

## Nihil Novi sub Sole- Rewizyta po pięciu latach: Myfortic® vs CellCept®

Mieczysław LAO<sup>1</sup>

Teresa BĄCZKOWSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii  
Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA  
w Warszawie  
Kierownik: Prof. dr hab.n.med. Marek Durlik

<sup>2</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik

### Słowa kluczowe:

- mykofenolan mofetylu
- MMF
- mykofenolan sodu
- EC-MPS
- leczenie immunosupresyjne
- przeszczepienie narządów mięszszowych
- monitorowanie MPA

### Key words:

- mycophenolate mofetil
- MMF
- mycophenolate sodium
- EC-MPS
- immunosuppressive therapy
- solid organ transplantation
- MPA monitoring

Przed pięciu laty przeanalizowaliśmy skuteczność i toksyczność EC-MPS vs MMF. Od tego czasu zgromadzono nowe dane na temat klinicznego stosowania mykofenolanów u biorców przeszczepów narządowych. Opinie wybitnych transplantologów pozostają podzielone: niektórzy z nich wyrażają pogląd, że oba leki są podobnie skuteczne i mają ten sam profil działań niepożądanych (7,17,25). Inni są przekonani o wyższości EC-MPSu nad MMFem (32,38). Wyniki opracowane na podstawie 5507 leczonych EC-MPS oraz 43401 leczonych MMF zostały podsumowane następująco: nie stwierdzono różnic w przeżyciu pacjentów i przeszczepów, wczesnej lub przewlekłej niewydolności przeszczepów, zgonach z czynnym przeszczepem, cukrzycy de novo po przeszczepieniu. Jedyńa stwierdzoną różnicą tj. o 1,9% częstszym występowaniem epizodów ostrego odrzucania przeszczepów u biorców leczonych MMF. Ta różnica wg autorów jako wynikająca z olbrzymiej liczby pacjentów może nie mieć klinicznego znaczenia. Nowe dane nie potwierdzają niekorzystnego wpływu PPI na ekspozycję na MPA lub toksyczność u pacjentów leczonych MMF. Wyniki oparte na terapeutycznym monitorowaniu leczenia MMF są lepsze niż podczas jego rutynowego stosowania. Nie opracowano dotychczas metody terapeutycznego monitorowania MPA podczas leczenia EC-MPS. W jednym z artykułów zawarto sugestię, że tylko 25% pacjentów leczonych EC-MPS w pierwszym miesiącu po transplantacji ma odpowiednią terapeutycznie ekspozycję na MPA (41). Podsumowując nie ma dowodów na przewagę EC-MPS nad MMF. Brak możliwości monitorowania terapeutycznego jest znaczną wadą EC-MPS.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 116-123)

## Nihil Novi sub Sole - Revisit after 5 years: Myfortic® vs CellCept®

Five years ago we have analyzed the effectiveness and toxicity of EC-MPS versus MMF. Since that time new data have been accumulated on clinical use of mycophenolates in organ transplant recipients. The opinions of eminent transplant scientists are split, some of them are convinced that EC-MPS is superior to MMF(32,38), the others are of opinion that both drugs have similar effectiveness and profile of toxicity in renal and heart transplantation (25,17,7). Large retrospective data based on 5507 EC-MPS and 43401 MMF treated renal transplant recipients are summarized as follows: there was no difference in patients and graft survivals, early or chronic graft failure, death with functioning graft, new onset diabetes. Only difference found was 1.9% ( $p < 0.05$ ) higher acute rejection rate in MMF than in EC-MPS treated patients. This difference according to authors as resulting from large number of patients may not be clinically meaningful. The new data did not confirm the influence of PPI on MPA exposure nor higher toxicity in MMF treated patient. The results based on MPA pharmacokinetic monitoring during MMF therapy are superior to treatment based on clinical routine protocols. There is so far no LSS method of MPA monitoring in EC-MPS treated patients. One paper suggests that 25% of patients MPA exposition during standard EC-MPS therapy does not reach therapeutic level during postoperative month (41). Summary: there is no proof of superiority of EC-MPS over MMF. The lack of TDM is a major shortage in its use.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 116-123)

### Wprowadzenie

Upłynęło już 5 lat od opracowanego przez nas przeglądu badań oceniających ewentualne zalety mykofenolanu sodu zawartym w ochronnej kapsułce dojelitowej

uniemożliwiającej jego uwalnianie w kwaśnym środowisku żołądka (Myfortic®, EC-MPS) co miało minimalizować jego toksyczny wpływ na przewód pokarmowy w porównaniu do mykofenolanu mofetylu (Cell-

### Adres do korespondencji:

Teresa Bączkowska  
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, WUM  
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa  
tel. 22 502 12 32; tel. kom. 507 12 13 98  
e-mail: teresa.baczkowska@wum.edu.pl

Cept®, MMF). Po starannej wówczas analizie doszliśmy do wniosku, że EC-MPS (nowy, czyli stary lek w nowym opakowaniu) nie jest przełomem w porównaniu do MMF. Również podobną opinię sformułował wówczas *Salvadori* [33].

W pierwszej części zwrócimy uwagę na jego publikacje. *M. Salvadori* i in. analizuje dane z czterech oddzielnych badań (w tym jednego własnego), z których wybrał pacjentów leczonych EC-MPS do porównania jego wartości terapeutycznej w porównaniu do MMF [32]. Jego uprzednia bardzo cenna i szczegółowa analiza na ten sam temat oparta w znacznej części na obecnie analizowanym materiale kończyła się komentarzem Eksperta: Zostało udowodnione, że EC-MPS zarówno w przeszczepieniu nerek de novo jak i u chorych, którym zamieniono MMF na EC-MPS wykazał podobną skuteczność. Udokumentowano także podobny profil bezpieczeństwa [33 - wolne tłumaczenie *M. Lao*].

W obecnej analizie oparł się na swoich wynikach oraz między innymi cytowanych uprzednio [33]. Do porównania EC-MPS vs MMF wybrał z własnego badania wyniki tylko grupy EC-MPS wykluczając z omówienia grupę MMF. Materiał uzupełnił wynikami trzech badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo EC-MPS bez grupy porównawczej [23]. Pominięcie własnych wyników uzyskanych w leczeniu MMF wzbudziło nasze zainteresowanie. Okazało się, że w jego badaniu różnice w wynikach EC-MPS vs MMF po 12 miesiącach leczenia wyglądały następująco: EC-MPS: niepowodzenia łącznie tj. ostre odrzucenia + utrata przeszczepu + zgony wyniosły 26,3% w tym BPAR (epizody odrzucenia potwierdzone biopsyjnie) 22,5% zaś MMF niepowodzenia 26,2%, BPAR 24,3% co autor wówczas uznał za wynik równorzędny. Z drugiej publikacji omawiającej 3 badania nierandomizowane wynika, że z 456 biorców przeszczepów nerek otrzymujących EC-MPS u 118 (25,8%) wystąpiły niepowodzenia w tym BPAR w 22,1% [23]. *Salvadori* niestety nie wspomina, że objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego u leczonych EC-MPS wystąpiły u 354 (77,6%), w tym łagodne i mierne u 323 (70,8%) zaś ciężkie u 31 (6%). Ta liczba jest dwukrotnie wyższa niż stwierdzana w innym badaniu z użyciem pełnych dawek MMF (6,10). Do porównania wybrał z dwu innych badań (*Certican* vs MMF) leczonych MMF [24,44].

Nie sposób, więc nie zauważyć szczególnego doboru wybranych do analizy grup łączących odpowiednio EC-MPS 1289 zaś MMF 602 chorych.

Grupy te były z dwóch kontynentów, wyniki pochodzą z czterech starannie wybranych oddzielnych publikacji obejmujących 7 badań (EC-MPS grupy autora oraz *Legendre* - podsumowujące 3 badania, zakwalifikowane przez *Salvadoriego* jako jedno, MMF 2 badania: *Vitko* oraz *Lorber* [24,44].

W analizie jednoczynnikowej stwierdził zniżej częstsze ostre odrzucenia przeszczepów potwierdzone biopsyjnie (BPAR), częstsze utraty przeszczepów, zgony oraz policzone łącznie niepowodzenia, zarówno po 6 jak i 12 miesiącach po transplantacji. Podaje, że te różnice zostały potwierdzone

w analizie wieloczynnikowej (*odds Risk* - OR). Szkoda, że obliczenia OR dotyczą wyłącznie wyników nie zaś czynników na nie wpływających.

