

Monitorace léčby mykofenolát mofetilem

Le Meur Y, Buchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, Etienne I, Westeel PF, de Ligny BH, Rostaining L, Therøet E, Szlag JC, Rerolle JP, Rousseaz A, Touchard G, Marquet P. Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. Am J Transplant 2007;7:2496–2503.

Léčba většinou současných imunosupresivních preparátů je řízena cílovými hladinami. Mykofenolát mofetil (MMF) je na

druhou stranu používán ve fixním dávkování 2 g/den. Přesto MMF má vlastnosti podobné ostatním preparátům – má vysokou interindividuální a intraindividuální variabilitu. Jeho expozice se při stejném dávkování liší mezi pacienty až desetinásobně. Při dlouhodobém používání se po 3–6 měsících u některých nemocných zvýší jeho biologická dostupnost o 50–100 %. Farmakokinetika MMF je velmi komplexní a je ovlivněna řadou faktorů. Patří mezi ně funkce ledvin a jater, plazmatické koncentrace albuminu, současné užívání ostatních imunosupresiv. Současné podávání cyklosporinu vede například ke snížení koncentrace mykofenolové kyseliny (MPA). Recentně existují studie ukazující na výhody podávání nízkých dávek inhibitorů kalcineurinu nebo sirolimu s fixními dávkami MMF. Existuje tak riziko, že při fixním podávání MMF může dojít k nechtěnému snížení jeho koncentrací a ke snížení úrovně imunosuprese. Studie, které byly provedeny po registraci MMF, prokázaly, že jeho vyšší expozice (měřená plochou pod křivkou AUC) je spojena s rizikem vzniku nežádoucích účinků léku stejně tak, jako jeho nižší expozice je zase spojena s rizikem akutní rejekce. Některá centra uplatňují podávání MMF řízené pomocí AUC mezi 30–60 mg · h/l. Přestože je monitorace AUC technicky obtížná, existuje metoda s věrohodným odhadem AUC kyseliny mykofenolové, která využívá pouze tři měření jejich koncentrací.

Tato studie ukazuje výsledky multicentrické studie APOMYGRE (Adaptation de Posologie du MMF en Greffe Rendle), která porovnála fixní dávkování se skupinou sledující koncentrace. Studie byla otevřená a multicentrická a zúčastnilo se jí 137 nemocných, kteří byli randomizováni k léčbě MMF dle fixního dávkování nebo dle jeho koncentrací. Spolu s MMF byli nemocní léčeni indukci basiliximabem a metylprednisolonem. Udržovací imunosuprese sestávala z cyklosporinu A a steroidů, které byly postupně redukovány a posléze vysazeny. Léčba cyklosporinem A byla řízena jeho koncentracemi po dvou hodinách po dávce (C2). V obou skupinách byla léčba zahájena dávkou 2 × 1 g. Koncentrace MPA byly měřeny metodou HPLC 7. a 14. den a dále 1., 3., 6. a 12. měsíc. Plocha pod křivkou byla počítána na podkladě koncentrací MPA odebraných 20 minut po podání a dále po jedné a třech hodinách. Cílové hodnoty AUC MPA byly 40 mg · h/l. Minimální dávka MMF byla podle tohoto monitorování 2 × 250 mg, nejvyšší dávky pak byly 2 × 2 g.

Autoři zjistili, že v prvním měsíci užívali nemocní léčení podle AUC MPA v 82 % větší dávku než 2 g/den, ve třetím měsíci to bylo 51 % nemocných. V šestém měsíci užívalo v této skupině 48 % nemocných dávky nižší než 2 g/den. Sedmý den, kdy bylo poprvé provedeno měření AUC MPA, dosáhlo cílových hodnot minimum nemocných. Od 14. dne pak byla expozice MPA významně vyšší u nemocných léčených podle AUC než s fixním dávkování. Po prvním měsíci pak mělo 5–21 % nemocných AUC MPA vyšší než doporučená 60 mg · h/l. Biopticky ověřená akutní rejekce se vyskytla jen pěti (7,7 %) nemocných ve skupině léčené podle AUC MPA, kdežto u 16 (24,6 %) nemocných léčených fixním dávkování MMF ($p < 0,01$). Akutní rejekce II. stupně se vyskytla u dvou nemocných ve skupině léčené podle AUC MPA, kdežto u sedmi léčených fixními dávkami MMF. Během prvního roku byl kumulativní výskyt akutních rejekcí významně nižší ve skupině léčené podle AUC MPA. Žádná rejekce do třetího měsíce po transplantaci se nevyskytla u nemocných, kteří měli AUC MPA > 45 mg · h/l. Po třetím měsíci to však již neplatilo. Úmrtí nemocných, selhání štěpu nebo vysazení MMF bylo v obou

