

tracemi  $C_{min}$  a mezi expozicí tacrolimu (plocha pod křivkou AUC). Dva roky po konverzi bylo přežítí nemocných 100 % a přežítí transplantovaných ledvin 98,5 % a výskyt biopsicky ověřené akutní rejekce byl 6%. Rejekce se u nemocných vyskytly při doporučených údobních 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 užívající 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 údobních 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 údobních koncentrací Advagrafu v průběhu prvního týdne po transplantaci de novo vzhledem k pozorovaným nevýznamně nižším údobním 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.

## Bezpečná a účinná imunosuprese po transplantaci ledviny (studie ELITE-Symphony)

Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloze P, Halloran PF, for the ELITE-Symphony Study. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Eng J Med* 2007;357:2562–2575.

**I** když se krátkodobé výsledky transplantací ledvin zlepšily, v dlouhodobém sledování se ročně ztratí 3–5 % štěpů. S tím, jak se podařilo snížit výskyt akutních rejekcí, se do popředí zájmu dostaly nežádoucí účinky imunosupresivní medikace. Dlouhodobá léčba cyklosporinem A je spojena s rizikem nefrotoxicity, hypertenze a hyperlipidémie. I když je léčba tacrolimem oproti cyklosporinu spojena se snížením výskytu akutních rejekcí, vede rovněž k řadě nežádoucích účinků, např. nefrotoxicitě, neurotoxicitě a metabolickým poruchám. Sirolimus, pokud je podán bezprostředně po transplantaci, vede na rozdíl od cyklosporinu A a tacrolimu k prodlouženému hojení operačních ran, ale také ke zvýšenému výskytu lymfokél, k hyperlipidémii a trombocytopenii.

Cílem studie „The Efficacy Limiting Toxicity Elimination (ELITE)-Symphony“ bylo dosáhnout pomocí režimu založeného na mykofenolát mofetilu v kombinaci s výše uvedenými imunosupresivy adekvátní imunosuprese při dobré toleranci nemocnými. Studie byla multicentrická, randomizovaná, prospektivní a otevřená a byla připravena Ekbergem a Halloranem, kteří také zajistili její financování.

Do studie byli zařazeni nemocní ve věku mezi 18–75 lety, příjemci štěpů od žijících i zemřelých dárců. Hlavním vylučovacím kritériem byla potřeba indukce monoklonální nebo polyklonální protilátkou, titer PRA > 20 %, pozitivní cross-match a studená ischémie > 30 hodin. Nemocní byli náhodně rozděleni do čtyř skupin. První skupina byla léčena standardními dávkami cyklosporinu A (CsA), mykofenolát mofetilu (MMF) a kortikoidy. Druhá skupina s nízkými dávkami cyklosporinu A, MMF a steroidy měla navíc indukci s daclizumabem během prvních dvou měsíců po transplantaci. Další skupina byla léčena nízkými dávkami tacrolimu, MMF, kortikoidy a indukci daclizumabem, poslední skupina byla léčena nízkými dávkami sirolimu, MMF, steroidy a indukci daclizumabem. Všechny skupiny byly léčeny MMF v dávce 2 g/den. U skupiny s plnou dávkou CsA byly udržovány mezi 150–300 ng/ml během prvních třech měsíců a následně 100–200 ng/ml. Cílové hodnoty ve skupině s nízkodávkovaným CsA byly v rozmezí 50–100 ng/ml v průběhu celé studie. Koncentrace tacrolimu byla udržována v rozmezí 3–7 ng/ml, sirolimu 4–8 ng/ml.

Primárním sledovaným cílem studie byla funkce štěpu odhadnutá pomocí glomerulární filtrace dle Cockcroftovy a Gaultovy formule. Sekundárními parametry byly měřeny GF ve 12. měsíci, akutní rejekce, přežití štěpů a opožděný rozvoj funkce štěpu. Celkem bylo do studie zařazeno 1 645 nemocných z 83 center z 15 zemí, jimž byla transplantována ledvina v letech 2002–2004.

