

## Literatura

- Bargman JM. Peritoneal dialysis solutions and patient survival: does wishing make it so? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2684–2686.
- Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 3):12–15.
- Ha H, Yu MR, Choi HN, et al. Effects of conventional and new peritoneal dialysis solutions on human peritoneal mesothelial cell viability and proliferation. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 5):S10–18.
- Lee HY, Park HC, Seo BJ, et al. Superior patient survival for continuous ambulatory peritoneal dialysis patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (Balance). *Perit Dial Int* 2005;25:248–255.
- Locatelli F, La Milia V. Preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients: still a dream? *Kidney Int* 2008;73:143–145.
- McIntyre CW. Update on peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 2007;71:486–490.
- Szeto CC, Chow KM, Lam CW, et al. Clinical biocompatibility of a neutral peritoneal dialysis solution with minimal glucose-degradation products—a 1-year randomized control trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:552–559.
- Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al.; Euro Balance Trial Group. The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 2004;66:408–418.

## Tacrolimus s prodlouženým uvolňováním u nemocných po transplantaci ledviny

Silva Jr HT, Yang HC, Abouljound M, et al. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:595–608.

**T**ato studie III. fáze klinického zkoušení byla otevřená, prospektivní a randomizovaná a měla za cíl ověřit bezpečnost a účinnost tacrolimu s prodlouženým uvolňováním, tacrolimu anebo cyklosporinu A, které byly podávány spolu s MMF a kortikoidy po indukci s monoklonální protilátkou basiliximabem.

Studie se účastnilo celkem 638 nemocných z 60 transplantacních center v USA, Kanadě a v Brazílii. Studie začala v roce 2003 a byla ukončena v dubnu 2005, nemocní byli ve studii sledováni jeden rok. Mezi vstupní kritéria patřily jak transplantace od zemřelých, tak od žijících dárců, primární transplantace i retransplantace a podání studijní medikace během 48 hodin od transplantace. Mezi vylučovacími kritérii byli předchozí transplantace jiného orgánu než ledviny, dárce s nebijícím srdcem, ABO inkompatibilní transplantace, dárce starší 60 let a studená ischemie delší než 36 hodin. Úvodní dávky tacrolimu byly 0,15–0,20 mg/kg/den v jedné dávce (tacrolimus s prodlouženým uvolňováním – tacrolimus XL) nebo ve dvou (tacrolimus) dávkách. Cílové hodnoty tacrolimu byly 7–16 ng/ml po dobu prvních 90 dní a pak 5–15 ng/ml. Dávky cyklosporinu (Neoral) byly 4–5 mg/kg 2x denně a během prvních tří měsíců byly cílové hodnoty 125–400 ng/ml a následně 100–300 ng/ml. Basiliximab byl podán v dávce 20 mg intravenózně nultý a 3.–5. den. Kortikosteroidy byly podány nultý den v bolusové dávce (methylprednisolon 500–1 000 mg) a od prvního dne v perorální dávce s tím, že ve třetím měsíci byla dávka prednisonu 5–10 mg/den. MMF (Cellcept) byl podáván v běžném dávkování 2 × 1 g, u černochů byly dávky MMF 2 × 1,5 g. Hodnoty MMF nebyly ve studii měřeny. Všechny akutní rejekce byly ověřeny biopsií a byly léčeny methylprednisolonom po dobu tří až pěti dní. Antilymfocytární globuliny byly podávány v případě kortikorezistence nebo pro rejekce stupně II nebo III dle místní praxe. Primární cíl studie byl kompozitní a sestával z úmrtí nemocných, selhání štěpu, biopticky ověřené akutní rejekce nebo ztráty ze sledování. Sekundárními cíli byly přežití štěpu, přežití nemocných, výskyt akutních rejekcí a renální funkce.

Průměrné denní dávky tacrolimu byly podobné v obou skupinách (1. týden TAC 0,12 mg/kg, TAC-XL 0,14 mg/kg; 6. měsíc: TAC:

0,10 mg/kg, TAC-XL 0,11 mg/kg). Nevýznamně více nemocných léčených tacrolimem s prodlouženým uvolňováním mělo úložní koncentrace pod terapeutickým rozmezím v časném období po transplantaci ledviny. Odhad přežití pacientů a štěpů v prvním roce podle Kaplana a Meiera byl podobný ve všech třech skupinách (TAC-XL 98,6 %/96,7 %, TAC 95,7 %/92,9 % a CsA 97,6 %/95,7 %). Výskyt biopticky ověřené akutní rejekce byl v 6. měsíci a v prvním roce významně nižší u TAC v porovnání se skupinou léčenou CsA, rozdíly mezi skupinami léčenými TAC-XL a CsA nedosáhly statistické významnosti. Procentuálně mělo akutní rejekci do 12 měsíců 13,7 % nemocných léčených CsA, 10,3 % nemocných léčených TAC-XL a 7,5 % nemocných léčených TAC. Rozdíly mezi skupinami léčenými TAC a TAC-XL nebyly významné. Nebyly ani zjištěny žádné rozdíly v úložních koncentracích tacrolimu nebo tacrolimu-XL u nemocných, kteří měli nebo neměli akutní rejekci během prvních 30 dní. Renální funkce odhadnutá pomocí sérové koncentrace kreatininu a nebo GFR odhadnutá pomocí vzorců (Cockcroft-Gault, MDRD) byla významně lepší ve 12. měsíci u nemocných léčených TAC-XL než těch léčených CsA. Nově vzniklý diabetes mellitus se častěji vyskytl u nemocných léčených TAC než CsA. Je zajímavé, že rozdíly mezi TAC a TAC-XL ve výskytu potransplantačního diabetu nedosáhly statistické významnosti. Není překvapivé, že nemocní léčení CsA měli vyšší výskyt hyperlipidémie (cholesterolu a triglyceridů). Podobně významně více nemocných léčených TAC a TAC-XL mělo projevy neurotoxicity a gastrointestinálních komplikací než těch léčených CsA. Výskyt infekcí byl ve všech třech skupinách podobný.