Mimo, że analiza została oparta na 7 badaniach, badane populacje wydają się być niezwykle homogenne. Poza liczebnością specjalnie dobranych grup oraz stosowaniem indukcji pacjenci niczym się nie różnili, mimo, że badania wykonano w USA i Europie. Indukcje stosowano w 65% (EC-MPS) vs 9% (MMF). Autor przyznaje, że indukcja zmniejszała liczbę epizodów BPAR, ale EC-MPS miał niezależny od niej wpływ. Niestety nie podaje wskaźników ryzyka wynikających z różnic demograficznych ani łącznego OR, co jest przyjętym obecnie obyczajem. Wg wyliczeń *Salvadoriego* OR wystąpienia BPAR, utraty przeszczepu, zgonu oraz łącznie policzonych niepowodzeń, był w grupie MMF statystycznie znamienne wyższy niż w EC-MPS zarówno po 6 jak i 12 miesiącach. O powikłaniach infekcyjnych mówi, że były podobne. Nic nie mówi o powikłaniach pokarmowych. Interesujące byłoby poznanie wpływu indukcji przeciwciałami po uwzględnieniu OR dla EC-MPS vs MMF: czy OR był wyższy dla indukcji czy dla EC-MPS.

Podsumowując, w analizie wieloczynnikowej na podstawie wyselekcjonowanych badań, odsetek niepowodzeń w ogóle, epizodów odrzucenia w tym potwierdzonych biopsyjnie, utraty przeszczepów w grupie EC-MPS były niższe niż w grupie MMF.

Publikacja *H. Solingera* oparta jest na analizie 1709 chorych z jednego ośrodka, wybranych zgodnie z przyjętymi standardami, (do których nie mamy zastrzeżeń) w tym 1111 leczonych MMF i 598 EC-MPS. Różnice między badanymi populacjami wg nas były jednak na tyle duże, że mogły mieć wpływ na wyniki analizy [38]. Po pierwsze, mediana czasu spostrzeżenia wyniosła dla MMF 4 lata zaś dla EC-MPS 1,1 roku. Z liczb tych wynika jasno, że 50% chorych otrzymało przeszczep odpowiednio MMF przed 4 laty zaś EC-MPS przed rokiem. Analizowani ponadto pochodzili z dwóch różnych okresów: na leczonych powyżej 4 lat (powyżej mediany) należy patrzeć jak grupę historyczną. Po drugie, pacjenci leczeni EC-MPS od pierwszego dnia poprzez wszystkie okresy obliczeniowe otrzymywali znacznie wyższe dawki MPA (po przeliczeniu) niż otrzymujący MMF ( $p=0,0001$ ). Nie podaje czy w redukowaniu dawek tych leków uwzględniano wyniki monitorowania farmakokinetycznego MPA czy też operowały się wyłącznie na intuicji lekarza i ew. wystąpieniu działań niepożądanych. Ponadto, alemtuzumab, uznawany przez *Solingera* jako skuteczniejsza indukcja, w grupie EC-MPS był stosowany u 53,3% zaś w MMF u 34,5% chorych, odwrotnie niż basiliximab odpowiednio MMF 48,8%, EC-MPS 34,8%. Obliczony wskaźnik ryzyka -HR (Hazard Ratio) dla MMF w stosunku do EC-MPS wyniósł 1,440 ( $p=0,0017$ ), również dla BPAR był wysoki 1,462 ( $p=0,0057$ ). Inne czynniki wpływające na wyniki to opóźniona czynność przeszczepu, BMI, status serologiczny CMV D+/B+. Zmniejszyły je płeć męska, cyklosporyna, takrolimus, żywy dawca. Nie zmieniały ryzyka rodzaj leku w indukcji (mimo różnic w częstości stosowania alemtuzumabu i basiliximabu), kolejne przeszczepy, nerka+ trzustka, rasa, cukrzyca.

tuzumabu i basiliximabu), kolejne przeszczepy, nerka+ trzustka, rasa, cukrzyca.

Najważniejsza wydaje się być częstość obniżania dawek MMF skutkująca redukcją immunosupresji. Autorzy szeroko dyskutują wpływ redukcji dawek MMF na losy pacjenta i przeszczepu. Zgodnie z zaleceniami, początkowa dawka MMF powinna być wyższa w celu zapewnienia właściwej ekspozycji MPA. Redukcja dawki Cellceptu nie może więc być traktowana w kategoriach niepowodzenia. Ponadto, nasuwają się oczywiste pytania: czy wszystkie obniżki dawek MMF były racjonalnie umotywowane. Czy redukcje dawek MMF były na stałe czy następnie je podwyższano, czy rekomensowano je podwyższeniem dawek CNI? Przed wprowadzeniem leczenia EC-MPS był już ogólnie znany wpływ zmian dawkowania lub odstawiania leczenia MMF (z 16 podanych przez niego pozycji piśmiennictwa 8 dotyczy ryzyka zmiany dawkowania MMF głównie z powodu powikłań pokarmowych). Niestety poza pozycją w danych demograficznych o obciążających rokowanie powikłaniach pokarmowych stwierdzanych przed przeszczepieniem u znacznego odsetka biorców: MMF 36,6%, EC-MPS 47,2% nie podaje informacji na temat ewolucji tego zjawiska. Bardziej agresywna immunosupresja w grupie EC-MPS (wyższe dawki MPA i częstsze stosowanie alemtuzumabu) w porównaniu do leczonych MMF nie wpłynęła na czas przeżycia przeszczepów ani na ich czynność. Częstość epizodów odrzucenia, również potwierdzonych biopsyjnie, pomimo indukcji przeciwciałami była w grupie MMF zastanawiająco wysoka 30,2% vs 21,9% w grupie EC-MPS. Porównanie obejmowało okres dwóch lat po przeszczepieniu. W grupie MMF wszyscy chorzy przeżyli lub mieli szansę je przeżyć, więc obliczenia oparte są na danych rzeczywistych (*vide* mediana). W grupie EC-MPS pełne dane pozwoliły na obliczenia po 6 i 12 miesiącach, a w drugim roku były to liczby estymowane. Do wyliczenia odsetka epizodów ostrego odrzucenia czy konieczności obniżania dawek MMF w drugim roku po transplantacji użyto metody *Kaplana-Meiera*. Oczywiście można ją zastosować, ale zwykle tabela lub rycina zawierają liczby obserwowanych pacjentów w odpowiednich odstępach czasu, na podstawie których te przewidywania sformułowano.

Mimo wyraźnie niższych dawek MPA w grupie MMF wystąpiły nieco częstsze powikłania infekcyjne. Zjawisko to autor tłumaczy prawdopodobnie wyższą immunosupresją (czym spowodowaną?). Dziwnie, że wyższa immunosupresja działała dwukierunkowo: jednocześnie była przyczyną wyższej liczby zakażeń oraz wyższej liczby epizodów odrzucenia. W rzeczywistości grupa EC-MPS była leczona wyższymi dawkami MPA i częściej stosowano u nich alemtuzumab. Zaskakujące, że w tych badaniach rodzaj leku użytego do indukcji nie wpływał na ryzyko niepowodzeń.

Obliczone w ten sposób wartości gorsze dla MMF tj. większa liczba epizodów ostrego odrzucenia, częstsze obniżanie dawek MMF, częstsze odstawianie leku, częstsze stosowanie leków przeciwbiegunkowych oraz zakażenia grzybicze zaś wyraźnie lepsze dla grupy EC-MPS wynikały naszym

zdaniem z porównywania populacji nieporównywalnych. Najciekawsza jest jednak sugestia, że częstsze zakażenia grzybicze były spowodowane nadmierną immunosupresją pomimo obniżania dawek MMF. Wydaje nam się kuriozalne sugerowanie większej częstości zakażeń kryptokokowych wpływowi MMF w stosunku do ECMP5 (12 vs 1 przypadek). Po pierwsze czas leczenia MMF chorych wynosił 4 krotnie dłużej (mediana 4 vs 1,1) niż w grupie ECMP5, która ponadto była prawie dwukrotnie mniejsza. Po uwzględnieniu różnicy w czasie spostrzeżenia i liczebności grup wypadaloby w grupie MMF średnio 1,5 zakażenia rocznie. Nawet tak wielka różnica w częstości zakażeń kryptokokowych dałaby się więc racjonalnie wytłumaczyć.

Podsumowując, Solinger pozostaje wierny swoim poglądom [39]. Materiał do udowodnienia tej tezy starannie dobiera i oblicza. Być może byłoby bardziej obiektywne, gdyby porównanie dotyczyło grupy 555 chorych leczonych MMF z pierwszej połowy mediany tj. krócej niż 4 lata i grupy leczonej EC-MPS leczonej krócej niż 2 lata. Chorzy spostrzegani powyżej 4 lat są w stosunku do EC-MPS grupą historyczną. Ciekawe byłoby również porównanie między grupami leczonymi MMF poniżej i powyżej wartości mediany. Zdumiewające jest ponadto nieporuszenie częstości powikłań pokarmowych a zwłaszcza biegunek (poza częstszym stosowaniem leków p-biegunkowych w grupie MMF).