větvích studie podobné. Kortikosteroidy se podařilo úspěšně vysadit u 83 % nemocných. Výskyt nežádoucích účinků byl v obou skupinách podobný. Nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu CMV nebo bakteriálních infekcí. Ve skupině léčené podle AUC MPA bylo více herpetických infekcí. Nebyly ani pozorovány rozdíly v koncentracích hemoglobinu, počtu leukocytů nebo v proteinurii. Na konci studie autoři pozorovali trend k lepší renální funkci (odhadnuté pomocí sérové koncentrace kreatininu a clearance kreatininu).

Tato studie ukázala, že léčba MMF pomocí měření plochy pod křivkou umožňuje rychlejší dosažení terapeutických koncentrací kyseliny mykofenolové, což vede ke snížení výskytu akutních rejekcí při imunosupresi s vysazením kortikoidů a s nižším dávkování cyklosporinu A.

■ KOMENTÁŘ Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Mykofenolát mofetil je prodrug mykofenolové kyseliny, která je aktivním imunosupresivem. MMF má natolik komplexní farmakokinetiku, že často během prvních několika měsíců po transplantaci je expozice MPA nižší než v delším období po transplantaci. Tyto nižší koncentrace mohou být způsobeny renální dysfunkcí nebo úrečií vedoucí ke snížené vazbě mykofenolové kyseliny k albuminu a její snadnější eliminaci. MMF je typickým příkladem léků, které mají být podávány podle monitorování terapeutických koncentrací. Vzhledem k obecně nízkému výskytu akutních rejekcí po transplantaci ledviny je otázkou, zda je možno ještě více snížit výskyt akutních rejekcí a přitom nezavést nemocné riziku vzniku nežádoucích účinků spojených se zvýšenou imunosupresí. Dobrou korelaci ke vzniku akutních rejekcí představuje 12hodinová plocha pod křivkou mykofenolové kyseliny (AUC MPA), ale bohužel nikoli pouhé změření údočních hladin (C0) tak, jako je tomu u tacrolimu nebo cyklosporinu A. Minimální AUC MPA má být větší než 30 mg · h/l u nemocných léčených cyklosporinem, MMF a steroidy. Předchozí studie nebyly randomizované (Kiberd et al., 2004). Vyše uvedená studie Le Meura popisuje výsledky randomizované a prospektivní studie, kdy monitorace pomocí AUC MPA vedla k významnému snížení výskytu akutních rejekcí. Na druhou stranu ale došlo ke zvýšení výskytu herpetických infekcí. Nebylo tak zjevné dosaženo původního cíle monitorování – snížení výskytu rejekcí bez nežádoucích účinků. Je velmi zajímavou otázkou, zda by ke zlepšení výsledků došlo při daleko jednodušším zvýšení dávek MMF. Rovněž by bylo zajímavé zjistit, jaké by byly výsledky, byl místo cyklosporinu A použit tacrolimus, který se recentně používá u většiny nemocných v USA i v Evropě. Je tedy nyní čas na monitorování léčby MMF? Na jednoduchou otázku bohužel asi neexistuje jednoduchá odpověď. Je jenom jasné, že monitoraci léčby MMF je možno uplatnit jen v některých centrech, která budou mít dost kapacit uskutečnit náročná měření, jejichž výsledky budou interpretovat lékaři dobře znalí této problematiky. Je možno usoudit na podobnost s měřením koncentrací C2 cyklosporinu. Toto měření je velmi náročné na přesnost, a proto je uplatňováno jenom u některých nemocných nebo v menších centrech. Měření plochy pod křivkou mykofenolové kyseliny se tak sotva stane rutinní metodou používanou ve většině center. Za zmínku ale stojí úvaha o vyšším dávkování mykofenolát mofetilu v prvním měsíci po transplantaci ledviny.

Literatura

Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, et al. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004;4: 1079–1083.