

Nieinterwencyjne badanie obserwacyjne oceniające dawkowanie Leku CellCept® i ekspozycję na MPA w trakcie terapii immunosupresyjnej w kluczowych okresach po przeszczepieniu narządów mięsnych zgodnie z standardami postępowania w polskich ośrodkach transplantacyjnych –IDEAL

Celem lokalnego, wieloośrodkowego, nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego, było udokumentowanie dawki leku CellCept® oraz ekspozycji MPA stosowanej w praktyce ośrodków na terenie Polski, ocena schematów dawkowania leków immunosupresyjnych oraz ocena parametrów klinicznych. Do badania w 10 ośrodkach włączono 152 pacjentów po przeszczepieniu nerki i 4 pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Pacjenci otrzymywali leczenie immunosupresyjne zgodnie ze standardem postępowania w ośrodku. Obserwację prowadzono w sposób prospektywny przez 12 miesięcy od momentu włączenia do leczenia mykofenolanu mofetylu (MMF). Pacjentów podzielono na 3 kohorty: A – pacjenci otrzymali MMF w ciągu 7 dni od przeszczepienia narządu, B – pacjenci minimum 6 miesięcy po przeszczepieniu, którzy otrzymali MMF z powodu konieczności redukcji inhibitorów kalcyneuryny; C – MMF włączono z powodu nietolerancji lub braku efektu mykofenolanu sodu. W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki obserwowano następujące zmiany dawkowania MMF: w kohorcie A średnia dawka zmniejszyła się statystycznie znamienne z $1,87 \pm 0,36$ g na wizycie 1 do $1,36 \pm 0,42$ na wizycie 6, w kohorcie B średnia dawka zwiększyła się statystycznie znamienne z $1,50 \pm 0,38$ na wizycie 1 do $1,63 \pm 0,44$ na wizycie 6, w kohorcie C średnia dawka na kolejnych wizytach była stabilna i nie różniła się statystycznie istotnie. W czasie całego badania wykonano łącznie 222 oznaczenia C₀ oraz 51 oznaczeń AUC MPA. Ogólnie, mediana C₀ była poniżej zalecanych wartości 3-5 mikrogramów x h/l, natomiast mediana AUC MPA zasadniczo mieściła się w zalecanych wartościach 30-60 mg x h/l co przemawia za adekwatną ekspozycją na lek. U 79 pacjentów po przeszczepieniu nerki zarejestrowano łącznie 149 zdarzeń niepożądanych w tym 9 ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły jedynie u pacjentów z kohorty A, 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych było związanych z lekiem CellCept®. Częstość epizodów odrzucania była niska i występowała głównie w ciągu 3 pierwszych miesięcy po transplantacji. Wszystkie kohorty były zbliżone do siebie pod względem parametrów klinicznych i laboratoryjnych w okresie roku prospektywnej obserwacji.

(NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 150-160)

Non-interventional observational study on CellCept® dose and MPA exposure during immunosuppression in key periods after solid organ transplantation according to the standards in Polish transplant sites: IDEAL

The aim of this local, multicentre, non-interventional, observational study was to analyse the dose of CellCept® and MPA exposure, immunosuppression protocols and clinical parameters. 152 renal transplant recipients and 4 liver transplant recipients in 10 sites were recruited. All patients received immunosuppression according to the site standards. Prospective observation was started after mycophenolate mofetil (MMF) administration. Patients were divided into three cohorts: A- MMF was started within 7 days after transplantation, B – patients minimum 6 months after transplantation who were administered MMF due to calcineurin inhibitor (CNI) dose reduction; C – MMF was administered due to intolerance or lack of efficacy of mycophenolate sodium. In patients after kidney transplantation the following MMF dose changes were: in cohort A the mean dose was significantly reduced from 1.87 ± 0.36 g on visit 1 to 1.36 ± 0.42 on visit 6, in B cohort the mean dose was significantly increased from 1.50 ± 0.38 on visit 1 to

Magdalena DURLIK¹
Maciej GŁYDA²
Kazimierz CIECHANOWSKI³
Katarzyna SZAMOTULSKA⁴
Aneta KAWĘCZYŃSKA-LASOŃ⁵

¹Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii WUM, Instytut Transplantologii WUM
Kierownik:
Prof. Dr hab. *Magdalena Durlik*

²Oddział Transplantologii i Chirurgii, Szpital Wojewódzki w Poznaniu
Kierownik:
Dr hab. med. *Maciej Glyda*

³Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PAM SPSK nr 2 Pomorskiej Akademii Medycznej
Kierownik:
Prof. dr hab. med. *Kazimierz Ciechanowski*

⁴Zakład Epidemiologii i Biostatystyki, Instytut Matki i Dziecka
Kierownik:
Dr hab. *Katarzyna Szamotulska*

⁵Roche Polska, Dział Medyczny
Dyrektor:
Ewa Dąbrowska-Górniak

Słowa kluczowe:

- transplantacja narządów mięsnych
- immunosupresja
- mykofenolan mofetylu
- MPA

Key words:

- solid organ transplantation
- immunosuppression
- mycophenolate mofetil
- MPA

Adres do korespondencji:

Prof. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii WUM, Instytut Transplantologii WUM
Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa
E-mail: magdalena.durlik@wum.edu.pl

1.63±0.44 on visit 6, in C cohort the mean dose remained stable through the study. Totally, 222 C0 MPA and 51 AUC MPA measurements were performed during the analysed period. Generally, median C0 was below recommended range of 3-5 mcg x h/l, despite median AUC MPA were essentially within recommended range 30-60 mg x h/l what suggest the adequate drug exposure. In 79 kidney recipients 149 adverse events were reported, including 9 serious adverse events (8 related with CellCept®). Acute rejection rate was low and occurred mainly within first 3 months after transplantation. All cohorts were similar in respect to clinical and laboratory parameters during whole prospective observation period.

