

Potransplantační diabetes mellitus – srovnání cyklosporinu A a tacrolimu

Vincenti F, Friman S, Schuermann E, Rostaing L, Nenesen T, Campistol JM, et al., on behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral® C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. Am J Transplant 2007;7:1506–1514.

Nově vzniklý diabetes mellitus po transplantaci (NODAT) nebo zvýšená glykémie nalačno představují riziko vzniku kardio-vaskulárních komplikací, ischemické choroby dolních končetin, selhání štěpu i úmrtí nemocných. Problémem většiny studií u nemocných po transplantaci ledviny sledujících nový výskyt diabetu je jeho definice. Výskyt diabetu po transplantaci je podceňován, protože naprostá většina dosud provedených studií nepoužívala recentně akceptované doporučení American Diabetes Association (ADA) nebo WHO.

Známé rizikové faktory pro vznik diabetu po transplantaci ledviny představují vyšší věk, obezita, černošské nebo hispánské etnikum, rodinná zátěž, hepatitida C, cytomegalovirus, léčba steroidy anebo typ kalcineurinového inhibitoru. Zatímco steroidy zvyšují inzulinovou rezistenci, tacrolimus snižuje i produkci inzulínu. Dlouho je známo, že tacrolimus je spojen s vyšším výskytem NODAT. Dosud ale nebyla provedena žádná prospektivní randomizovaná studie, která by porovnávala imunosupresiva s primárním cílem popsát výskyt NODAT.

Studie DIRECT měla právě tento cíl. Primárním kombinovaným cílem byl vznik NODAT a poruchy glykémie nalačno. Dalšími cíli byly výskyt biopsicky ověřené akutní rejekce, ztráty štěpu nebo úmrtí nemocných.

Studie DIRECT trvala půl roku, byla otevřená, randomizovaná a multicentrická a týkala se nemocných s první nebo druhou transplantací ledviny, kteří byli randomizováni 1 : 1 k léčbě mikro-emulzí cyklosporinu A (Sandimmun Neoral) nebo tacrolimu (Prograf). Důvodem nezařazení do studie byly kombinované transplantace, transplantace ledviny od dárců s nebijícím srdcem anebo s hepatitidami.

Cyklosporin A byl nasazen během prvního dne v dávce 10 mg/kg/den s cílem dosáhnout hodnoty 1 600 ng/ml (1 400–1 800 ng/ml) během prvního měsíce, 1 400 ng/ml během 2.–3. měsíce a 1 000 ng/ml mezi 4. a 6. měsícem. Tacrolimus byl nasazen v úvodní dávce 0,2 mg/kg během prvního potransplantačního dne s cílovými údočnými hodnotami 10–15 ng/ml během prvních tří měsíců a 5–10 ng/ml mezi 4. a 6. měsícem. Úvodní steroid představoval methylprednisolon 500 mg podaný i.v. s následnou redukcí p.o. podávaného prednisonu z dávek 100–200 mg podaného první den na 5–10 mg/den od třetího měsíce. Všichni nemocní byli léčeni mykofenolát mofetilem nebo

mykofenolátem sodným – podle místní praxe s tím, že první dávka byla podána rovněž první den. Imunosupresivní schéma spočívalo rovněž v indukci monoklonální protilátkou anti-IL2R (anti-CD25 – basiliximab, v dávce 20 mg), která byla podána při operaci a pak čtvrtý den.

Celkem bylo randomizováno 690 nemocných. Všechny rejekce byly biopsicky ověřené a klasifikované podle Banffské klasifikace. Statistická analýza byla provedena na celém souboru nemocných, kteří obdrželi alespoň jednu dávku imunosupresiv (*intent to treat*).

Nově vzniklý diabetes nebo vyšší glykémie nalačno se vyskytly během prvních šesti měsíců u 73 z 281 nemocných léčených cyklosporinem (26 %) a u 96 z 286 nemocných léčených tacrolimem (33,6 %); tento rozdíl byl hraničně signifikantní ($p = 0,046$). Oproti tacrolimu bylo mezi nemocnými léčenými cyklosporinem významně méně těch, kteří vyžadovali hypoglykemickou léčbu ($p = 0,005$). Jenom jeden nemocný léčený cyklosporinem vyžadoval kombinovanou léčbu inzulinem a perorálními antidiabetiky, kdežto ve skupině s tacrolimem bylo takto léčených diabetiků deset. Kumulativní dávka steroidů byla ve skupinách s cyklosporinem a tacrolimem stejná. Nicméně ti nemocní, kteří byli léčeni cyklosporinem A a vyvinuli diabetes, měli signifikantně vyšší kumulativní dávku steroidů oproti nemocným léčeným cyklosporinem, kteří diabetes nevyvinuli. Ve skupině s tacrolimem ale tento rozdíl nebyl zachycen. Sekrece inzulinu byla v obou léčebných skupinách snížena.

Biopsicky ověřené akutní rejekce, ztráty štěpu nebo úmrtí nemocných byly pozorovány v prvních šesti měsících u 43 nemocných léčených cyklosporinem a u 34 nemocných léčených tacrolimem ($p = 0,2$).

Glomerulární filtrace se nelišila mezi skupinami. Ve skupině léčené tacrolimem byla 65,9 ml/min a ve skupině léčené cyklosporinem byla 63,6 ml/min. Hodnoty sérového kreatininu byly nižší u nemocných léčených tacrolimem (133 vs. 139 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,005$). Koncentrace celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridů byly v šestém měsíci vyšší u nemocných léčených cyklosporinem než tacrolimem. Léčbu ukončilo 21 % nemocných ze skupiny léčené cyklosporinem a byla u nich použita jiná imunosuprese, ve skupině s tacrolimem to bylo 11 %.