Inna retrospektywna analiza omawia roczne wyniki uzyskane w wieloośrodkowym badaniu porównującym EC-MPS i MMF odpowiednio 53 i 59 biorców nerek od żywych dawców podczas takiego samego protokołu immunosupresji: cyklosporyna + sterydy, bez indukcji przeciwciałami [25]. Poza większym odsetkiem mężczyzn niż kobiet w obu grupach, badani nie różnili się wiekiem ani dawcy ani biorcy, doбором HLA, przyczynami niewydolności nerek. Jedyną różnicą między badanymi było stosowanie EC-MPS lub MMF (tabela I).

W tej optymalnej grupie chorych leczonych MMF lub EC-MPS stwierdzono prawie identyczną skuteczność i profil działań niepożądanych obu leków.

Podobne wyniki uzyskano w porównawczym równoległym rocznym badaniu skuteczności EC-MPS vs MMF w transplantacji *de novo* serca [17]. Badanie było pojedynczo-zaślepienie, wieloośrodkowe i obejmowało 154 biorców przeszczepów serca w tym EC-MPS (n=78) zaś MMF (n=76) osób. Wszyscy otrzymywali cyklosporynę oraz sterydy. Indukcje przeciwciałami otrzymało 60,1% w grupie EC-MPS i 65,8% w grupie MMF. Dawki obu leków wyniosły odpowiednio EC-MPS 2x/d 1080mg, MMF 2x/d. 1500mg. W bardzo szczegółowej analizie nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w niepowodzeniu leczenia, liczbie wykonanych biopsji, leczonych epizodów odrzucania w tym ciężkich (> 3a) leczonych przeciwciałami. Nikt nie stracił przeszczepu. W grupie EC-MPS zmarło 4 zaś w grupie MMF 7 chorych. Działania niepożądane wystąpiły u 100% chorych w grupie EC-MPS i 98,7% w grupie MMF. Lista wymienionych działań niepożądanych liczy 19 pozycji. Aby zakończyć porównanie leków o prawie identycz-

Tabela I

Wyniki stosowania EC-MPS lub MMF w immunosupresji po transplantacji nerek pobranych od żywych dawców.

Results of use EC-MPS or MMF in renal transplant recipients of receiving kidney grafts from living donors.

	EC-MPS (n = 53)	MMF (n = 59)
Przeżycie biorców (%)	91,6	91,3
Przeżycie przeszczepów (%)	86,6	91,3
Częstość epizodów odrzucania (%)	20,7	20,3
W tym leczenie przeciwciałami	3 pt-ów	2 pt-ów
Powikłania pokarmowe: (%)	18,9	20,3
Biegunki/reflux	0	3 pt-ów
Zakażenia banalne (minor) (%)	88,7	77,4
- zagrażające życiu	7,5	8,5
- CMV	5 pt-ów	6 pt-ów

Tabela II

Wyniki stosowania EC-MPS lub MMF w przeszczepianiu nerek z zastosowaniem immunosupresji z szybką eliminacją sterydów.

Results of use EC-MPS or MMF in steroid avoidance protocol immunosuppression in renal transplanted recipients.

WYNIKI	EC-MPS; n=78	MMF; n=75
Dawki leków: wyjściowo	1440 mg	2000 mg
Po 1 roku	911 ± 49 mg	1193 ± 60 mg
Przeżycie biorców %	99	100
Przeżycie przeszczepów %	96	96
BPAP %	9	7
Leczone ATG	1 pt	4 pt-ów
Infekcje %:	11	10
- wiremia CMV	1 pt	0
- toksyczność pokarmowa %	32	36
- Biegunki %	23	24

nej skuteczności wymienimy za autorami, że powikłania żołądkowo jelitowe (podają ich definicje np. biegunka to > 4 luźnych stolców co najmniej przez 2 dni) wystąpiły nieco częściej w grupie EC-MPS vs MMF odpowiednio 69,2 vs 61,8%. Różnica nie była istotna. Powikłania wymagały odstawienia EC-MPS u 2 chorych zaś u żadnego z grupy MMF. Na podstawie rocznego okresu spostrzegania autorzy konkludują:

EC-MPS i MMF wykazały się porównywalną skutecznością, bezpieczeństwem, tolerowaniem przez chorych w czasie pierwszego roku po transplantacji serca.

Z szeregu publikacji omówimy kolejną bardzo staranną metodologicznie [7]. Wnioski oparto na podstawie jednoośrodkowych, otwartych, randomizowanych badań wartości terapeutycznej obu leków w przeszczepianiu nerek. Grupy EC-MPS oraz MMF liczyły po 75 osób. Wszyscy byli leczeni niskimi dawkami takrolimusu i tylko przez 7 dni sterydami. Wszyscy chorzy otrzymali tak samo agresywną indukcję przeciwciałami: tymoglobulinę śródoperacyjnie oraz w dniach 3 i 5 w dawkach 1mg/kg m.c., a ponadto dwie dawki daklizumabu: pierwszą śródoperacyjnie a drugą po 14 dniach, zredukowane dawki takrolimusu (0,1 mg/kg) oraz sterydy tylko przez 7 dni: 3 dni i.v. i 4 dni w malejących dawkach doustnie. Nie było różnic w żadnej z 15 analizowanych zmiennych demograficznych dotyczących zarówno biorców jak i dawców, doborze immunologicznym, czasach niedokrwienia, opóźnionej czy pierwotnym brakiem czynności przeszczepu.

Nie wszystkim chorym udało się odsta-

wić prednizolon: po roku otrzymywało go 19% w grupie MMF i 10% EC-MPS. Wyniki były równie znakomite w obu grupach

Poziomy TAC i MPA (trough) były regularnie monitorowane. Wyniki badania przedstawiono w tabeli II.

Przegląd nowych badań zakończymy bardzo staranną retrospektywną porównawczą analizą wyników transplantacji nerek u biorców leczonych EC-MPS lub MMF opartą na bardzo dużej bazie danych [14]. Spośród analizowanych czynników mogących wpłynąć na wynik któregoś z badanych leków a zastosowanych w grupie z wyższym ryzykiem niepowodzeń np. na niekorzyść EC-MPS wymieniają wskaźniki ryzyka (OR) dla wszystkich tych czynników. Spośród 39 wpływ mogło mieć 13: (tabela II).

Wyniki analizy uwzględniającej wymienione i nie wymienione okoliczności: nie stwierdzono różnicy w rozwoju cukrzycy *de novo*, cukrzycy insulino zależnej, niewydolności przeszczepu, niewydolności przeszczepu po wykluczeniu zgonów, zgonów z czynnym przeszczepem, przewlekłej niewydolności przeszczepu. Jedyną statystycznie istotną różnicą było częstsze potwierdzone biopsyjnie odrzucanie przeszczepu (BPAP) w grupie MMF. Różnica wynosiła 1,9% (13,6 vs 11,7%) co autorzy kwitują stwierdzeniem: Różnica ta była statystycznie znamienne ze względu na olbrzymie liczby osób poddanych analizie (EC-MPS 5057i MMF 4340), ale w warunkach klinicznych może nie mieć znaczenia (may not be clinically meaningful). Granicą istotności dla tej liczby pacjentów jest 2%.

Podsumowując tę część przeglądu pi-

śmiennictwa podkreślamy, że w badaniach starannie zaplanowanych, stosujących możliwość ujednoczone grupy badanych i monitorowaną immunosupresję poza różnicą tylko jednego czynnika EC-MPS lub MMF nie udaje się wykazać wyższości któregoś z nich. Podobnie wyniki oparte na dużym rejestrze potwierdzają taką samą wartość terapeutyczną MMF i EC-MPS.

Moglibyśmy na tym zakończyć ten przegląd ale zwrócimy jeszcze uwagę na problemy biegunek, monitorowania terapeutycznego poziomu leków oraz stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI).

Jest rzeczą oczywistą, że dolegliwości pokarmowe niezależnie od przyczyny czy lokalizacji, zwłaszcza biegunki obniżają jakość życia. Również wiadomo, że kwas mykofenolowy (MPA) ma toksyczne działania na śluzówkę przewodu pokarmowego ze względu na swoje żrące działanie. Mykofenolan sodu (MPS) znany od lat 50-ciu został z tego powodu zdyskwalifikowany jako lek nie nadający się do stosowania doustnego [szczegóły vide 20]. Mykofenolan sodu jako słaby kwas, przy pH w żołądku poniżej 4,5 po rozpuszczeniu się szybko dysocjuje i w reakcji MPANa + HCl powstaje NaCl oraz wolny MPA działający drażniaco na nabłonek żołądka. Czołowym osiągnięciem była synteza estru mofetylowego MPA (MMF) rozpuszczalnego w wodzie w pH < 4,5 a więc w warunkach prawidłowej czynności wydzielniczej HCl w żołądku [34]. MMF nie dysocjuje lecz jest w zależności od pH deatryfikowany przez komórki śluzówki żołądka na MPA i część mofetylową, która jest metabolizowana, zaś MPA połączony z albuminami w surowicy jest natychmiast transportowany do wątroby gdzie przechodzi dalsze znane przemiany: do glukuronidu MPA (MPAG) oraz w niewielkim odsetku do jego acylowej pochodnej acyloglukuronidu MPA - AcMPAG [1,36]. Hamujący wpływ na aktywność IMPDH wywierają tylko wolny MPA (fMPA) i AcMPAG [40]. AcMPAG wywołuje toksyczny wpływ na układ leukocytarny, MPAG jest biologicznie obojętny [37]. W surowicy nie stwierdzano obecności ani MMF ani reszty mofetylowej.

