

Dávkování mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA) na základě koncentrací stanovených dvě hodiny po jeho podání (C2) u stabilních nemocných po transplantaci ledviny

Einecke G, Mai I, Fritzsche I, Slowinski T, Waiser J, Neimayer H-H, Budde K. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 215-222.

V současnosti není pochyb o tom, že pro zlepšení dlouhodobých výsledků transplantací ledvin je klíčová správně vedená imunosuprese kalcineurinovými inhibitory (CNI). Nejčastěji používaným imunosupresivním režimem je trojkombinace obsahující kromě CNI i mykofenolát mofetil a kortikoidy. Přestože se cyklosporin A podává již déle než 20 let, jeho optimální dávkování je stále předmětem živých diskusí. V poslední době bylo publikováno několik prací prokazujících, že dávkování založené na vyšetření koncentrace před podáním další dávky (C0) není příliš přesné, protože tyto koncentrace jenom velmi volně korelují s jeho celkovou expozicí (vyjádřenou plochou pod křivkou plazmatických koncentrací – AUC). Z četných farmakokinetických studií vyplynulo, že s AUC lépe korelují koncentrace stanovené dvě hodiny (C2) po podání mikroemulze cyklosporinu (ME-CsA). Nečetné doklady o zlepšení klinických výsledků při tomto způsobu monitorování pocházejí ze souborů nemocných sledovaných v prvních měsících po transplantaci ledviny. Jen velmi málo prací se zabývá významem tohoto způsobu monitorování u nemocných v delším odstupu po chirurgickém výkonu (déle než 12 měsíců od transplantace ledviny).

G. Einecke z Berlína ve své práci analyzuje klinické výsledky u 127 nemocných, kteří byli v průměru 85 měsíců po transplantaci ledviny. Všichni byli léčeni imunosupresivní trojkombinací cyklosporinu, mykofenolát mofetil a kortikoidy. Pro pochopení výsledků práce je nutno zdůraznit, že dávky ME-CsA byly určovány na základě C0 (cílové koncentrace 90–120 ng/ml, vyšetřeno specifickou monoklonální protilátkou, CEDIA, Microgenics Corp. Remont, CA). Pro účely studie byly u všech příjemců stanoveny i koncentrace cyklosporinu dvě hodiny po podání ME-CsA (C2), ale imunosuprese se neřídila získanými hodnotami. Dosažené klinické výsledky byly velmi dobré. V průběhu 14měsíčního sledování byly zaznamenány pouze dvě epizody akutní rejekce a jenom tři štěpy selhaly z důvo-

du chronické nefropatie (chronickou rejekcí). Přežívání štěpů činilo ve sledovaném období 97,5 %. Žádný nemocný nezemřel, takže přežívání nemocných bylo 100 % (nešlo o jednorocní přežívání štěpů). Průměrné hodnoty kreatininu v séru jen mírně stouply (ze 149 na 167 $\mu\text{mol/l}$). U 21 nemocných (17 %) byly zjištěny známky nefrotoxicity, které byly u devíti příjemců potvrzeny biopsicky. Porovnání průměrných koncentrací C0 a C2 mezi nemocnými s biopsicky potvrzenou rejekcí nebo suspektní nefrotoxitou a infekcí nepřineslo žádný statisticky významný rozdíl, protože četnost uvedených klinických příhod byla relativně nízká. Průměrné koncentrace C0 činily 105 ± 34 ng/ml. Průměrné C2 koncentrace dosahovaly 564 ± 186 ng/ml (104 až 1 106 ng/ml). I když naměřené C2 byly nižší než cílové koncentrace doporučené pro příslušné časové potransplantační období (Levy, 2001), u nemocných nebyly zaznamenány významné klinické obtíže. Průměrné dávky cyklosporinu činily $2,5 \pm 0,8$ mg/kg/den. Při hodnocení intra-individuální variability absorpce ME-CsA (poměr C2 a příslušné dávky ME-CsA, poměrem C0/C2) u podskupiny 30 nemocných byly (vždy na podkladě měření v deseti časových bodech) vypočteny plochy pod křivkami plazmatických koncentrací CsA a současně i korelace mezi AUC a koncentracemi v jednotlivých časových bodech. Vrcholové koncentrace dosahovaly 769 ± 197 ng/ml a bylo jich dosaženo v průměru za 1,2 hodiny po podání ME-CsA. Průměrná plocha pod křivkou plazmatických koncentrací CsA činila $3\,405 \pm 537$ ng/h/ml. Významné korelace byly prokázány nejen mezi AUC a C2, ale i mezi AUC a C0, resp. C3. Minimální koncentrace C0 nejlépe korelovaly s úplnou křivkou AUC ($r = 0,41$), kdežto hladiny C2 nejlépe korelovaly se zkrácenou křivkou AUC₀₋₄, která je odrazem absorpční fáze.