(NEPROL. DIAL. POL. 2015, 19, 150-160)

Wstęp

Czynność przeszczepionego narządu zależy od wielu czynników immunologicznych i nieimmunologicznych. Leczenie immunosupresyjne jest jednym z najważniejszych uwarunkowań długoletniej dobrej czynności przeszczepu. Wybierając schemat leczenia immunosupresyjnego bierze się pod uwagę stopień zgodności tkankowej, ryzyko immunologiczne, zaburzenia metaboliczne u biorcy, czynniki ryzyka dawcy narządu, czas niedokrwienia i ryzyko występowania swoistych powikłań. Wskazana jest indywidualizacja leczenia w zależności od ryzyka immunologicznego, stanu zdrowia biorcy, współistniejących schorzeń, czynności nerki i występujących działań niepożądanych. W ciągu 3–6 miesięcy immunosupresja powinna skutecznie zapobiegać procesowi odrzucania, w późniejszym okresie należy ją indywidualizować w celu jak najdłuższego zachowania dobrej czynności przeszczepu. Indywidualizacja immunosupresji w ramach danego schematu polega na dokładnej analizie dawek, a w ten sposób pełnego wykorzystania każdego z leków przy optymalizacji ich dawkowania. Największym wyzwaniem jest zapewnienie równowagi pomiędzy skutecznością leczenia immunosupresyjnego a profilem bezpieczeństwa terapii. W Polsce i na świecie u biorców nerki najczęściej stosowany jest schemat leczenia immunosupresyjnego obejmujący (około 85% biorców nerki) takrolimus + mykofenolan mofetylu + GS. Do powyższego schematu można dołączyć leczenie indukcyjne w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia procesu odrzucania, uwzględniając indywidualny profil zagrożeń i korzyści biorcy nerki, zwłaszcza ryzyko immunologiczne. Stosowany schemat immunosupresji zapewnia niską częstość procesu ostrego odrzucania nerki, w pierwszym roku po transplantacji poniżej 20%. Schemat ten został zawarty w zaleceniach KDIGO 2009, które oparte zostały na wynikach randomizowanego badania o akronimie Symphony [1]. Celem badania było ograniczenie nefrotoksyczności inhibitorów kalcyneuryny (Cyklosporyna A lub takrolimus) lub syrolimusu (SIR) poprzez zredukowanie ich dawki z jednoczesnym stosowaniem indukcji przeciwciałem monoklonalnym anty-CD25 (daklizumabem), a w podstawowej immunosupresji MMF w dawce 2 g/dobę i GS. Pierwotnym punktem końcowym była wielkość przesączania kłębuszkowego (GFR) mierzona wzorem Cockcroft-Gaulta a wtórnymi ostre odrzucanie i przeżycie przeszczepu. W czterech grupach stosowano pełną dawkę CsA (poziom 100–200 ng/ml), niską dawkę CsA (50–100 ng/ml), niską dawkę takrolimusu TAC (3–7ng/ml) lub niską dawkę syrolimusu (4–8 ng/ml). Po 12 miesiącach średni eGFR był wyższy w grupie takrolimusu w porównaniu z innymi schematami (65,4 ml/min). Również w tej grupie obserwowano

istotnie niższą częstość procesu ostrego odrzucania (12,3%) w porównaniu z standardową dawką CsA (25,8%), niską dawką CsA (24,0%) i niską dawką SIR (37,2%). Przeżycie przeszczepu nerkowego było istotnie wyższe w grupie z niską dawką TAC (94,2% vs niska CsA 93,1%, CsA 89,3%, SIR 89,3%). Po trzech latach obserwacji nadal najlepszą czynność nerki obserwowano u biorców z niską dawką takrolimusu [2,3].

Charakterystyka Produktu Leczniczego CellCept® oraz zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów mięsnych wskazują dawkę dobową MMF 2g. Badania ekspozycji na kwas mykofenolowy (MPA) FDCC i Apomygre wykazały, że optymalizacja dawek mykofenolanu mofetylu, zapewniająca właściwą ekspozycję na MPA ma duże znaczenie w profilaktyce ostrego odrzucania oraz, że dawkowanie 2 g/dobę zapewnia optymalną ekspozycję na MPA [4-6].

W większości polskich ośrodków wykonuje się oznaczenia ekspozycji na MPA, ale brakuje zbiorczych danych dotyczących zależności: ekspozycja na MPA /dawka leku CellCept® – w kluczowych okresach po Tx – tj w okresie pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu, w momencie ustalania immunosupresji podtrzymującej, a także przy konieczności konwersji z mykofenolanu sodu na mykofenolan mofetylu. Zaplanowano badanie mające prześledzić w określonych odstępach czasu, dynamikę wysycania chorego stosowanym lekiem przy aktualnym sposobie dawkowania.

Cel badania

Celem lokalnego, wieloośrodkowego, nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego, było udokumentowanie dawki leku CellCept® (oraz ekspozycji na MPA- zgodnie ze standardami ośrodków: C₀, AUC) stosowanej w praktyce ośrodków na terenie Polski, ocena schematów dawkowania leków immunosupresyjnych oraz ocena parametrów klinicznych po włączeniu leku CellCept®, takich jak: czas przeżycia pacjenta i przeszczepu, częstość rozpoznanych klinicznie epizodów ostrego odrzucania, czynność nerek (na podstawie eGFR) oraz związek pomiędzy stężeniem MPA a skutecznością (częstością ostrego odrzucania) i bezpieczeństwem (częstością wybranych zdarzeń niepożądanych) w kluczowych okresach po przeszczepieniu nerki lub wątroby.

Pacjenci i metody

Kryteria włączenia pacjentów obejmowały:
- Pacjenci po przeszczepieniu nerki lub wątroby
- Zakwalifikowani do leczenia mykofenolanem mofetylu
- Wiek powyżej 18 roku życia

- Wyrażenie świadomej zgody na przetwarzanie zanonimizowanych danych osobowych i medycznych w formie pisemnej.

Każdego z pacjentów włączonych do badania zakwalifikowano do jednej z 3 kohort:

- **Kohorta A:** decyzja o włączeniu leku CellCept® została podjęta w ciągu 7 dni po przeszczepieniu (dzień włączenia leku był dniem włączenia do programu, dane były zbierane prospektywnie przez 12 miesięcy)

- **Kohorta B:** pacjenci minimum 6 miesięcy po przeszczepieniu: decyzja o włączeniu leku CellCept® lub podwyższeniu jego dawki została podjęta w związku z koniecznością redukcji dawki inhibitorów kalcyneuryny (dzień włączenia lub podwyższenia dawki leku CellCept® był dniem włączenia do programu, dane były zbierane prospektywnie przez 12 miesięcy)

- **Kohorta C:** decyzja o włączeniu leku CellCept® została podjęta w związku z nietolerancją lub brakiem zamierzonego efektu terapeutycznego mykofenolanu sodu. (dzień włączenia leku CellCept® był dniem włączenia do programu, dane były zbierane prospektywnie przez 12 miesięcy)

Badania stężenia MPA i innych leków immunosupresyjnych wykonywano zgodnie z praktyką ośrodków, poziom MPA oznaczano metodą EMIT. Rekrutacja do badania trwała w latach 2008-2011.