Synteza estru mofetylowego MPA wyeliminowała potencjalnie jego toksyczny wpływ na śluzówkę żołądka. Otoczenie MPS ochronną powłoką oporną na działanie kwasu solnego w żołądku pozwoliło na jego przejście do jelit gdzie jest wchłaniany w całości. W poprzedniej publikacji opisaliśmy szczegółowo jego wpływ na jelito u zwierząt doświadczalnych. Nie ma dowodów doświadczalnych na mniej toksyczny wpływ na jelita EC-MPS niż MMF [6]. Uwalniany w jelicie w dużych ilościach MPA na pewno nie jest farmakologicznie obojętny zwłaszcza w dużych stężeniach. Wynika jasno, że po doustnym podaniu w postaci mykofenolanu sodu (MPS) i recyrkulacji wątrobowo-jelitowej jest znacznie więcej MPA w jelicie (zwłaszcza w przeliczeniu na powierzchnię wchłaniania) niż po podaniu MMF kiedy to wolny MPA powstaje wyłącznie w wyniku przemiany enzymatycznej MPAG przez bakterie. Warto wspomnieć, że CsA znacznie zmniejsza recyrkulację MPA więc prawie go nie ma w jelicie u chorych nią leczonych. Skąd zatem może pochodzić jego działanie biegunkorodne? Miejsce a może centralne?

Tabela III

Znamiennie wyższe ryzyko niepowodzeń w grupie EC-MPS vs MMF.  
Significantly higher risk of treatment failure in EC-MPS group vs MMF.

Znaczące Wskaźniki Ryzyka	OR
Wiek biorcy > 18 lat	4,37
Cukrzyca biorcy	1,8
Transplantacja wyprzedzająca	1,87
Dawca z wywiadem cukrzycowym	1,26
Nadciśnienie u dawcy	1,12
Śmierć sercowa dawcy	1,14
Krótszy czas ciepłego niedokrwienia WIT	Wzrost OR o 0,95 za każde 5 min
Większa liczba niezgodności HLA	Wzrost o 1,12 za każdą niezgodność
Wyższe miano PRA	Każdy % wzrost o 1,002
Dłuższy pobyt w szpitalu	1,05 za każdy dzień
Indukcja przeciwciałami	1,10
Stosowanie sirolimusu	2,36
Nie stosowanie cyklosporyny	0,776
Wszystkie inne wartości	P< 0,050
SUMARYCZNY WSKAŹNIK OR DLA EC-MPS > MMF	1,167

1. Ładunek jelitowy MPA podczas stosowania EC-MPS jest wyższy niż w MMF pochodzi bowiem z dwóch źródeł: uwalniania MPS z kapsulek i rozpuszczania w środowisku alkalicznym a ponadto MPAG wydzielany z żółcią dzięki działaniu bakterii jelitowych jest przekształcany w MPA i AcMPAG, który jest również biologicznie aktywny. MPA pochodzący z MMF wchłania się tylko w żołądku a do światła jelita dostaje się wyłącznie z żółcią w postaci glukuronidu-MPAG, który w świetle jelita podlega przemianom opisanym powyżej

2. Krzywa stężenia MPA w surowicy po podaniu EC-MPS ma kształt nieregularny ale w sumie wyższe jego średnie stężenie w surowicy wywołuje większe zahamowanie średniej aktywności IMPDH [30]. Jeśli przyjmujemy jak chcą niektórzy zwolennicy, że działanie immunosupresyjne EC-MPS jest wyższe to dlaczego odwrotnie niż podczas stosowania MMF - toksyczne ma być niższe.

3. Pescovitz podając CellCept 2 x 1000 mg dożylnie + doustnie placebo lub dożylnie placebo + doustnie CellCept 2 x 1000 mg 55 biorcom nerki przez 5 dni wykazał, że częstość działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego jest analogiczna przy stosowaniu MMF zarówno doustnie jak dożylnie. Różnice w częstości poszczególnych objawów były nieznamienne [29]. Badanie to nie wyklucza toksycznego działania MPA na przewód pokarmowy. Świadczy jedynie o możliwej toksyczności MPA niezależnie od drogi podania.

4. O wątpliwym toksycznym działaniu AcMPAG na przewód pokarmowy świadczy jego stężenie w krwi podczas stosowania MMF + cyklosporyna lub MMF + takrolimus. Mimo, że stężenia AcMPAG były wyższe podczas stosowania z CsA to biegunki występowały rzadziej niż podczas stosowania MMF+ takrolimus kiedy to stwierdzano niższe stężenie AcMPAG [41].

Zwolennicy wyższości EC-MPS przy zbieraniu opinii pacjentów stosują odpowiednie kwestionariusze w których zwykle zaburzenia pokarmowe rejestrowane są bez próby określenia ich przyczyn: zakaźnych, dietetycznych, spowodowanych uprzednimi chorobami, wreszcie polekowych. W początkowym okresie stosowania CellCeptu® uważnie poszukiwano objawów niepożądanych i dopytywano o nie pacjentów zwłaszcza, że są one niezwykle sumiennie podane w materiałach informacyjnych i w ulotkach dla chorych oraz dokładnie powtórzone w materiałach dotyczących Myforticu® / vide Farmindex/. Z biegiem lat oduczono się nerwowych reakcji i pochopnego zmniejszania dawek a tym bardziej odstawiania MMF. Wprowadzenie EC-MPS to już nowa era po doświadczeniach w stosowaniu mykofenolanów. Historyczne porównania, niedostatecznie zdefiniowane kryteria biegunek oraz przekonywanie i przekonanie o wyższości EC-MPS są w części odpowiedzialne za wnioski płynące z jego stosowania.

Bardzo interesujące badania wykonał Langone [19]. Spośród 397 chorych z zaburzeniami gastroenterologicznymi wyjściowo otrzymujących MMF + CNI + steroidy w randomizowanej podwójnie ślepej próbie, u 199 MMF zamieniono na ECMPS (dodając MMF- placebo), w drugiej grupie 197 utrzymo MMF (dodając EC-MPS - placebo) (tabela IV). Szczegółowe analizy wyników zarówno *intent to treat* - ITT jak *per protocol* - PP wykazały tylko różnice liczbowe, nieistotne statystycznie. Nie stwierdzono różnic demograficznych pomiędzy badanymi. Badanie EC-MPS ukończyło 186 i MMF 185 osób, z czego z powodu działań niepożądanych ubyło odpowiednio 13 i 12 osób.

Autorzy do porównań używają skali GSRS (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale*) przywiązującej wartości liczbowe do każdego objawu. Pacjenci przed randomizacją mieli podobne wskaźniki GSRS 2,6 ±

Tabela IV

Różnice pomiędzy analizowanymi grupami EC-MPS i MMF.  
Differences between analyzed groups EC-MPS vs MMF.

Różnice pomiędzy badanymi	EC-MPS; n=199	MMF; n=197	p
Dawki leków w mg	674(337-1348)	739(185-1626)	P<0,0001
Stężenie kreatyniny $\mu\text{M/L}$	156(71-413)	130(79-280)	P<0,0001
Stężenie CsA pre dose	110(25-700)	178(53-522)	P<0,001
Leczenie takrolimusem	47	0	P<0,001
Leczenie everolimusem	24	0	P<0,001

Tabela V

Wyniki stosowania przez 5 dni podwyższonych dawek MMF: 2x 1500 mg vs 2 x 1000 mg.

Results of increased MMF daily doses(2 x 15000 mg vs 2 x 1000 mg) during 5 postoperative days.