Autoři v závěru konstatují, že u nemocných s delším odstupem od transplantace (déle než 3 měsíce) jsou C0 koncentrace 100 ng/ml a C2 koncentrace v rozmezí 500 až 600 ng/ml velmi dobře tolerované a zajišťují bezpečnou profylaxi akutních rejekčních epizod. Koncentrace C2 mohou být navíc dobrým vodítkem pro odhalení nadměrné expozice CsA, která obvykle ústí v nefrotoxické poškození štěpu, a mohou tak přispět ke zlepšení dlouhodobého přežívání štěpů. Dolní bezpečnou hranici C2 koncentrací autoři stanovit nemohli, protože ze snížených průměrných hodnot C2 nebylo možno identifikovat nemocné se zvýšeným rizikem rejekcí.

KOMENTÁŘ MUDr. Štefan Vítko, CSc.

Optimální využití imunosupresivních vlastností cyklosporinu A je značně limitováno jeho značně úzkým terapeutickým „oknem“; proto se jeho dávkování řídí koncentracemi v plné krvi. Původně bylo monitorování ME-CsA založeno na vyšetření minimálních kon-

centrací, tj. ze vzorku krve odebraného ráno před podáním další dávky (tzv. C₀). Později bylo prokázáno, že C₀ nejsou dobrým měřítkem jeho celkové expozice, protože jen velmi volně koreluje s klinickými výsledky. Farmakokinetické studie potvrdily, že lepší korelace mezi klinickými výsledky poskytuje vyšetření celkové expozice vyjádřené plochou pod křivkou (AUC₀₋₁₂). Protože tento způsob monitorování nelze v klinické praxi běžně použít, byl hledán jeden časový bod, který by s AUC co nejlépe koreloval. Takovým bodem je odběr provedený dvě hodiny po podání; koncentrace v tomto bodě (C₂) se příliš neliší od maximálních koncentrací (C_{max}). Na základě farmakokinetických studií byly navrženy doporučené cílové koncentrace v závislosti na době od transplantace ledviny (suppl. Transplantation). Problém spočívá v tom, že naprostá většina prací o C₂ monitorování byla provedena v prvních měsících po transplantaci a údaje z pozdějších období jsou nečetné.

Diskutovaná studie je jednou z prvních evropských prací, která se zabývá monitorováním C₂ v pozdější fázi po transplantaci ledviny. Její výsledky jsou však limitovány. Autoři předně nemohli odpovědět na otázku, zda je z klinického hlediska výhodnější monitorování C₂ než C₀, protože studie neobsahovala kontrolní skupinu nemocných léčených na základě C₀.

Nakolik jsou výsledky diskutované práce konzistentní s výsledky srovnatelných studií? V norské studii, která byla zveřejněna v říjnovém čísle Transplantation a která zahrnovala více než 1 000 nemocných po transplantaci ledviny, byl cyklosporin rovněž dávkován na základě C₀ (cílové rozmezí 75–125 ng/ml) a u nemocných byly jednorázově vyšetřeny koncentrace C₂. Průměrné dávky cyklosporinu činily $2,8 \pm 1,1$ mg/kg/den a průměrné C₀ koncentrace dosáhly 112 ± 31 ng/ml, tj. byly jenom o málo vyšší než v komentované studii. Průměrné C₂ koncentrace byly 697 ± 211 ng/ml, tj. asi o 100 ng/ml vyšší než v komentované práci, přičemž cca 30 % nemocných mělo koncentrace vyšší než 800 ng/ml a 15 % nemocných mělo koncentrace nižší než 500 ng/ml.