W trakcie udziału w badaniu każdy pacjent był oceniany 5–cio, a pacjenci z kohorty A 6-cio krotnie w następującym schemacie:

- Wizyta kwalifikacyjna
- Wizyta 1 (tylko u pacjentów z kohorty A) – 7-14 dzień po kwalifikacji
- Wizyta 2 – 7-28 dzień po kwalifikacji
- Wizyta 3 – 3 miesiąc po kwalifikacji
- Wizyta 4 – 6 miesiąc po kwalifikacji
- Wizyta 6 – 12 miesiąc po kwalifikacji

Podczas trwania programu obserwacyjnego zbierano wyłącznie dane i oznaczenia wykonywane rutynowo. Wszelkie inne lub dodatkowe oznaczenia kliniczne, a w szczególności żadne interwencje nie były wymagane w celu realizacji protokołu badania.

Na każdej wizycie pacjenta przeprowadzono badanie przedmiotowe z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi i masy ciała. Dodatkowo na każdej wizycie pacjenta były zbierane informacje o występowaniu zdarzeń niepożądanych oraz zmianach w stosowaniu leków towarzyszących.

Wszystkie parametry laboratoryjne dokumentowane na potrzeby tego badania obserwacyjnego były rutynowo wykonywane w większości ośrodków jako standard opieki podczas leczenia immunosupresyjnego u pacjentów po przeszczepieniu narządów

mięszkowych.

W czasie wizyt kwalifikującej oraz wizyt 7-28 dnia, 3, 6 i 12 miesiącu po kwalifikacji rejestrowano następujące wyniki badań laboratoryjnych:

- Morfologia krwi
- Stężenia mocznika, kreatyniny, eGFR, i bilirubiny,
- Profil lipidowy (całkowity cholesterol, HDL, LDL)
- Aktywność ALAT i AspAT
- Aktywność GGTP, fosfatazy alkalicznej i INR – tylko u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.
- Stężenie MPA – C_0/AUC

Oceniano ponadto:

Pierwszoplanowy punkt końcowy:

1. średnią dawkę leku CellCept® (średni *through level* – C_0 MPA/ AUC MPA) u biorców nerki lub wątroby
 - Drugoplanowe punkty końcowe:
2. średnią dawkę (oraz zmianę dawki) leku CellCept® (średni *through level* – C_0 -MPA) u biorców przeszczepów:
 - W ciągu pierwszych 3 miesięcy po przeszczepieniu
 - Przed/po redukcji inhibitorów kalcyneury
 - Po konwersji z mykofenolanu sodu na mykofenolan mofetylu
3. zmiany dawki i stężenia inhibitora kalcyneury podczas obserwacji
5. przeżycie przeszczepu i pacjenta
6. częstość ostrego odrzucania w okresie 3, 6 i 12 miesięcy
7. zmianę eGFR w porównaniu do wartości wyjściowych
8. odsetek zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia

Metody statystyczne

Ze względu na obserwacyjny charakter badania nie udało się zgromadzić danych farmakokinetycznych umożliwiających przeanalizowanie pierwszoplanowego i większości drugoplanowych punktów końcowych badania. W związku z powyższym przeprowadzono analizę metodami statystyki opisowej umożliwiającą charakterystykę:

- Biorców i dawców przeszczepów;
- Immunosupresji;
- Częstości epizodów odrzucania przeszczepionego narządu;
- Częstości zdarzeń niepożądanych;
- Zmian ciśnienia tętniczego krwi;
- Zmian wyników badań laboratoryjnych.

W grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki stosowano metody statystyki opisowej określając liczbę obserwacji, wartości minimalną oraz maksymalną i obliczenia wartości średniej, odchylenia standardowego i mediany. Dla oceny korelacji dawki MMF z poziomem MPA wyliczono współczynnik korelacji Spearmana.

Ze względu na małą liczbę pacjentów po przeszczepieniu wątroby zdecydowano się na podanie indywidualnych wyników.

Wyniki

W badaniu uczestniczyło 10 ośrodków transplantacyjnych, w których włączono 156 pacjentów po przeszczepieniu narządu, w tym:

Tabela I

Okres od przeszczepienia narządu do włączenia do badania.

Period from transplantation to the study inclusion.

		Po przeszczepieniu nerki			Po przeszczepieniu wątroby	
		Kohorta A (n=102)	Kohorta B (n=28)	Kohorta C (n=22)	Kohorta A (n=2)	Kohorta B (n=2)
Okres od przeszczepu (kohorta A - dni, kohorta B i C - miesiące)	średnia ± SD	0,0±0.1	75,6±40.8	32,9±29,6	4,5	10,17
	mediana	0	67	21		
	min - max	-1-1	6-170	0-98		

Tabela II

Charakterystyka początkowa pacjentów.

Baseline characteristics.

		Po przeszczepieniu nerki			Po przeszczepieniu wątroby	
		Kohorta A (n=102)	Kohorta B (n=28)	Kohorta C (n=22)	Kohorta A (n=2)	Kohorta B (n=2)
Wiek (lata)	średnia ± SD	45,2±13,8	44,1±12,4	46,0±12,4	40,51	33,62
	Mediana	48	46	50		
	min -max	18-79	19-60	20-68		
Płeć	Kobiety	40 (39,2%)	14 (50,0%)	12 (54,5%)	1	0
	mężczyźni	62 (60,8%)	14 (50,0%)	10 (45,5%)	1	2
Masa ciała (kg)	średnia ± SD	69,7±13,6	71,7±13,0	74,9±17,9	56,61	82,98
	Mediana	70	67	74		
	min -max	37-108	55-96	48-103		
Wzrost (cm)	średnia ± SD	170,0±8,2	169,3±8,7	169,8±10,0	158-175	166-170
	Mediana	168	168	167		
	min -max	152-192	156-186	158-190		
BMI	średnia ± SD	24,0±4,1	24,9±3,1	25,8±4,9	19,9-22,4	29,8-33,9
	Mediana	23,5	25,0	25,0		
	min -max	15,4-35,2	19,4-30,4	18,3-34,9		

Tabela III

Liczba pacjentów, którzy zgłosili się na wizytę oraz którzy zostali trwale utraceni z obserwacji między daną wizytą a następną wizytą.

Number of observed patients and patients lost from follow-up between the following visits.