		Dawka	Dawka
Wyniki w zależności od dawki MF		2x 1500	2x 1000
1.	Docelowe AUC 30-60 $\text{mg}^*\text{h/l}$ (%)	47,5	54,4
2.	Średnie AUC w 3 dniu $\text{mg}^*\text{h/l}$ ; Średnie AUC w 5 dniu $\text{mg}^*\text{h/l}$	59,3 59,3	40,3 46,8
3.	AUC < 30 $\text{mg}^*\text{h/l}$ ; W 5-tym dniu okno 30-60 $\text{mg}^*\text{h/l}$	14,1 50,0	33,3 40,6
Epizody odrzucania			
1.	Podjęzane leczone%	11,8	28,4
2.	BPAR	10,2%	25,0%
	Zmiany graniczne	1 pt	5 pt-ów
	Łagodne (stopień I)	1 pt	4 pt
	Umiarkowane (stopień II)	4 pt	3 pt
	Ciężkie (stopień III)	0	1 pt
3.	BPAR po wykluczeniu zmian granicznych	8,7 %	16,7 %

0,9. W analizie ITT podobną poprawę tego wskaźnika uzyskano u 62% (-0,6) otrzymujących EC-MPS i u 55% (-0,5) w grupie MMF. Podobnie było w analizie PP 64 vs 58%. Obie różnice były wyłącznie liczbowe. W grupie MMF jeden chory miał epizod ostrego odrzucania (Banf I-A) skutecznie leczony, w grupie z EC-MPS nikt nie odrzucił przeszczepu. Objawy gastroenterologiczne w czasie jednomiesięcznej próby stwierdzono u 39 i 46% badanych. Uważano, że tylko 20 i 22% (w tym ciężkie 1 i 2,5%) odpowiednio w grupach EC-MPS i MMF były spowodowane działaniem toksycznym leków. Zmiany dawkowania lub przerwy w leczeniu 11/199 w grupie EC-MPS i 12/197 w grupie MMF zachodziły z równą częstością zresztą głównie z powodu zaleceń protokołu. W obu grupach nastąpiła poprawa GSRs (-0,6 i -0,5) co było nieistotne statystycznie. Zmniejszenie częstości biegunek, zaparć, bólów brzucha, refluksów występowało szybciej w grupie EC-MPS. Po miesiącu leczenia biegunki uległy poprawie w obu grupach MMF w 67% i EC-MPS w 64%, pogorszyły się EC-MPS o 6%, MMF o 3%. Autorzy sugerują, że konwersji z MMF na EC-MPS może towarzyszyć zmniejszenie częstości i ciężkości objawów pokarmowych zwłaszcza u chorych z cukrzycą, otrzymujących steroidy oraz u chorych, którym zamieniono leki między 6 a 12 miesiącem po transplantacji.

Zwróćmy uwagę na wpływ placebo: u chorych otrzymujących MMF objawy toksyczności jelitowej również często ustępowały lub ulegały złagodzeniu jak u leczonych EC-MPS.

Podsumowując sprawę biegunek: są częstym objawem niepożądanym. Nie są stosowane jednolite definicje biegunek (liczba stolców, charakter, czas wystąpienia i trwania ani standardowe badania wykluczające inne ich przyczyny niż polekowe) a mimo to MMF jest obwiniany, że jest częstszą przyczyną, niż EC-MPS. EC-PS może być równie a może nawet bardziej biegunorodny niż MMF [5]. W okresie pooperacyjnym do 6 miesięcy biegunki mają tak liczne przyczyny (leki, antybiotyki, ekspozycja na zakażenia wewnątrz szpitalne, aktywacja uprzednich nie zdiagnozowanych schorzeń przewodu pokarmowego i in), że manipulacja dawkami mykofenolanów bez próby ustalenia ich przyczyn, zwłaszcza w opiece ambulatoryjnej może być pochopna. W późniejszym okresie uporczywość biegunek powinna skłonić do podejrzeń, że ich przyczyną mogą być mykofenolany.

Mimo, że monitorowanie stężeń cyklosporyny i takrolimusu stało się standardem w immunosupresji po transplantacji narządów to monitorowanie stężeń kwasu mykofenolowego (MPA) w Polsce wykonywane jest sporadycznie albo wcale zwłaszcza podczas stosowania EC-MPS.

MPA niezależnie od miejsca wchłaniania ulega przemianie do gluronidu MPA (MPAG) oraz w nieznacznym odsetku do acyl-glukuronidu MPA - AcMPAG uważanego za główny czynnik toksyczny w leczeniu mykofenolanami tj mykofenolanem mofetylu (MMF), i mykofenolanu sodu (EC-MPS). Poprzednie badania wykazały, że leki te nie są biorównoważne: różnią się budową cząsteczki, miejscem wchłaniania, czasem pojawienia

się w krwi po spożyciu - Tlag, czasem wystąpienia stężenia maksymalnego - Tmax oraz jego wartością. Mimo tych różnic w farmakokinetyce ekspozycja na MPA czyli pola pod krzywą stężeń w określonym czasie - AUC MPA po podaniu równych molekularnie dawek MPA., (720 mg EC-MPS jest molekularnie równe 1000 mg MMF) jest praktycznie taka sama ale tylko u zdrowych ochotników. Nie musi być taka sama u chorych po transplantacji narządów w różnym stanie klinicznym, z zaburzeniami biochemicznymi, otrzymujących szereg leków uważanych za mające wpływ na wchłanianie lub wydalanie (klirens) MPA. Z czynników znamienne wpływających na AUC MPA podczas stosowania MMF wymieniane są na podstawie analizy jednoczynnikowej: [43]

- czynność nerki obliczona metodami Cockcroft & Gault lub MDRD
- opóźniona czynność nerki (DGF)
- stężenie albumin
- liczba erytrocytów / stężenie hemoglobiny
- ALT /fosfataza alkaliczna
- dawka cyklosporyny
- stężenie Co cyklosporyny
- dawka sirolimusu
- Leki zobojętniające kwas solny
- modulatory pH soku żołądkowego: blokery H2, inhibitory pompy protonowej (PPI),
- Sugerowane: cukrzyca, steroidy, antybiotyki.

Van Hest podkreśla, że większość wniosków pochodził z analizy jednoczynnikowej (43).

U biorców przeszczepów często występują czynniki działające przeciwnie np. stężenie albumin i czynność nerek czy dawka cyklosporyny. Obniżanie dawek MMF u chorych z opóźnioną czynnością przeszczepu (DGF) nie ma należytego uzasadnienia gdyż mogą oni mieć równocześnie czynniki ją niwelujące np. względnie wysokie stężenie hemoglobiny i albumin [30].

W analizie wieloczynnikowej wykazano, że tylko z wyżej wymienionych czynników niezależny wpływ na PK MPA podczas stosowania leczenia MMF mają:

- dawki cyklosporyny,
- stężenie cyklosporyny Co,
- czynność nerki ale tylko obliczana wg formuły C&G nie zaś MDRD,
- poziom albumin i hemoglobiny,
- Leki zobojętniające kwas solny.

\* nie ma pełnych badań u pacjentów otrzymujących Myfortic® poza doniesieniami na temat wpływu PPI, które wydają się nie mieć wpływu na ekspozycję na MPA u biorców przeszczepów nerek.

Autor podkreśla, że w analizie wieloczynnikowej u chorych po transplantacji nerki brak jest wpływu cukrzycy, modulatorów pH soku żołądkowego (innych niż zobojętniające kwas solny), steroidów leków przeciwwirusowych [43].

de Winter w starannie udokumentowanej pracy uzupełnia uprzednio ustalone fakty [9]. Analizę oparto na materiale 259 profili farmakokinetycznych u 258 biorców przeszczepów nerek otrzymujących EC-MPS i 184 leczonych MMF. Między grupami EC-MPS a MMF wystąpiły następujące różnice:

Nie było różnic płci, masy ciała, wieku,

klirensów kreatyniny, stężenia albumin, leczenia cyklosporyną.

Niektóre wyniki tej analizy były zaskakujące:

1. U 8,7% leczonych EC-MPS C<sub>max</sub> MPA było niższe niż C<sub>0</sub>. U żadnego z chorych grupy MMF nie stwierdzono tego zjawiska. Zainteresowanych szczegółami opracowanych formuł matematycznych odsyłamy do pełnego tekstu [29].

2. Tłag oznaczony po spożyciu porannej oraz wieczornej dawki różniły się znamienne w grupie EC-MPS odpowiednio w godz. 2,0 (0, - 5,5) i 8,9 (5,4 - 12,3), w grupie MMF pozostały niezmiennione 0,30 (0,26-0,34 godz).

3. Znaczne różnice w porannym C<sub>0</sub>: odpowiednio w mg/L 2,6(0,4 - 24,4) w EC-MPS i 1,5 (0,1 - 4,8) w MMF,

4. Stężenie pre dose (C<sub>12</sub>) wieczorem były mniej zróżnicowane: EC-MPS vs MMF odpowiednio 1,6 vs 2,1.

5. Wskaźniki korelacji pomiędzy C<sub>0</sub> a AUC wyniosły odpowiednio EC-MPS 0,02 i MMF zaś 0,48. Podobne różnice stwierdził również Budde [3].

Nie ma więc żadnej zależności pomiędzy C<sub>0</sub> MPA a AUC MPA podczas stosowania EC-MPS i z trudem można przyjąć, że MMF wykazuje pewną korelację, ale sprowadzającą się do stwierdzenia, że wyższe C<sub>0</sub> MPA to wyższe AUC ale o ile? Skoro nie Co to jak monitorować MPA?