Cole z Toronto General Hospital převedl 175 nemocných léčených cyklosporinem dávkovaným na základě koncentrací C₀ (cílové koncentrace nebyly uvedeny) na dávkování na základě koncentrací C₂, přičemž u naprosté většiny nemocných byla transplantace provedena před více než 12 měsíci. Téměř polovina nemocných měla při C₂ kontrolách vyšší než doporučené koncentrace. Po redukci dávek téměř u poloviny z nich (42 % v rozmezí a 48 % méně než 10 %) kreatininémie klesla (ze 153 μ mol/l na 132 μ mol/l) (Cole, 2003). Autoři nezjistili významnou korelaci mezi koncentracemi C₀ a C₂ ($r = 0,14$; $p < 0,05$). Studie nemohla prokázat to nejdůležitější, tj. jaký byl dlouhodobý vliv dávkování na podkladě C₂ koncentrací, protože nemocní byli sledováni pouze 15 měsíců. Dávky cyklosporinu v celé skupině byly na začátku $3,5 \pm 1,4$ mg/kg/den, po jejich úpravě na základě C₂ cílových koncentrací se snížily na 2,8 mg/kg/den

(v podskupině, která podstoupila redukci až 4,5 mg/kg/den). Závěrem autoři konstatují, že optimální expozice (AUC) ani koncentrace C₂ při dlouhodobé léčbě cyklosporinem nebyly sice doposud spolehlivě stanoveny, zdá se však, že mohou být nižší než 800 ng/ml.

V tomto kontextu je ojedinelá práce Citteria (2003), který sledoval 79 nemocných po transplantaci ledviny 55 měsíců. Zjistil, že nemocní bez histologických známek chronické nefropatie štěpu měli vyšší expozici CsA (AUC 5 700 vs. 4 000 ng/h/ml) i vyšší koncentrace C₂ (1 000 ng/ml vs. 640 ng/ml), přičemž C₀ koncentrace nebyly u těchto skupin rozdílné (181 vs. 187 ng/ml). Interpretaci jeho výsledků ztěžuje skutečnost, že nemocní v této studii nebyli léčeni imunosupresivní trojkombinací, ale jen kombinací ME-CsA a kortikoidů, takže cílové koncentrace CsA byly vyšší než při trojkombinační léčbě.

Co z diskutované studie, která je jednou z prvních evropských prací na toto téma, vyplývá? Předně, průměrné koncentrace C₂ 500–600 ng/ml byly nižší, než hodnoty doporučované americkými autory, vyšší koncentrace byly spojeny s nefrotoxicitou. Jaké jsou důsledky nižší expozice ME-CsA, ze studie nevyplývá, nicméně z jiných prací lze předpokládat, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem chronické nefropatie štěpu.

Z uvedeného přehledu lze konstatovat, že farmakokinetické studie dokazují přednost monitorování C₂ koncentrací cyklosporinu v časném období po transplantaci ledviny. Z praktických důvodů však nebyl tento postup doposud plně akceptován (nebyla publikována žádná studie, ve které by byl nemocným cyklosporin podáván na základě C₂ koncentrací dlouhodobě od transplantace ledviny). Zatím však chybí exaktní důkaz o tom, že u nemocných přináší dávkování cyklosporinu na podkladě C₂ koncentrací lepší klinické výsledky než při monitorování C₀. Takový průkaz může poskytnout pouze prospektivní randomizovaná klinická studie, ve které budou porovnány skupiny nemocných léčených na základě koncentrací C₀ a C₂.

Literatura:

- Citterio F, Scata MC, Pozzeto G, Nanni G, Castagneto M. Long-term predictive value of cyclosporine microemulsion C₂ level for chronic renal allograft dysfunction. *Transpl Proc* 2003;35:2894-2898.
- Cole E, Maham N, Cardella C, Catran D, Fenton S, Hamel J, O'Grady C, Smith R. Clinical benefits of Neoral C₂ monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75:2086-2090.
- International Neoral Renal Transplantation Study Group. Cyclosporine microemulsion (Neoral) absorption profilig and sparse-sample predictors during first 3 months after renal transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:148-156.
- Levy GA. C₂ monitoring strategy for optimising cyclosporin immunosuppression f???? the Neoral formulation. *BioDrugs* 2001;15:279-290.
- Midtvedt K, Fuachland P, Bergan S, Hoiegggen A, Allan S, Svarstad E, Bergerem H, Eriksen BO, Pfeffer PF, Dalen I, Leivestad T. C₂ monitoring in maintenance renal transplant recipients: is it worthwhile? *Transplantation* 2003;76:1236-1238.
- Sitland T, Kiberg B, Lawen J, et al. Conversion of long-term, Neoral treated kidney transplant recipients from C₀ to C₂ cyclosporine using Neoral immunosuppression: six month follow-up. *Am J Transplant* 2002;2(Suppl 3):232.