Autoři této rozsáhlé studie tak uzavírají, že tacrolimus s prodlouženým uvolňováním není horším preparátem než cyklosporin, pokud je podáván s MMF a kortikoidy a je-li podána indukce basiliximabem. V porovnání s původní formou tacrolimu má při uvedeném léčebném režimu podobnou bezpečnost a účinnost. Vzhledem ke známým problémům spojených s nedostatečnou compliance pacientů užívající medikaci vícekrát denně je možno usuzovat, že nemocní užívající tacrolimus s prodlouženým uvolňováním budou více adherovat k léčebnému režimu, což se může projevit v dlouhodobých výsledcích.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

*Tacrolimus je považován za základní stavební kámen imunosuprese po orgánových transplantacích a je v klinické praxi dostupný déle než 10 let. Od konce minulého roku mají také transplantologové v České republice k dispozici preparát Advagraf – tacrolimus s prodlouženým uvolňováním. Jeho hlavní výhoda je jednodenní podávání, což – jak ukazují provedené studie zabývající se compliance – vede k lepší adherenci nemocných s léčebným režimem. Naše zkušenosti s původní formou tacrolimu jsou více než desetileté. Jenom někteří z nás ale měli možnost se v rámci klinického zkoušení seznámit s jeho modifikovanou formou s prodlouženým uvolňováním známou jako MR4. Dosud publikované studie řešily dvě možné klinické situace – použití Advagrafu de novo po transplantaci, anebo převody nemocných z původní formy tacrolimu na jeho formu modifikovanou.*

*První studie, která řešila převod nemocných léčených tacrolimem na léčbu tacrolimem s prodlouženým uvolňováním, byla provedena již v roce 2002 a v současnosti jsou k dispozici výsledky z dvouletého sledování. Nemocní byli léčeni první týden tacrolimem ve dvou denních dávkách a po sedmi dnech byli převedeni na léčbu tacrolimem s prodlouženým uvolňováním, který užívali nemocní jednou denně. Verze byla provedena 1 : 1 v celkové denní dávce (mg/mg). Farmakokinetické sledování ukázalo, že existuje silná korelace mezi úložními concen-*

tracemi  $C_{min}$  a mezi expozicí tacrolimu (plocha pod křivkou AUC). Dva roky po konverzi bylo přežití nemocných 100 % a přežití transplantovaných ledvin 98,5 % a výskyt biopsicky ověřené akutní rejekce byl 6%. Rejekce se u nemocných vyskytly při doporučených údolních koncentracích tacrolimu (5–12 ng/ml), jen jeden nemocný měl hodnotu tacrolimu 3 ng/ml dva dny před rejekcí. Bezpečnostní profil tacrolimu XL byl stejný jako dříve pozorovaný u tacrolimu užívaného dvakrát denně. Tato studie ukázala, že nemocní po transplantaci ledviny převedení z léčby tacrolimem dvakrát denně na tacrolimus s prodlouženým uvolňováním jedenkrát denně mohou být bezpečně sledováni podle stejných pravidel jako nemocní užíající původní formulaci léku (Alloway et al., 2007). Podobné studie byly provedeny i u nemocných po transplantaci jater.

Na základě výsledků těchto studií lze uzavřít, že léčba tacrolimem s prodlouženým uvolňováním (Advagraf) je bezpečnou alternativou k léčbě původní formou tacrolimu. Léčba tacrolimem s prodlouženým uvolňováním může být spojena se zvýšením adherence s léčebným režimem, což by se mohlo projevit v dlouhodobých výsledcích transplantací ledvin a jater. Jak při léčbě nemocných po transplantaci de-novo nebo u stabilních nemocných později po transplantaci je možno využít běžné denní dávkování a monitoraci léčby dle údolních koncentrací tacrolimu. Jak pro úvodní dávkování, tak v případě konverze je dávka Advagrafu v mg/den stejná jako Prografu v mg/den, který se podává rozděleně ve dvou dávkách. Je možno doporučit pečlivou monitoraci údolních koncentrací Advagrafu v průběhu prvního týdne po transplantaci de novo vzhledem k pozorovaným nevýznamně nižším údolním koncentracím.

Je možno usuzovat, že Advagraf pravděpodobně v blízké budoucnosti nahradí původní formu tacrolimu.

## Literatura

Alloway R, Steinberg S, Khalil K, et al. Two years postconversion from a Prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1648–1651.