Dla wysoce prawdopodobnego określenia pełnego pola po krzywą AUC MPA po podaniu MMF wystarczą trzy punkty czasowe [12,21,27,28]. Ta technika monitorowania ekspozycji na MPA zwana limited sampling strategy (LSS) zapewnia wysoki stopień korelacji z AUC MPA określonym metodą trapezoidalną. Nie ma tej możliwości podczas stosowania EC-MPS tj określenia stałych punktów czasowych pobierania próbek krwi [3,4,8]. Ponadto kształt krzywych PK zmienia się w czasie, np. w 6 i 12 miesiącu był zupełnie różny [4]. Podczas stosowania MMF chociażby minimalne monitorowanie tj C<sub>0</sub> MPA mające wprawdzie ograniczoną wartość to jednak jest pomocne w określeniu przybliżonego ryzyka wystąpienia toksyczności, mniejszą zaś odrzucania i czynności przeszczepu [35]. Wydaje się, że oznaczanie samego C<sub>0</sub> MPA w leczeniu MMF można uznać za przydatne w trzech sytuacjach: sprawdzenia regularności w przyjmowaniu (*compliance, adherence*) i dawkowaniu leku oraz podejrzenia jego toksyczności.

Nieprzewidywalne krzywe PK MPA podczas stosowania EC-MPS ulegają zmianie na regularne po zamianie na MMF, co ułatwia monitorowanie [4]. Jeśli więc stwierdzimy odrzucanie przeszczepu pomimo pełnych dawek EC-MPS dobrze jest rozważyć jego zamianę na MMF i monitorować farmakokinetykę MPA.

Bardzo ciekawe spostrzeżenie poczynili Stracke S. i in. [40]. Badając farmakokinetykę i farmakodynamikę MPA u biorców przeszczepów nerek w pierwszym miesiącu po zabiegu otrzymujących EC-MPS i cyklosporynę. Oceniano stężenia wolnego MPA (fMPA), MPAG i AcMPAG. Tylko 6 z 24 chorych osiągnęło założone AUC MPA 40 - 60 mg\*h/L. Równocześnie zahamowanie aktywności IMPDH wykazało korelację ze stę-

żeniami MPA, fMPA i AcMPAG. MPAG był nieaktywny. Na podstawie stwierdzenia, że tylko 25% biorców nerek leczonych EC-MPS + cyklosporyna w ciągu pierwszego miesiąca osiągnęło założony poziom immunosupresji przy pomocy EC-MPS autorzy sugerują zwiększenie immunosupresji w pierwszym miesiącu do 3 x 720mg EC-MPS jeśli jest on podawany z cyklosporyną. Jak zatem monitorować MPA podczas leczenia EC-MPS, jeśli C<sub>0</sub> MPA jest niemiernodajne a wykonywanie pełnego profilu PK wysoce kłopotliwe?

Uznanie przez FDA protokołu immunosupresji zastosowanego w badaniu SYMPHONY składającego się z indukcji dacielemabem pełnych monitorowanych dawek MMF. 1/2 dawek takrolimusu oraz zwyczajowych dawek sterydów zapewniającego optymalne wyniki w transplantacji nerki jako protokołu referencyjnego do badania przydatności innych protokołów zwróciło dodatkowo uwagę na konieczność monitorowania MPA [10,11]. Przydatność tę podkreśla również Le Meur [22]. W świetle tej opinii EC-MPS, który dotychczas nie doczekał się przydatnej prostej laboratoryjnej metody jego monitorowania a kliniczne monitorowanie oparte jest na ocenie czynności przeszczepów i ewentualnych działaniach niepożądanych, często niejednoznacznych, ma mniejsze szanse stania się układem porównawczym z innymi lekami.

LSS kontrolowania leczenia MMF powinna stać się standardem przynajmniej w przypadkach po wdrożeniu leczenia, odrzucania, toksyczności, zamiany leków, u chorych z patologią przewodów pokarmowych [27]. Autorzy zakończonych już kilku badań proponują różne punkty czasowe pobierania krwi w monitorowaniu MMF. Do monitorowania leczenia MMF biorców przeszczepów nerki i serca wybraliśmy formuły Pawińskiego z punktami czasowym C<sub>0</sub>, 40 min i 2 godz. bo umożliwiają równoczesne pobranie krwi do badania stężeń takrolimusu (C<sub>0</sub> TAC lub C<sub>0</sub> i C<sub>2</sub> CsA), oraz *Figurskiego* oparte na pobraniach krwi czasie 0, 40 min i 2 godz. podającego równie przydatne formuły do zastosowania u chorych leczonych CsA (C<sub>0</sub> lub C<sub>2</sub>) lub sirolimusem [12,27,28].

Stałe dawki MMF jakkolwiek wywierają działanie immunosupresyjne to u pewnego odsetka chorych może ono okazać się niedostateczne. Porównanie wyników przeszczepiania nerek podczas stosowania stałych dawek w porównaniu do dawkowania w zależności od stężenia MPA w surowicy wykazało wyraźnie przewagę leczenia odpowiednio dobranymi dawkami MMF [22].

Brak możliwości monitorowania stężeń MPA podczas leczenia MMF nie wyklucza optymalizacji wyników. Najprostszy rozwiązaniem sugerowanym w badaniu SYMPHONY jest podwyższenie dawek CellCeptu® do 2 x 1500 mg/d we wczesnym okresie po transplantacji nerki [10,11]. Zwiększenie do 2 x 1500 mg/d dawek MMF w krytycznym okresie pooperacyjnym nawet tylko na 5 dni, poczynając od dnia 1-go a następnie przejście do dawek standardowych dostarczyło następujące wyniki w badaniu CLEAR [13] (tabela IV).

Różnice w częstości BPAR były wprawdzie tylko liczbowe, nie osiągnęły istotności

statystycznej ale wydają się być znaczące. Z możliwych działań niepożądanych tylko niedokrwistość była nieco większa w grupie chorych 3g MMF. Wnioski autorów: zwiększone dawki MMF były dobrze tolerowane. Przy tej liczebności grup stwierdzono wyraźny trend w kierunku mniejszej liczby epizodów odrzucania.

Zainteresowanie farmakokinetyką MPA gwałtownie wzrosło wśród transplantologów po doniesieniach o wpływie inhibitorów pompy protonowej - PPI szeroko stosowanych profilaktycznie u biorców przeszczepów narządowych. Leki z grupy prazoli zmniejszające sekrecję kwasu solnego w żołądku nie tylko w różnym stopniu obniżają pH soku żołądkowego, ale również wpływają na metabolizm szeregu leków w tym immunosupresyjnych. Samo przedłużające się podwyższenie pH > 4,5 soku żołądkowego ma niekorzystny wpływ na metabolizm MMF zmniejszając jego rozpuszczalność oraz zmniejsza np. aktywność ketokonazolu. Ponadto prazole wykazują różnice w interakcji z innymi lekami zależne od ich wpływu na ATP - zależny transport leków poprzez G-glikoproteiny (multi drug resistance) oraz poprzez wpływ na cytochrom P450 (CYP2C19) np. na metabolizm takrolimusu i metotreksatu [2,15,26]. Dane należy potraktować jako wstępne, gdyż wyniki zależą od fenotypu CYP2C19 w danej populacji. Nieznane są proporcje nosicieli odpowiednich kombinacji genetycznych zwłaszcza w Polsce i nie prędko zostaną poznane a tym bardziej rutynowo oznaczane w celu doboru odpowiedniego leku. Wstępnie na podstawie nielicznych danych wydaje się, że pantoprazol wysoce aktywny w hamowaniu pompy protonowej jest mniej aktywny metabolicznie niż inne prazole. Najbardziej podejrzane o różne interakcje są omeprazol i lanzoprazol. Z dostępnych danych wynika, że stosując PPI obok regularnego monitorowania MPA należy ściśle monitorować PK takrolimusu [15].

Do rozważenia jest kwestia czy potrzebnie jest stosowane PPI u tak wysokiego odsetka biorców przeszczepów narządowych. Z rozmów z chorymi ambulatoryjnymi często dowiadujemy się, że pacjentowi nic nie dolega a ulubiony omeprazol (Bio, Pol - lub inny generyk) stosuje, bo taka ilość leków jaką otrzymuje „na pewno” mu szkodzi. Co gorsza wielu lekarzy zdanie to podziela. Przed wdrożeniem leczenia prazole należy rozważyć wszystkie aspekty ich zastosowania, np. groźbę grzybicy, próbować odstawić prazole. Hipochlorhydria jest równie ciężką chorobą jak hiperchlorhydria. Wywołuje liczne niekorzystne objawy pokarmowe a ponadto usposabia do zakażeń grzybiczych.