Wizyta	Kohorta A (n=102)		Kohorta B (n=28)		Kohorta C (n=22)	
	Obecnych na wizycie	Utraconych	Obecnych na wizycie	Utraconych	Obecnych na wizycie	Utraconych
Wizyta kwalifikacyjna	102	1	28	0	22	0
Wizyta 2	101	1				
Wizyta 3	100	5	26	0	21	0
Wizyta 4	95	6	28	0	22	2
Wizyta 5	89	1	28	1	20	2
Wizyta 6	88		27		18	
Razem		14 (13,7%)		1 (3,6%)		4 (18,2%)

- 152 chorych po przeszczepieniu nerki (102 - w kohorcie A, 28 - w kohorcie B i 22 - w kohorcie C)

- 4 chorych po przeszczepieniu wątroby (2 - w kohorcie A i 2 - w kohorcie B).

Okres jaki minął od przeszczepienia narządu do włączenia do badania przedstawiono w tabeli I.

Wśród 156 pacjentów było 67 kobiet i 89 mężczyzn rasy kaukaskiej w wieku od 18 do 79 lat. Charakterystykę pacjentów w poszczególnych kohortach przedstawia ta-

bela II. Ze względu na małą liczbę pacjentów po przeszczepieniu wątroby ich wyniki są przedstawione indywidualnie.

Badanie zgodnie z protokołem ukończyło łącznie 136 pacjentów, w tym 133 po przeszczepieniu nerki oraz 3 po przeszczepieniu wątroby. Liczby pacjentów po przeszczepieniu nerki wyłączanych na poszczególnych etapach badania przedstawia tabela III. Z grupy pacjentów po przeszczepieniu wątroby z kohorty A pomiędzy wizytami 2 i 3 wyłączono jednego chorego.

Tabela IV

Dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Mycophenolate mofetil doses in patients after kidney transplantation.

	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia±SD	mediana	min-max	n	średnia±SD	mediana	min-max	n	średnia±SD	Mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	101 ^a	1,87±0,39	2,00	1,00-3,00	28	1,54±0,38	1,50	1,00-2,00	22	1,32±0,53	1,00	0,25-2,00
Wizyta 2	98 ^a	1,90±0,37	2,00	1,00-3,00								
Wizyta 3	96 ^a	1,56±0,49	1,50	1,00-3,00	26	1,67±0,40	1,63	1,00-2,50	21	1,39±0,53	1,00	0,50-2,00
Wizyta 4	94 ^a	1,43±0,49	1,25	1,00-3,00	28	1,63±0,42	1,50	1,00-2,50	20 ^a	1,43±0,64	1,25	0,25-3,00
Wizyta 5	85 ^a	1,36±0,43	1,00	0,75-2,00	28	1,62±0,42	1,50	1,00-2,50	18 ^a	1,24±0,47	1,00	0,50-2,00
Wizyta 6	86 ^a	1,36±0,42	1,00	1,00-2,00	27	1,62±0,45	1,50	1,00-2,50	18	1,19±0,53	1,00	0,25-2,00

^abraki danych (liczba pacjentów z danymi różni się od należnej na danej wizycie liczby pacjentów)

Tabela V

Porównanie dawkowania mykofenolanu mofetylu u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Mycophenolate mofetil doses in patients after kidney transplantation.

	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia±SD	mediana	p ^a	n	średnia±SD	mediana	p ^b	n	średnia±SD	mediana	p ^b
Wizyta kwalifikacyjna	79	1,87±0,36	2,00	x	25	1,50±0,38	1,50	x	16	1,19±0,49	1,00	x
Wizyta 2	79	1,91±0,34	2,00	0,224	x	x	x	x	x	x	x	x
Wizyta 3	79	1,49±0,50	1,50	<0,001	25	1,66±0,41	1,50	0,021	16	1,27±0,50	1,00	0,500
Wizyta 4	79	1,42±0,49	1,00	<0,001	25	1,63±0,42	1,50	0,037	16	1,34±0,66	1,00	0,500
Wizyta 5	79	1,36±0,43	1,00	<0,001	25	1,63±0,42	1,50	0,037	16	1,27±0,50	1,00	0,500
Wizyta 6	79	1,36±0,42	1,00	<0,001	25	1,63±0,44	1,50	0,097	16	1,22±0,55	1,00	1,000

^aw teście Wilcoxon^bw teście dokładnym Wilcoxon

Tabela VI

Wyniki C₀ MPA i AUC MPA u wszystkich biorców, u których wykonano oznaczenia.C₀ MPA and AUC MPA in all recipients whose PK parameters were performed.

PK MPA	wizyta	średnia dawka CC					AUC MPA				
			liczba wyników C zero	mediana C zero	średnia C zero	min C zero	max C zero	liczba wyników AUC	mediana AUC	średnia AUC	min AUC
1	1,45	10	1,81	2,17	1,4	4,42	1	88,0	88,0	88,0	88,0
2	1,92	32	2,4	3,26	0,48	13,67	6	42,65	47,24	26,1	85,5
3	1,47	51	1,76	2,54	0,33	11,72	9	51,98	46,31	22,82	78,6
4	1,42	47	1,95	2,86	0,94	8,54	11	65,0	60,87	11,7	103
5	1,39	43	2,4	2,76	0,84	6,4	13	55,45	47,41	20,88	71,3
6	1,32	42	1,85	2,6	0,93	6,21	9	43,5	44,32	25,45	62,2

W czasie 12 miesięcy obserwacji zmarło 3 (1,9%) pacjentów. U 5 (3,2%) pacjentów doszło do utraty przeszczepionego narządu. U 4 (2,7%) pacjentów obserwację przerwano z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (3 pacjentów po przeszczepieniu nerki) i leukopenia (1 pacjent po przeszczepieniu wątroby). Ponadto 4 (2,7%) pacjentów utracono z obserwacji z powodu przeniesienia do innego ośrodka transplantacyjnego.

Okres obserwacji i odstępów pomiędzy wizytami były zgodne z założeniami protokołu u pacjentów po przeszczepieniu nerki i po przeszczepieniu wątroby.

Mykofenolan mofetylu

Dawkowanie mykofenolanu mofetylu u

wszystkich pacjentów po przeszczepieniu nerki przedstawia tabela IV.

W kohorcie A u pacjentów *de novo* wyjściowa dawka MMF wynosiła 1,87 g/dobę, w kohorcie B (późny okres po transplantacji) była niższa i wynosiła średnio 1,56 g/d a w kohorcie C 1,32 g/d.