U 20 % nemocných ve skupině s nízkým dávkováním tacrolimu byla změněna medikace, při léčbě sirolimem to bylo u 48,9 %. Nejvyšší GF bylo po 12 měsících dosaženo ve skupině s tacrolimem v porovnání s ostatními skupinami. Výskyt akutních rejekcí ve skupině s tacrolimem byl poloviční než ve skupině se standardním i nízkým dávkováním cyklosporinu a třetinový než ve skupině se sirolimem. Výskyt akutních rejekcí během prvního roku byl 17 % u nemocných s tacrolimem, 29,5 % u nemocných s nízkodávkovaným CsA, 32,8 % ve skupině se standardním dávkováním CsA (tito nemocní nedostali indukci) a 43,5 % u nemocných léčených sirolimem. Přežití štěpů ve skupině s nízkými dávkami tacrolimu bylo významně vyšší než ve skupinách se standardní dávkou CsA a se sirolimem. Selhání léčby bylo hlášeno nejméně ve skupině s tacrolimem (12 %) a nejvíce u nemocných léčených sirolimem (35 %). Nejčastějším důvodem pro selhání léčby byla nutnost přerušení medikace na více než 14 dní nebo použití dalších imunosupresiv, nejčastěji při akutní rejekci. Opožděný rozvoj funkce štěpu byl zaznamenán nejčastěji ve skupině s nízkým dávkováním tacrolimu, nejméně ve skupině se sirolimem. Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 53,2 % nemocných léčených sirolimem, ve srovnání s ostatními skupinami (43–44,3 %). Diabetes mellitus po transplantaci nejčastěji vznikl u nemocných léčených tacrolimem. Nejvíce oportunních infekcí bylo zaznamenáno ve skupině léčené standardní dávkou cyklosporinu. Nejvíce úmrtí (13) bylo ve skupině léčených standardní dávkou cyklosporinu, dále zemřelo sedm nemocných léčených nízkodávkovaným cyklosporinem, 11 ve skupině s tacrolimem a 12 ve skupině se sirolimem.

Tato studie prokázala, že k nejlepšímu přežívání transplantovaných ledvin spojeného s nízkým výskytem akutních rejekcí a dobrou tolerancí vede imunosupresivní režim s indukci daclizumabem, mykofenolát mofetilem, steroidy a nízkým dávkováním tacrolimem.

#### ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Studie Ekberga a spol. představuje po dlouhé době studii iniciovanou investigátory a nikoli farmaceutickým průmyslem. Její výsledky jsou

v posledních dvou letech široce diskutovány na mezinárodních kongresech, ale byla publikována teprve nyní, v předposledním loňském čísle *New England Journal of Medicine*. Studie ELITE-Symphony je velkou prospektivní, multicentrickou a randomizovanou studií, která měla za cíl ověřit na velkém souboru nemocných zkušenosti z menších studií a z klinické praxe o výhodnosti použití nízkých dávek inhibitorů kalcineurinu a plných dávek mykofenolát mofetilu. V případě použití indukční imunosuprese bylo dosaženo akceptovatelného výskytu akutních rejekcí při minimu nežádoucích účinků. Přitom tacrolimus byl účinnější než cyklosporin A; to je ale pozorováno i v běžné klinické praxi při normálním dávkování obou preparátů. Jedním z hlavních poselství této studie je také potvrzení nevýhodnosti kombinace mykofenolát mofetilu a sirolimu bezprostředně po transplantaci. I když byla použita indukce monoklonální protilátkou proti receptoru pro interleukin-2, měli nemocní léčení touto kombinací vyšší výskyt akutních rejekcí, stejně jako nežádoucích účinků, které vedly ke změně léčebného režimu, a tak vlastně k selhání terapie. Toto pozorování není náhodné, je často potvrzeno i v klinické praxi a definitivně vyvrací názory Flechnera a spol. (2007). Ukazuje se tak, že kombinace MMF a sirolimu by v současné době neměla být po transplantaci ledviny používána minimálně po dobu tří měsíců (v tzv. akomodačním období). Role sirolimu spočívá spíše v pozdějších verzích u nemocných s prokazatelnou nefrotoxicitou inhibitorů kalcineurinu, nebo v případě výskytu tumorů. Na druhé straně MMF je možno považovat za univerzální preparát, který lze kombinovat jak s cyklosporinem, tak s tacrolimem. Výhody indukce monoklonálními protilátkami proti receptoru pro interleukin-2 spočívají ve sníženém výskytu a oddálení rejekcí. Jejich nežádoucí účinky jsou minimální a nemocní je dobře tolerují (Wiseman, 1999). Na druhou stranu nejsou vzhledem k ceně ve většině center paušálně používány jako další aditivní imunosupresivum.

Nižší dávkování tacrolimu při dávkách MMF 2 g/den se již používá u řady nemocných s projevy funkční nefrotoxicity po transplantaci ledviny. Otázku bezpečnosti a adekvátnosti vyšších dávek MMF může při pochybnostech zodpovědět změření expozice MMF pomocí zkrácené plochy pod křivkou, tak jako bylo komentováno v předchozích číslech *Postgraduální nefrologie*. Studie ELITE-Symphony se nepochybně dočká stovek citací v odborné literatuře. Již v době publikování abstrakt a jejich předběžných výsledků ovlivnila rozhodování mnoha transplantčních profesionálů.

#### **Literatura**

Flechner SM, Goldfarb D, Solez K, et al. Kidney transplantation with sirolimus and mycophenolate mofetil-based immunosuppression: 5-year results of a randomized prospective trial compared to calcineurin inhibitor drugs. *Transplantation* 2007;83: 883–892.

Wiseman LR, Faulds D. Daclizumab: a review of its use in the prevention of acute rejection in renal transplant recipients. *Drugs* 1999;58:1029–1042.