna antimetabolity (nejčastěji mykofenolovou kyselinou) nebo inhibitory mTOR.

Největší z těchto studií (počtem pacientů i dobou sledování) je studie CONVERT. Jejím cílem bylo zhodnotit, jestli lze v pozdějším období po transplantaci ledviny převést nemocné z léčby CNI na sirolimus. Původní imunosupresivní trojkombinace obsahovala ještě azathioprin / MMF a steroidy. Šlo o prospektivní, randomizovanou, otevřenou studii, do které byli zařazeni nemocní 6–120 měsíců po transplantaci ledviny. Podmínkou zařazení byla glomerulární filtrace ≥ 20 ml/min (vypočtená dle Nankivelaova vzorce, eGF). Nemocní byli randomizováni do dvou větví. V první skupině (n = 555) bylo podávání CNI přerušeno a nahrazeno sirolimem, nemocní druhé – kontrolní skupiny (n = 275) pokračovali v původním imunosupresivním režimu obsahujícím CNI. Podle vstupní eGF byli nemocní rozděleni do dvou dalších podskupin: s nižší eGF (20–40 ml/min) nebo s vyšší eGF (> 40 ml/min). Věk nemocných mohl být v intervalu 13–65 let. U všech nemocných musela být provedena předrandomizační biopsie štěpu, která byla „odečtena“ v centrální laboratoři. První pacienti byli do sledování zařazeni již v únoru 2002 a nábor byl ukončen v březnu 2004. Celková doba sledování činila 24 měsíců.

Za primární hodnotící kritérium („end-point“) byla zvolena vypočtená glomerulární filtrace (eGF podle Nankivela), a to odděleně pro obě podskupiny. Hodnoceni byli jak všichni zařazení nemocní („intent-to-treat“ population, ITT), tak i nemocní, kteří zůstali na léčbě, do které byli na začátku studie zařazení („on treatment population“). Za klinicky významnou byla považována změna eGF $\pm 0,5$ ml/min v porovnání se vstupními hodnotami. Sekundárními hodnotícími kritérii byly incidence a závažnost biopsicky potvrzených akutních rejekcí, ztráty štěpů a úmrtí příjemce 12 měsíců po konverzi.

Převod z CNI na sirolimus byl zahájen jednorázovým podáním nárazové dávky sirolimu 12–20 mg 4–24 hodin po poslední dávce CNI. Druhý den „převodu“ dostali 4–8 mg sirolimu. Později byl sirolimus dávkován tak, aby se jeho koncentrace v plné krvi pohybovaly v rozmezí 8–20 ng/ml. Cílové koncentrace CNI činily pro cyklosporin 25–250 ng/ml a pro tacrolimus 4–10 ng/ml. Do studie bylo zařazeno celkem 830 nemocných ze 111 transplantačních center Asie, Evropy, Středního Východu, Severní a Jižní Ameriky.

Základní charakteristiky nemocných obou léčebných skupin (i podskupin s různou vstupní úrovní eGF) byly srovnatelné. Bazální biopsie štěpu byly získány v průměru 3,2 roky po transplantaci ledviny a vykazovaly velmi široké spektrum různých nálezů!

Do podskupiny nemocných s GF > 40 ml/min bylo zařazeno celkem 743 nemocných (89,5 %). Při analýze celé populace (ITT) nebyl u této skupiny ve 12. ani ve 24. měsíci zjištěn rozdíl v eGF. Průměrná eGF u sirolimové skupiny činila 59 ml/min, kdežto u kontrolní skupiny to bylo 57,7 ml/min. Statisticky významné rozdíly v eGF byly zjištěny při analýze nemocných, kteří zůstali na původní léčbě („on therapy“). Při analýze nebyl zjištěn rozdíl v incidenci akutních rejekcí, ztrátách štěpů ani úmrtí. Po konverzi významně stoupl v sirolimové skupině poměr U_{pr/cr}.

Při podrobnější analýze jednotlivých podskupin bylo zjištěno, že z konverze na sirolimus nejvíce profitovali nemocní se vstupní eGF > 40 ml/min bez proteinurie (vstupní hodnoty U_{pr/cr} < 0,11). Nutno poznamenat, že proteinurie byla v průměru významně vyšší v sirolimové skupině než ve skupině kontrolní (CNI) ve všech časových intervalech do 24 měsíců po transplantaci ledviny.

Významně vyšší podíl nemocných sirolimové skupiny, v porovnání se skupinou s CNI, přerušil léčbu (15,7 % vs. 9,5 %, p = 0,013). Výskyt potransplantačních malignit byl významně nižší u sirolimové skupiny než ve skupině s CNI. Systolický ani diastolický krevní tlak nebyl na konci sledování v porovnávaných skupinách statisticky významně rozdílný. Přežívání štěpů a přežívání nemocných se v obou porovnávaných větvích statisticky významně nelišilo.

■ KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

U nemocných po transplantaci ledviny jsme několik let po sobě svědky stagnace dlouhodobých výsledků. Za hlavní příčinu tohoto stavu je považována tzv. chronická nefropatie štěpu (CAN), způsobená nesourodým konglomerátem imunitních i neimunitních faktorů, které se progresivně kumulují. Představuje hlavní překážku zlepšení přežívání štěpu. Jednou z významných příčin, které k rozvoji CAN přispívají, je nefrotoxicita CNI. Proto bylo navrženo a v klinických studiích prověřeno několik imunosupresivních schémat, které buď obsahovaly nižší dávky CNI (minimalizace) nebo CNI neobsahovaly vůbec (eliminace CNI). Za nejvíce nadějnou se donedávna považovala náhrada CNI některým z inhibitorů mTOR.

Diskutovaná studie CONVERT je největší prospektivní randomizovanou klinickou studií, ve které byla u nemocných po transplantaci ledviny zhodnocena výměna cyklosporinu/tacrolimu za sirolimus. Autoři studie referují o 24měsíčních výsledcích prospektivního sledování nemocných, u nichž byly CNI zaměněny za sirolimus. Co tato studie skutečně říká o významu této výměny? Předně, při analýze všech randomizovaných nemocných (intent-to treat, ITT) nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v dosažené eGF u nemocných se vstupní hodnotou eGF > 40 ml/min. Hodnota eGF byla rozdílná jen tehdy, když byli do analýzy zahrnuti nemocní, kteří byli od začátku léčeni sirolimem (tzv. on therapy). Nebyly zjištěny rozdíly v incidenci akutních rejekcí, ztrátě štěpů ani úmrtí. Výskyt proteinurie se ve skupině léčené sirolimem zvýšil. Při dalších analýzách různých léčených podskupin byly zjištěny významné rozdíly u nemocných, kteří měli vstupní hodnoty GF > 40 ml/min a kteří byli téměř bez proteinurie. Je důležité připomenout, že větev se skupinou nemocných s eGF v rozmezí 20–40 ml/min musela být předčasně zastavena.

Studie CONVERT nepochybně přináší velmi důležité informace, má však i některé nedostatky. Snad největší slabinou je její uspořádání. Nemocní s různým stupněm chronického poškození štěpu (jak krátce po transplantaci, tak s předpokladem velmi těžké chronické změny dlouho po transplantaci) byli intervenováni stejným způsobem: náhradou CNI za sirolimus. Výsledky ovlivnil i vysoký počet participujících center (111), protože kromě zkušených lékařů se na studii podíleli i kolegové s minimálními zkušenostmi s léčbou sirolimem. Tyto faktory vedly k velké variabilitě výsledků. Proto není překvapením, že při analýze všech zařazených nemocných (ITT) nebyly u skupiny s bazální GF > 40 ml/min zjištěny významné rozdíly v renální funkci. Při analýze podskupiny nemocných, kteří zůstali na léčbě sirolimem, bylo zjištěno, že jejich eGF se statisticky významně zlepšila, nicméně zlepšení mělo spíše statistický než skutečně evidentní klinický význam.

Překvapením byla stabilizace eGF v kontrolní skupině nemocných, tj. těch, kteří pokračovali v léčbě CNI. Autoři vysvětlují tento fenomén pečlivější monitorací nemocných v rámci klinické studie než v běžné klinické praxi. Nutno podotknout, že obdobný fenomén popsal již Dudley ve své „creeping creatinine study“, na které participovala i některá česká centra. Jejím cílem bylo zjistit

změny kreatininémie u nemocných s progresivně se zhoršující funkcí štěpu po vysazení CsA a jeho náhradě mykofenolovou kyselinou (MMF). Renální funkce se zlepšila až u 26 % nemocných kontrolní větve, u nichž žádná změna imunosuprese provedena nebyla (Dudley, 2005).

Přes všechny kritické poznámky je nutno souhlasit se závěry autorů studie CONVERT, tj. že změna imunosuprese z CNI na sirolimus přináší největší užitek nemocným s bazální eGF > 40 ml/min, kteří jsou bez proteinurie. Tento „zisk“ sice není velký (vyjádřeno v ml/min eGF), nicméně i „pouhá stabilizace“ funkce štěpu je z klinického hlediska velmi důležitá. Zda se to projeví i zlepšením

přežívání štěpů, nelze z této studie ani odhadnout. V dalších studiích bude nutné nemocné v úvodu sledování lépe charakterizovat podle stupně histopatologického postižení a sledovat je déle než 24 měsíců. Zodpovězeny by měly být i některé otevřené otázky, například jaká je skutečná „bezpečná“ hranice proteinurie pro konverzi z CNI na inhibitory mTOR? Hodnota $U_{pr/cr}$ 0,11 totiž není pro většinu nemocných po transplantaci ledviny reálná.

Literatura

Dudley C, Pohanka E, Riad H, et al. Mycophenolate mofetil substitution for cyclosporine A in renal transplant recipients with chronic progressive allograft dysfunction: the „creeping kreatinine study“. Transplantation 2005;79:466–475.