Porównanie dawkowania mykofenolanu mofetylu u pacjentów z kompletem danych (tabela V) wykazało, że:

- w kohorcie A dawka mykofenolanu mofetylu statystycznie istotnie zmniejszała się w trakcie leczenia (na wizycie 6 dawka wynosiła 66,7% dawki początkowej),

- w kohorcie B dawka mykofenolanu mofetylu nieznacznie, ale statystycznie znacząco wzrastała (na wizycie 6 dawka wynosiła 111,7% dawki początkowej)

- w kohorcie C nie stwierdzono istotnych

statystycznie zmian dawki mykofenolanu mofetylu.

Dawkowanie mykofenolanu mofetylu u pacjentów po przeszczepieniu wątroby wynosiło od 0,5 do 2,0 podczas pierwszej wizyty i 0,5-1,0 podczas kolejnych wizyt. Ze względu na małą liczbę pacjentów nie przeprowadzono porównań dawkowania pomiędzy kolejnymi wizytami.

W czasie całego badania wykonano łącznie 222 oznaczenia MPA C₀ oraz 51 oznaczeń AUC MPA. Dane farmakokinetyczne z podziałem na kolejne wizyty przedstawiono w tabeli VI. Ze względu na ograniczoną liczbę danych nie jest możliwe wyliczenie zmienności statystycznej. Ogólnie, mediana MPA C₀ jest poniżej zalecanych wartości 3-5 mikrogramów x h/l, natomiast mediana AUC MPA mieści się w

Tabela VII

Liczba pacjentów, u których przez cały czas badania stosowano określony lek immunosupresyjny.

Number of patients continuing the same IS drug through the whole study period.

Lek immunosupresyjny		Po przeszczepieniu nerki			Po przeszczepieniu wątroby	
		Kohorta A (n=102)	Kohorta B (n=28)	Kohorta C (n=22)	Kohorta A (n=2)	Kohorta B (n=2)
Cyklosporyna	Equoral	0	2 (7%)	0	0	0
	Neoral	10 (10%)	7 (25%)	6 (27%)	0	0
Tacrolimus	Advagraf	20 (20%)	6 (21%)	3 (14%)	0	0
	Prograf	31 (30%)	5 (18%)	5 (23%)	1 (50%)	1 (50%)
Zmiana immunosupresji lub brak danych		41 (40%)	8 (29%)	8 (36%)	1 (50%)	1 (50%)

Tabela VIII

Procentowe zmiany dawek inhibitorów kalcyneury w biorców nerki.

Changes (%) in calcineurin inhibitor doses.

	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia ± SD	mediana	min-max	n	średnia ± SD	Mediana	min-max	n	średnia ± SD	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	60	100,0%	100,0%	100,0%	20	100,0	100,0%	100,0%	14	100,0%	100,0%	100,0%
Wizyta 2	59	90,6% ± 26,0%	88,9%	50,0%-200,0%	x	x	X	X	x	x	x	x
Wizyta 3	60	81,2% ± 30,7%	80,9%	31,3%-200,0%	20	83,8% ± 16,0%	82,9%	60,0%-100,0%	14	104,4% ± 15,5%	100,0%	88,9%-15,0%
Wizyta 4	60	59,7% ± 30,6%	50,0%	10,7%-150,0%	20	89,0% ± 29,2%	77,5%	40,0%-150,0%	14	101,7% ± 16,5%	100,0%	62,5%-125,0%
Wizyta 5	60	22,2% ± 22,2%	40,6%	10,7%-109,1%	20	87,1% ± 29,2%	81,7%	40,0%-150,0%	14	91,6% ± 24,0%	100,0%	33,3%-125,0%
Wizyta 6	60	20,4% ± 20,4%	35,4%	7,1%-125,0%	20	84,6% ± 30,0%	77,5%	33,3%-150,0%	14	80,7% ± 26,4%	78,2%	33,3%-125,0%

*)braki danych (liczba pacjentów z danymi różni się od należącej na danej wizycie liczby pacjentów)

Tabela IX

Zmiany stężeń Neoralu u biorców nerki.

Changes in Neoral concentrations in kidney recipients.

	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia ± sd	mediana	min-max	n	średnia ± SD	mediana	min-max	n	średnia ± sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	10	597,5±105,7	600	475-750	7	157,1±34,5	150	125-225	6	250,0±72,5	250	150-350
Wizyta 2	9	505,6±102,9	500	325-700	x	X	x	x	x	x	x	x
Wizyta 3	10	385,0±80,1	375	300-500	7	139,3±47,6	125	100-225	6	254,2±79,7	250	150-375
Wizyta 4	10	270,0±57,5	250	200-400	7	142,9±51,5	125	100-225	6	254,2±79,7	250	150-375
Wizyta 5	10	230,0±32,9	250	175-275	7	142,9±51,5	125	100-225	6	245,8±74,9	238	150-350
Wizyta 6	10	105,0±35,0	200	150-250	7	139,3±45,3	125	100-200	6	225,0±87,1	238	150-300

zalecanych wartościach 30-60 mg x h/l.

Stwierdzono umiarkowanie dodatnią korelację (współczynnik korelacji Spearmana) pomiędzy dawką dobową MMF a stężeniem C₀ MPA u biorców nerki podczas każdej wizyty, poza wizytą 2 (CC= 0,3-0,6). Ze względu na małą liczbę oznaczeń AUC MPA nie przeprowadzono korelacji z dawką MMF ani poziomem C₀ MPA.

Cyklosporyna i takrolimus

Dostępne informacje o pozostałych lekach immunosupresyjnych pokazują, że w grupie pacjentów po przeszczepieniu nerki preparaty takrolimusu były częściej stosowane niż preparaty cyklosporyny (Tabela VII).

Zmiana immunosupresji odbywała się w zakresie inhibitorów kalcyneury:

Konwersja Neoral→Advagraf- 4 pacjentów
Konwersja Prograf→Advagraf- 8 pacjentów
Konwersja Prograf→Neoral- 3 pacjentów
Konwersja Advagraf→Prograf- 5 pacjentów

W kolejnej tabeli (tabela VIII) przedstawiono zmiany procentowe dawek inhibitorów kalcyneury w stosunku do wartości wyjściowej dla tych pacjentów, którzy w czasie badania przyjmowali cały czas jeden z poniższych leków: cyklosporynę (equoral), cyklosporynę (neoral), takrolimus (advagraf), takrolimus (prograf) u 60 biorców z kohorty A, u 20 pacjentów z kohorty B i 14 u pacjentów z kohorty C.