Ostatnio podniosły się głosy o ich wpływie na losy biorców przeszczepów serca [18]. Przypomnijmy, że PPI są stosowane u prawie połowy biorców nerek [33,14]. Nie zauważono ich niekorzystnego wpływu na przeżycie przeszczepów nerek mimo ich stosowania w badaniach pilotażowych porównawczych w czasie do jednego roku po transplantacji ani długotrwałego ich stosowania [14,16,33,42,43]. W poszukiwaniu przyczyn niepowodzeń w transplantacji serca zwrócono uwagę na ten czynnik jako wpływający na wchłanianie MMF. Wyżej

omówiliśmy już wady analizy jednoczynnikowej do badania wpływu leków w populacji chorych po transplantacji [43] pomimo to ostatnio została ona rewitalizowana. Kofler i in. opisał badanie, w którym na podstawie na grupy 21 chorych w okresie 34,5-42 miesięcy po transplantacji serca otrzymujących lanzoprazol 40mg/d oraz takrolimus w dawkach mających utrzymać jego stężenie w granicach 6-14 ng/ml ( $4 \pm 1,9$  mg/d) oraz MMF w dawkach średnio  $1912 \pm 1023$ mg/d ( $500 - 4000$  mg/d) z docelowym Co MPA 1,5 - 4 ng/ml. Grupę kontrolną stanowiło 12 biorców o podobnych cechach demograficznych [18]. W okresie pooperacyjnym w grupie PPI stwierdzono w 7/21 (33%) waskulopatię potransplantacyjną vs 3/12 (25%) w grupie kontrolnej. BPAR stwierdzono odpowiednio w 7/21 vs 1/12. U wszystkich wykonano jednorazowo używając LSS ocenę AUC MPA. Stężenia MPA oznaczano w czasie 0, 30 min, 1 i 2 godz. AUC MPA wyniosły u nieleczonych PPI 63,4 vs 34,6 mg\*h/L u leczonych. Przeliczone w stosunku do dawek leków wyniosły odpowiednio 59,5 vs 41,7 mg\*h/L na korzyść grupy bez PPI.

Autorzy wprawdzie piszą, że grupy nie różniły się między sobą (poza stosowaniem PPI) to jednak naszą uwagę zwróciły wyższa średnia dawka MMF w grupie bez PPI  $2208 \pm 934$  mg vs  $1912 \pm 1023$  mg z PPI. Nie wiemy czy 300 mg MMF na dobę robi różnicę zwłaszcza, że niektórzy pacjenci otrzymali tylko 500 mg MMF/d. Na rycinie przedstawiono punktowo zależność AUC MPA w zależności od dawek MMF. Czterech biorców otrzymujących PPI nie osiągnęło wartości uważanej za zapewniającą adekwatną immunosupresję. Pozostali mieli się w przedziale 30-60 mg\*h/L. Autorzy nie podają którzy z nich przeżyli epizody odrzucania /a mogliby być nimi biorcy z niskim AUC MPA i niskim Co takrolimusu/. Z tabeli wynika, że stężenia Co MPA wyniosły w grupie nie leczonych PPI  $2,6 \pm 0,9$  zaś u leczonych  $1,9 \pm 1,4$  czyli że grupa PPI była bardziej heterogenna i wielu biorców nie osiągało założonych wartości Co 1,5 ng/ml ( $1,9 - 1,4 = 0,5$  ng/ml). Nie znamy ponadto poza docelowymi utrzymywanych stężeń TAC. Może były równie niekorzystne w grupie PPI. Analiza jest typowo jednoczynnikowa toteż na jej podstawie można myśleć co najwyżej o sugestjach. Na koniec uwaga bez złośliwości, tylko przypomnienie: za immunosupresję poza pacjentem (*compliance*) oczywiście odpowiada lekarz. Nie bardzo chyba zwracano uwagę, podczas rutynowego monitorowania lub go nie stosowano, na niebezpiecznie niskie wartości Co MPA i konieczność korekty dawek MMF.

Z tego ośrodka pochodzi również praca wykonana na 12 zdrowych ochotnikach (6 M + 6 K), u których wykonano badania AUC MPA po zastosowaniu jednej dawki MMF lub ECMPMS przed i po 4-dniowej indukcji pantoprazolem w dawkach  $2 \times 40$  mg/d [31]. W 5 dniu badani otrzymali pantoprazol 60 min przed podaniem MMF i ponownie oznaczono AUC MPA i pantoprazolu. Wyniki stosowania MMF w postaci prawidłowego Tlag i niższej wartości MPA we wszystkich punktach czasowych skutkowały zmniejszeniem AUC MPA. Cmax pantoprazolu wystąpił po 2,9 godziny. Badani więc, na pewno byli już pod jego znacznym wpływem w chwili po-

dania im MMF.

Po zastąpieniu MMF przez EC-MPS badanie powtórzono. Wyniki były idealnie zgodne z założeniem: pantoprazol nie modyfikował niekorzystnie PK EC-MPS.

Podobnie jak poprzednia była to typowa analiza jednoczynnikowa, małej grupy zdrowych osób przy użyciu maksymalnych dawek leku. Czy wyniki byłyby podobne gdyby pantoprazol podano jak to robią chorzy równocześnie z MMF lub raz na dobę? Dawki  $2 \times 40$  mg specjalnie wybrane dla wyupuklenia ich wpływu na PK MPA zwykle stosowane są w ostrej chorobie refluksowej. Była to typowa praca na zamówienie: liczebność mniejsza niż wymagana do zarejestrowania leku generycznego, podawanie testowanego leku w szczycie aktywności jego potencjalnego inhibitora zastosowanego w maksymalnych dawkach [31].

Od tego czasu ukazały się wyniki innych badań PK MPA u pacjentów po transplantacji nerki leczonych MMF oraz PPI.

Wymienimy tylko prace potwierdzające opinię *van Hesta* z roku 2006, że inhibitory pompy protonowej (PPI) nie wpływają niekorzystnie na AUC MPA u biorców przeszczepów nerek [43]. W opublikowanym w formie plakatu zjazdowego doniesieniu *van Gelder* i in. opartym na danych z retrospektywnych podwójnie zaślepionych randomizowanych badań 141 biorców przeszczepów nerek leczonych MMF, u których stosowano blokery H2, PPI i neutralizatory kwasu solnego porównano PK MPA u otrzymujących któryś z tych leków vs nie otrzymujący żadnego, oraz wszystkie modulatory pH łącznie vs nieleczeni [42]. W 11 dniu po transplantacji blokery H2 nie wpływały na PK MPA, PPI wprawdzie wydłużały Tlag i obniżały, Cmax ale nie obniżały znacząco AUC MPA. Autorzy tak formułują swoje wnioski: Wyniki badania sugerują, że stosowanie H2-blokerów, PPI i zubożniaczy kwasów nie miało znaczącego wpływu na ekspozycję na MPA u 141 biorców przeszczepów nerek [42]. *Kiberd* i in. zbadali ekspozycję na MPA u 135 chorych po przeszczepieniu nerki leczonych MMF w dawkach 3,0 vs 2,0 na dobę, z czego 73 chorych leczonych również PPI. Wykonano następujące liczby badań PK MPA: pantoprazol 32, omeprazol 28, rabeprazol 12, lanzoprazol 8, esomeprazol 2 [16]. Pozostali nie otrzymywali PPI. W grupie 3,0 g/d nie stwierdzono znamiennych różnic w stężeniach Cmax i AUC MPA między leczonymi i nieleczonymi PPI. W grupie lezonej 2,0 MMF, mimo, że różnice w Cmax były statystycznie istotne między leczonymi a nieleczonymi PPI to w 5 dniu po transplantacji różnice w ekspozycji na MPA nie były znamienne. Podobnie wypadło porównanie między wszystkimi leczonymi obiema dawkami MMF otrzymującymi i nieotrzymującymi PPI [16].

Innym problemem jest wpływ formy farmaceutycznej MPA na wchłanianie cyklosporyny. Cmax cyklosporyny podanej z MMF skraca się z dwóch do jednej godziny(5). Nie może więc być uważane za Cmax CsA. Korzystnym wnioskiem z tego badania jest wyliczenie, że CsA AUC0 - 4 godz jest nadal proporcjonalne do wartości C2 cyklosporyny podczas stosowania leku Cellcept, co oznacza, że monitorowanie leczenia Neo-

ralem® za pomocą oznaczania C2 CsA nie straciło na wartości [5].

Kończąc ten przegląd pozostajemy przy swojej pierwotnej opinii, że EC-MPS nie ma przewagi nad MMF w skuteczności i bezpieczeństwie u chorych po transplantacji narządów. Wadą EC-MPS (Myfortic®) jest brak możliwości terapeutycznego monitorowania ekspozycji na MPA podczas jego stosowania.