Studie DIRECT tak prokázala, že nemocní léčení tacrolimem mají oproti cyklosporinu vyšší výskyt nově vzniklého diabetu či vyšší glykémii nalačno během prvního půl roku po transplantaci.

■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Ondřej Viklický, CSc.

Nově vzniklý diabetes mellitus představuje významnou komplikaci, se kterou se často setkává nefrolog pečující o nemocné s transplantovanou ledvinou. I když z klinických pozorování a retrospektivních studií bylo jasné, že tacrolimus je spojen s touto komplikací zřetelně častěji než cyklosporin, nebyla dosud provedena přímá srovnávací studie. Nyní tedy důkaz máme. Tato studie má ale svá zřetelná úskalí, na která bych chtěl čtenáře Postgraduální nefrologie upozornit.

Úvodní imunosuprese byla významně posílena o monoklonální protilátku proti receptoru pro IL-2 a rovněž o vysoké dávky kortikoidů, které nejsou jinak běžné a ve většině center se při čtyřkombinaci imunosupresiv nepoužívají. Proto také výskyt rejekcí byl v obou skupinách velmi nízký (léčených rejekcí bylo 14,9 % u cyklosporinu a 11 % u tacrolimu). Není tak vůbec jisté, zda by byl při nízkém (dnes běžném) dávkování kortikoidů nebo při absenci basiliximabu, výskyt rejekcí podobný v obou skupinách.

Neopřekvapuje, že nemocní léčení cyklosporinem měli v šestém měsíci vyšší koncentrace lipidů v krvi; to je dlouhodobě známý fakt. Studie

neukazuje, kolik nemocných bylo pro hyperlipidémií léčeno a jak narostly náklady spojené s léčbou ostatních metabolických komplikací. Podobně známý je fakt, že nemocní léčení cyklosporinem mají o něco horší renální funkce než ti léčení tacrolimem.

Závažný, ale nekomentovaný údaj ve studii, je počet nemocných, kteří museli z nějakých důvodů přerušit léčbu cyklosporinem. Není jasné, proč se to stalo, ale je možné, že to bylo z důvodů rejekcí nebo nežádoucích účinků. Studie totiž zkoumala tzv. intent to treat populaci. Tedy každý, kdo alespoň jednou dostal cyklosporin, patřil vždy do skupiny s cyklosporinem, i když mohl být pro rejekci převeden na tacrolimus.

Tato studie prokázala fakt, že tacrolimus spolu s kortikoidy zvyšuje významně riziko nově vzniklého diabetu nebo alespoň patologické hodnoty glykémie nalačno. Hodnoty tacrolimu byly udržovány relativně vyšší až do třetího měsíce. V klinické praxi se totiž při vzestupu glykemií dávky snižují a hodnoty se udržují po prvním měsíci v rozmezí 5–10 ng/ml. V této studii museli autoři dodržet protokol a udržovat koncentrace v rozmezí 10–15 ng/ml i při vzniklé poruše metabolisme glukózy až do třetího měsíce po transplantaci ledviny.

Výhodou této studie byly použité definice diabetu. Pro definici NODAT byla použita definice Americké diabetologické společnosti (2003) nebo WHO. Dosud byly ve studiích používány některé obskurtní definice diabetu, jako léčba inzulinem po více než 30 potransplantačních dní, takže výskyt diabetu po transplantaci ledviny byl hrubě zkršlován a podceňován. Dnes již víme, že jde o významný problém, se kterým se každodenně vypořádáváme. Populace příjemců transplantací ledvin stárne, stejně tak se zvyšuje i jejich BMI. Je tak jisté, že nově vzniklého diabetu po transplantaci ledviny bude v budoucnu přibývat. Patogeneze této komplikace spočívá ve zvýšení inzulinové rezistence způsobené steroidy a snížení sekrece inzulinu spojené s léčbou tacrolimem (van Duijnhoven et al., 2003). Na základě poznatků z této studie i na základě poznatků z kliniky lze usuzovat, že cyklosporin A je i nadále vhodným imunosupresivem pro nemocné s malým imunologickým rizikem, kteří mají vyšší riziko vzniku diabetu po transplantaci. Naopak tacrolimus je zřejmě vhodnější pro nemocné s vyšším imunologickým rizikem nebo u nemocných se závažnou hyperlipidémií či hypertenzí. Každopádně oba dva kalcineurinové inhibitory patří i nadále k základním pilířům imunosuprese po transplantaci ledviny.

Literatura:

American Diabetes Association. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:51–20.

Van Duijnhoven EM, Bolte JM, Christians MH, van Hoof JP. Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant diabetes mellitus. Minerva Urol Nephrol 2003;55:33–42.

Je léčba lupusové nefritidy mykofenolátem ve srovnání s pulsním cyklofosfamidem efektivní z hlediska kvality života a nákladů na léčbu?

Wilson ECF, Jayne DRW, Delow E, et al. The cost-effectiveness of mycophenolate mofetil as firstline therapy in active lupus nephritis. Rheumatology 2007, e-pub ahead of print.

Lupusová nefritida se během života vyvine až u 60 % pacientů. Se systémovým lupus erythematoses a ohrožuje nemocné komplikacemi nefrotického syndromu a ztrátou renální funkce s potřebou dialýzy a transplantace. Aktivní proliferativní lupusová nefritida (typ III a IV) se dnes obvykle léčí kombinací vysokých dávek kortikosteroidů a pulsního cyklofosfamidu, v poslední době