W grupie A po 12 miesiącach obserwacji pacjenci otrzymywali 20,4% wyjściowej dawki inhibitora kalcyneury, w kohorcie B dawkę IK zredukowano o około 20% a w grupie C biorcy nerki po 12 miesiącach obserwacji otrzymywali 80,7% dawki początkowej IK.

Zmiany stężeń inhibitorów kalcyneury u biorców nerki otrzymujących cały czas ten sam lek przedstawiono w tabelach IX, X, XI. Średnie stężenie Advagrafu po 12 miesiącach obserwacji w kohorcie A wynosiło 6,0 ng/ml, w kohorcie B 3,4 ng/ml a Prografu odpowiednio 4,0 ng/ml i 2,3 ng/ml.

Indukcja immunosupresji

Przeciwciała monoklonalne jako indukcję immunosupresji otrzymało 14 pacjentów po przeszczepieniu nerki (ATG - 5, Simulect – 9 pacjentów).

Glikokortykoidy

Większość pacjentów po przeszczepieniu nerki i wątroby we wszystkich kohortach otrzymywała steroidy. Dawki steroidów w dniu zakończenia badania we wszystkich kohortach były podobne.

Proces odrzucania przeszczepu

U pacjentów po przeszczepieniu nerki zarejestrowano łącznie 23 (15%) epizody ostrego odrzucania narządu przeszczepionego. Najwięcej epizodów ostrego odrzucania obserwowano w kohorcie A w czasie wizyty 2 i 3. U pacjentów po przeszczepieniu wątroby stwierdzono tylko jeden epizod odrzucania narządu przeszczepionego (Tabela XII).

Tabela X

Zmiany stężeń preparatu Advagraf u biorców nerki.
Changes in Advagraf concentration in kidney recipients.

	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia ± sd	mediana	min-max	n	średnia ± SD	mediana	min-max	n	średnia ± sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	20	14,3±4,1	14	6-25	6	4,2±2,6	4	1-8	3	4,0±1,0	4	3-5
Wizyta 2	20	13,1±3,6	12	7-22	x	X	x	x	x	x	x	x
Wizyta 3	20	12,3±3,2	12	7-20	6	3,0±1,8	2,5	1-6	3	4,3±1,2	5	3-5
Wizyta 4	20	9,6±3,2	9,5	5-15	6	3,0±1,7	2,3	2-6	3	4,5±0,9	5	3,5-4
Wizyta 5	20	7,2±2,4	7	4-12	6	3,1±1,9	2	2-6	3	3,8±0,3	4	3,5-4
Wizyta 6	20	6,0±1,7	5,5	3-10	6	3,4±2,4	2,3	2-7	3	3,2±0,3	3	3-3,5

Tabela XI

Zmiany stężeń preparatu Prograf u biorców nerki.
Changes in Prograf concentration in kidney recipients.

	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia ± sd	mediana	min-max	n	średnia ± SD	mediana	min-max	n	średnia ± sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	31	12,4±3,4	12	4-18	5	3,2±1,9	3	1-6	5	4,5±2,3	4,5	2-8
Wizyta 2	30	10,4±2,8	11	4-16	x	X	x	X	x	x	x	x
Wizyta 3	31	9,4±3,2	10	4-16	5	2,4±1,1	2	1-4	5	4,5±2,1	4	3-8
Wizyta 4	31	6,3±2,9	6	1,5-15	5	2,5±1,0	2	1,5-4	5	3,9±1,3	3,5	2,5-5,5
Wizyta 5	31	5,0±2,2	4,5	1,5-10	5	2,4±1,1	2	1,5-4	5	3,3±1,6	4	1-5
Wizyta 6	31	4,0±1,7	4	1-8	5	2,3±1,5	3	0,5-4	5	2,7±1,2	2,5	1-4

Tabela XII

Epizody ostrego odrzucania narządu przeszczepionego.
Acute rejections of transplanted organ.

Ostre odrzucanie przeszczepu		Po przeszczepieniu nerki			Po przeszczepieniu wątroby	
		Kohorta A (n=102)	Kohorta B (n=28)	Kohorta C (n=22)	Kohorta A (n=2)	Kohorta B (n=2)
Wizyta 2	Tak	6	0	0	0	0
	Nie	94	0	0	2	0
	brak danych	2	28	22	0	2
Wizyta 3	Tak	7	1	1	1	0
	Nie	93	25	20	1	2
	brak danych	2	2	1	0	0
Wizyta 4	Tak	2	0	0	0	0
	Nie	93	28	21	1	2
	brak danych	7	0	1	1	0
Wizyta 5	Tak	2	1	0	0	0
	Nie	87	27	20	1	2
	brak danych	13	0	2	1	0
Wizyta 6	Tak	1	1	1	0	0
	Nie	87	26	17	1	2
	brak danych	14	1	4	1	0

Zdarzenia niepożądane

W czasie badania u 79 pacjentów po przeszczepieniu nerki zarejestrowano łącznie 149 zdarzeń niepożądanych, w tym u 4 pacjentów wystąpiły zdarzenia o charakterze ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z lekiem CellCept®. U tych 4 pacjentów wystąpiło łącznie 8 ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem.

(Tabela XIII). Zdarzenie niepożądane zaklasyfikowane, jako ciężkie zdarzenia niepożądane występowały wyłącznie w kohorcie A. W 34 z 149 zdarzeń niepożądanych, w tym w 8 z 9 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych występował związek z lekiem CellCept®.

Najczęstszą grupą zdarzeń niepożądanych u pacjentów po przeszczepieniu

nerki były zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych, zaburzenia żołądka i jelit oraz zakażenia. (Tabela XIV).

Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem CellCept® dotyczyły zaburzeń ogólnych (3 zdarzenia), zaburzeń żołądka i jelit (2 przypadki) i zakażeń (2 przypadki).

W grupie 4 pacjentów po przeszczepie-

Tabela XIII

Liczba zdarzeń niepożądanych (w nawiasie podano liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych).

Adverse events (serious adverse events).