Omówienie szczegółowe farmakokinetyki obu mykofenolanów oraz metod jej badania przekracza rozmiary tego przeglądu. Godne najwyższego polecenia jest przeczytanie artykułu Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing exposure Susan E. Tett i in, dostępne jeszcze przed drukiem na [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).

#### Piśmiennictwo

- Allison A.C., Eugui E.M.: Mycophenolate mofetil and its mode of action in transplant recipients. *Immunopharmacology* 2000, 47, 85.
- Blume H., Donath F., Warnke A. et al.: Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006, 29, 769.
- Budde K., Bauer S., Hambach P. et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in maintenance renal transplant patients. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 888.
- Cattaneo D., Cortinovi M., Baldelli S. et al.: Pharmacokinetics of mycophenolate sodium and comparison with the mofetil formulation in stable kidney transplant recipients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 1147.
- Cattaneo D., Merlini S., Baldelli S. et al.: Mycophenolic acid formulation affects Cyclosporine pharmacokinetics in stable kidney transplant recipients. *The Drug Monit.* 2006, 28, 643.
- Chanda S.M., Sellin J.H., Torres C.M. et al.: Comparative gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil capsules and enteric-coated tablets of sodium-mycophenolic acid in beagle dogs. *Transplant. Proc.* 2002, 34, 3387.
- Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J. et al.: Randomized trial of mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium in primary renal transplantation given takrolimus and daclizumab/thymoglobuline: One year follow-up. *Transplantation* 2008, 86, 67.
- de Winter B.C., van Gelder T., Mathot R.A. et al.: Limited sampling strategies drawn within 3 hours postdose poorly predict mycophenolic acid area-under-curve after enteric-coated mycophenolate sodium. *Ther. Drug Monit.* 2009, 31, 585.
- de Winter B.C., van Gelder T., Glander P. et al.: Population pharmacokinetics of mycophenolic acid. a comparison between enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in renal transplant recipient. *Clin. Pharmacokinet.* 2008, 47, 827.
- Ekberg H., Bernasconi C., Tedesco-Silva H. et al.: Calcineurin inhibitors mMinimization in the Symphony Study: Optional results 3 years after transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009, 9, 1876.
- Ekberg H., Tedesco-Silva H., Demirbas A. et al.: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2562.
- Figurski M.J., Nawrocki A., Pescovitz M.D. et al.: Development of predictive limited sampling strategy for estimation of mycophenolic area under curve receiving concomitant sirolimus or cyclosporine. *Ther. Drug Monit.* 2008, 30, 445.
- Gourishankar S., Houde I., Keown P.A. et al.: The CLEAR study: A 5-day, 3g loading dose of mycophenolate mofetil versus standard 2g dosing in renal transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010, 5, 1282.
- Irish W., Arcona S., Gifford R.J. et al.: Enteric-coated mycophenolate sodium versus myco-pheno-

- late mofetil maintenance immunosuppression: Outcomes analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network Database. *Transplantation* 2010, 90, 23.
15. **Itagaki F., Homma M., Yuzawa K. et al.:** Effect of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers with CYP2C19 mutations. *J. Pharm. Pharmacol.* 2004, 56, 1055.
  16. **Kiberd B.A., Wrobel M., Dandavino R. et al.:** The role of proton pump inhibitors on early MPA exposure in kidney transplantation: evidence from the CLEAR Study. *Ther. Drug Monit.* 2011, 33, 120.
  17. **Kobashigawa J.A., Renlund D.G., Gerosa G. et al.:** Similar efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS, Myfortic) compared with mycophenolate mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: Results of a 12-month, single-blind, randomized, parallel-group multicenter study. *J. Heart Lung Transplant.* 2006, 25, 935.
  18. **Kofler S., Deutsch M.A., Bigdeli A.K. et al.:** Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2009, 28, 605.
  19. **Langone A.J., Chan L., Bolin P. et al.:** Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: A multicenter, double-blind, randomized study. *Transplantation* 2011, 91, 470.
  20. **Lao M., Bączkowska T.:** Nihil novi sub sole. Mykofenolen mofetylu (CellCept) versus mykofenolan sodu (Myfortic), *Nefrol. Nadc. Tętn.* 2006, (Supl. 5), 1.
  21. **Le Guellec C., Büchler M., Giraudeau B. et al.:** Simultaneous estimation of cyclosporine and mycophenolic acid areas under curve in stable renal transplant patients using a limited sampling strategy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 57, 805.
  22. **Le Meur Y., Büchler M., Thierry A. et al.:** Individualized mycophenolate dosing based on drug exposure improves patient outcomes after renal transplantation. *Am. J. Transpl.* 2007, 7, 2496.
  23. **Legendre C., Cohen D., Zeier M. et al.:** Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant recipients: pooled data from three 12-month multicenter, open-label, prospective studies. *Transplant. Proc.* 2007, 39, 1386.
  24. **Lorber M.I., Mulgaonkar S., Butt K.M. et al.:** Everolimus versus mycophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomized, multicenter, phase III study. *Transplantation* 2005, 80, 244.
  25. **Minz M., Sharma A., Heer M.:** Comparison of enteric-coated mycophenolate sodium with mycophenolate mofetil in living renal allograft transplantation. *Transp. Proc.* 2006, 38, 2041.
  26. **Miura M., Satoh S., Inoue K. et al.:** Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther. Drug Monit.* 2008, 30, 46.
  27. **Pawiński T., Hale M., Korecka M. et al.:** Limited sampling strategy for the estimation of mycophenolic acid area under curve in adult renal transplant patients treated with concomitant tacrolimus. *Clin. Chem.* 2002, 48, 1497.
  28. **Pawiński T., Kunicki P.K., Sobieszczanska-Malek M. et al.:** A limited sampling strategy for estimating mycophenolic acid area under the curve in adult heart transplant treated with concomitant cyclosporine. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009, 34, 89.
  29. **Pescovitz M.D., Conti D., Dunn J. et al.:** Intravenous mycophenolate mofetil: safety, tolerability and pharmacokinetics. *Clin. Transplant.* 2000, 14, 179.
  30. **Rath T., Küpper M.:** Comparison of inosine monophosphate-dehydrogenase activity in patients with enteric-coated mycophenolate sodium or mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Transplant. Proc.* 2009, 41, 2524.
  31. **Rupprecht K., Schmidt C., Raspé A. et al.:** Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2009, 49, 1196.
  32. **Salvadori M., Bertoni E., Budde K. et al.:** Superior efficacy of enteric coated mycophenolate vs mycophenolate mofetil in de novo transplant recipients: pooled analysis. *Transplant. Proc.* 2010, 42, 1325.
  33. **Salvadori M., Bertoni E.:** Enteric-coated mycophenolate sodium: role in transplantation. *Therapy* 2006, 3, 201.
  34. **Scheubel E.:** In vitro dissolution of mycophenolate mofetil: comparison between innovator and generic formulations. *Proc. Brit. Pharmacolog. Society* 2010, 6(4), abstract 118 <http://www.pa2online.org/abstracts/Vol6Issue4abst118P.pdf>
  35. **Shaw L.M., Holt D.W., Oellerich M. et al.:** Current issues in therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid: report of roundtable discussion. *Ther. Drug Monit.* 2001, 23, 305.
  36. **Shipkova M., Strassburg C.P., Braun F. et al.:** Glucuronide and glucoside conjugation of mycophenolic acid by human liver, kidney and intestinal mucosae. *Br. J. Pharm.* 2001, 132, 1027.
  37. **Shipkova M., Wieland E., Schütz E. et al.:** The acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid inhibits the proliferation of human mononuclear leukocytes. *Transplant. Proc.* 2001, 33, 1080.
  38. **Solinger H.W., Sundberg A.K., Levenson G. et al.:** Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2010, 89, 446.
  39. **Solinger H.W.:** Enteric-coated mycophenolate sodium - current and future use in transplant patients. *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2005, 1, 203.
  40. **Stracke S., Shipkova M., Mayer J. et al.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate sodium (EC-MPS) co-administered with cyclosporine in the early-phase post-kidney transplantation. *Clin. Transplant.* 2011, Feb 7, doi:10.1111.01403.x. (Epub ahead of print)
  41. **van Agteren M., Armstrong V.W., van Schaik R.H. et al.:** AcylMPAG plasma concentration and mycophenolic acid-related side effects in patients undergoing renal transplantation are not related to the UGT2B7-840 gene polymorphism. *Ther. Drug Monit.* 2008, 30, 439.
  42. **Van Gelder T.:** The effect of gastric pH modulators on the pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplantation* 2004, 78, issue 2: 274 Poster Abstract Session I. (Sept. 6-7, 2004) P1-P620
  43. **Van Hest R.M., Mathot R.A., Pescovitz M.D. et al.:** Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 871.
  44. **Vitko S., Margreiter R., Weimar W. et al.:** Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation.* 2004, 78, 1532.