Zdarzenia niepożądane		Po przeszczepieniu nerki			Po przeszczepieniu wątroby	
		Kohorta A (n=102)	Kohorta B (n=28)	Kohorta C (n=22)	Kohorta A (n=2)	Kohorta B (n=2)
Wizyta 1	Tak	28			1	
	Nie	81			1	
	brak danych	1			0	
Wizyta1a	Tak	21 (1)	4	2	1	0
	Nie	79	24	20	1	2
	brak danych	2	0	0	0	0
Wizyta 2	Tak	27	5	4	0	0
	Nie	68	23	18	1	2
	brak danych	7	0	0	1	0
Wizyta 3	Tak	21 (2)	3	1	0	0
	Nie	68	25	19	1	2
	brak danych	13	0	2	1	0
Wizyta 3	Tak	16 (1)	6	5	0	1
	Nie	72	21	13	1	1
	brak danych	14	1	4	1	0
Razem		105	18	12	2	1

Tabela XIV

Rodzaj zdarzeń niepożądanych (w nawiasie podano liczbę ciężkich zdarzeń niepożądanych).

Adverse events by type (serious adverse events).

Pacjenci ze zdarzeniami niepożądanymi	Po przeszczepieniu nerki			Po przeszczepieniu wątroby	
	Kohorta A (n=102)	Kohorta B (n=28)	Kohorta C (n=22)	Kohorta A (n=2)	Kohorta B (n=2)
Ogółem liczba zdarzeń	129(9)	11	10	1	1
w tym związane z badanym lekiem	34 (8)	3	2	0	0
zaburzenia endokrynologiczne	5 (1)	0	0	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0(1)	0	0	0	0
zaburzenia krwi i układu chłonnego	9	1	0	0	0
w tym związane z badanym lekiem	7	1	0	0	0
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6	0	1	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	0	0	0	0
zaburzenia naczyniowe	4	0	0	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	0	0	0	0
zaburzenia nerek i dróg moczowych	28 (1)	4	2	1(1)	0
w tym związane z badanym lekiem	3(0)	0	0	0 (0)	0
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	6(3)	1	1	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	0	0	0	0
zaburzenia psychiczne	1	0	0	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	0	0	0	0
zaburzenia serca	2	0	1	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	0	0	0	0
zaburzenia układu immunologicznego	2	1	0	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	1	0	0	0
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5	2	2	0	0
w tym związane z badanym lekiem	0	0	1	0	0
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	0	1	1(2)	1
w tym związane z badanym lekiem	0	0	0	0(0)	0
zaburzenia żołądka i jelit	6 (2)	4	2	0	0
w tym związane z badanym lekiem	4 (2)	1	1	0	0
zakażenia	16 (2)	4	2	0	0
w tym związane z badanym lekiem	7 (2)	2	0	0	0

Tabela XV

Charakterystyka skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi u pacjentów po przeszczepieniu nerki.
Systolic and diastolic blood pressure in patients after kidney transplantation.

Ciśnienie skurczowe krwi (mmHg)												
	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	102	138,6±20,9	140	85-220	28	136,6±15,4	130	110-180	22	134,1±16,7	133	110-170
Wizyta 2	99 ^a	135,8±14,5	135	80-180								
Wizyta 3	100	133,0±14,6	130	90-185	26	132,3±12,5	130	110-160	21	134,5±12,3	135	110-160
Wizyta 4	94 ^a	130,1±12,1	130	100-150	28	132,9±11,9	130	115-160	21 ^a	132,9±13,9	130	110-160
Wizyta 5	88 ^a	130,4±14,8	130	90-190	28	128,4±14,1	123	110-170	20	136,5±18,2	140	110-180
Wizyta 6	88	129,9±13,0	130	110-180	27	129,6±11,3	130	111-160	18	133,3±13,2	130	110-160
Ciśnienie rozkurczowe krwi (mmHg)												
	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	102	85,3±11,6	90	60-120	28	83,6±9,0	80	70-110	22	80,9±8,1	80	70-90
Wizyta 2	99 ^a	81,0±8,6	80	60-110								
Wizyta 3	100	80,9±7,6	80	60-100	26	82,0±7,1	80	65-100	21	80,0±5,5	80	70-90
Wizyta 4	94 ^a	79,1±8,0	80	60-100	28	81,5±5,6	80	75-100	21 ^a	80,0±7,7	80	60-90
Wizyta 5	88 ^a	78,8±7,5	80	60-100	28	80,0±7,8	80	70-100	20	84,8±10,2	80	70-110
Wizyta 6	88	79,5±7,4	80	60-100	27	80,9±5,7	80	70-100	18	81,4±7,6	80	60-90

^abraki danych (liczba pacjentów z danymi różni się od należnej na danej wizycie liczby pacjentów)

Tabela XVI

Charakterystyka stężenia kreatyniny we krwi pacjentów po przeszczepieniu nerki.
Creatinine levels in patients after kidney transplantation.

	Stężenie kreatyniny (mg/dl)											
	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia±sd	Mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	101 ^a	6,71 ± 2,34	6,5	1,7-16	28	1,74 ± 0,46	1,7	0,83-2,8	22	1,59 ± 0,55	1,51	0,76-2,89
Wizyta 3	100	2,13 ± 1,45	1,68	0,7-8,8	26	1,67 ± 0,55	1,52	0,77-3,1	22	1,7 ± 0,58	1,65	0,8-2,92
Wizyta 4	95	1,71 ± 0,74	1,51	0,7-5,4	28	1,56 ± 0,56	1,45	0,68-2,9	21 ^a	1,67 ± 0,63	1,6	0,8-3,56
Wizyta 5	89	1,62 ± 0,61	1,5	0,7-4,1	28	1,73 ± 0,94	1,51	0,67-5,4	20	1,59 ± 0,49	1,55	0,79-2,64
Wizyta 6	88	1,59 ± 0,65	1,48	0,78-4,2	27	1,74 ± 1,1	1,5	0,64-6,3	18	1,57 ± 0,52	1,5	0,76-3,02

^abraki danych (liczba pacjentów z danymi różni się od należnej na danej wizycie liczby pacjentów)

niu wątroby u 1 wystąpiły łącznie 3 zdarzenia niepożądane. U żadnego pacjenta nie stwierdzono zdarzenia zakwalifikowanego, jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Żadne z zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych nie było związane z lekiem CellCept®.

Dane kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych

Na kolejnych wizytach badania średnia masa ciała pacjentów po przeszczepieniu nerki we wszystkich kohortach była stabilna (różnice nie przekraczały 3% średniej wartości początkowej). Średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów po przeszczepieniu nerki lub wątroby w czasie badania były stabilne i mieściły się w granicach normy (Tabela XV).

Czynność nerki przeszczepionej- stężenie kreatyniny w surowicy.

U pacjentów z kohorty A w czasie

kolejnych wizyt obserwowano szybkie obniżanie się stężenia kreatyniny w surowicy. Począwszy od wizyty 3 stężenie kreatyniny u pacjentów w kohorcie A było stabilne. W kohortach B i C średnie stężenie kreatyniny było stabilne przez cały okres badania (Tabela XVI).

U pacjentów po przeszczepieniu wątroby stężenia kreatyniny nie ulegały istotnym zmianom

Filtracja kłębuszkowa u pacjentów z kohorty A począwszy od wizyty 3 była stabilna, na poziomie filtracji w kohortach B i C (Tabela XVII).

Liczba leukocytów

Rozkład pacjentów po przeszczepieniu nerki z niską, prawidłową i wysoką liczbą leukocytów w poszczególnych kohortach przedstawia rycina 1.

Leukopenię obserwowano u 5,7%-9,7% biorców nerki w kohorcie A, u 0%-3,8% w

kohorcie B i u 4,8%-22,2% w grupie C.

Liczba płytek

Rozkład pacjentów po przeszczepieniu nerki z niską, prawidłową i wysoką liczbą płytek krwi w poszczególnych kohortach przedstawia rycina 2.

Trombocytopenię raportowano u 4,5%-9,7% biorców nerki w grupie A, u 0%-3,7% w grupie B i u 0%-16,7% w grupie C.

Stężenie hemoglobiny

Rozkład pacjentów po przeszczepieniu nerki z niskim, prawidłowym i wysokim stężeniem hemoglobiny we krwi w poszczególnych kohortach przedstawia rycina 3.

Niedokrwistość u biorców nerki obserwowano w kohorcie u 17%-51,1% w grupie A, 19,2%-35,7% w grupie B i u 38,1%-54,5% w grupie C.

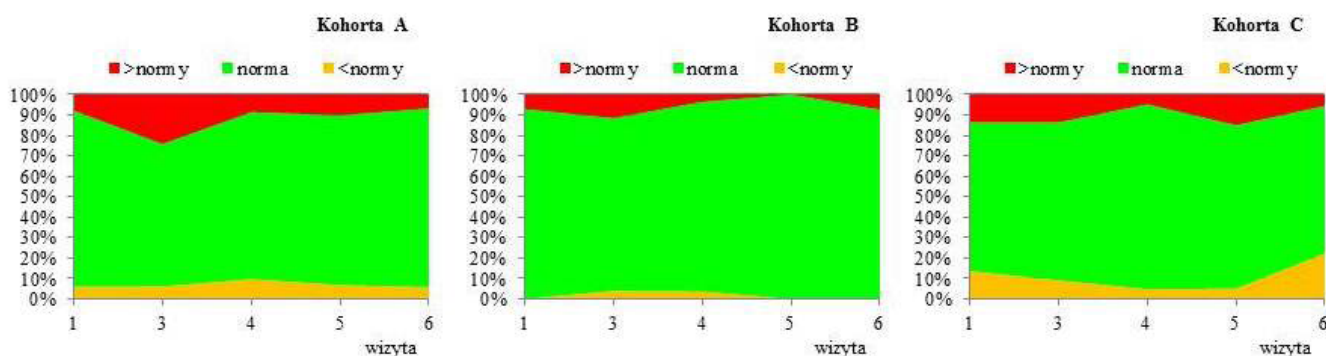
Tabela XVII

Charakterystyka filtracji kłębuszkowej (eGFR) u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

eGFR in patients after kidney transplantation.

	eGFR – wzór MDRD											
	Kohorta A (n=102)				Kohorta B (n=28)				Kohorta C (n=22)			
	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max	n	średnia±sd	mediana	min-max
Wizyta kwalifikacyjna	101 ^a	10,22±5,34	8,94	3,61-43,41	28	43,86±13,61	42,46	23,54-76,66	22	49,91±18,99	45,43	18,85-86,07
Wizyta 3	100	44,07±19,48	43,66	5,22-93	26	48,17±17,09	45,49	20,98-92,73	22	46,02±17,46	42,55	18,63-88,49
Wizyta 4	95	49,53±19,2	49,15	10,5-104,78	28	52,1±18,99	49,59	20,13-107,03	21 ^a	47,65±18,56	41,69	14,82-88,49
Wizyta 5	89	52,08±19,23	51,22	12,59-102,83	28	49,82±19,9	47,13	9,13-108,88	20	49,82±18,37	43,19	22,25-88,49
Wizyta 6	88	54,19±20,12	53,50	12,25-115,73	27	52,02±22,45	48,56	8,03-114,79	18	49,77±16,28	45,04	19,05-86,07

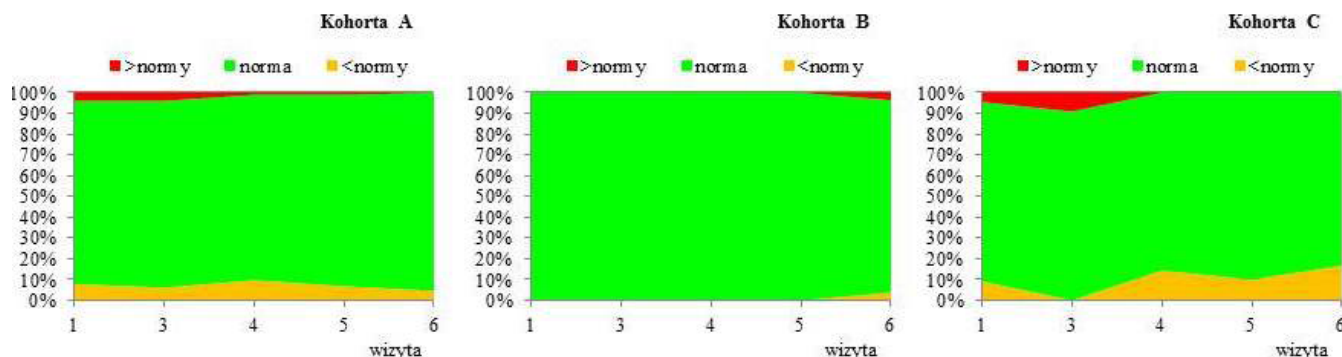
^a braki danych (liczba pacjentów z danymi różni się od należnej na danej wizycie liczby pacjentów)



Rycina 1

Odsetki pacjentów po przeszczepieniu nerki z liczbą leukocytów we krwi poniżej, w zakresie oraz powyżej normy.

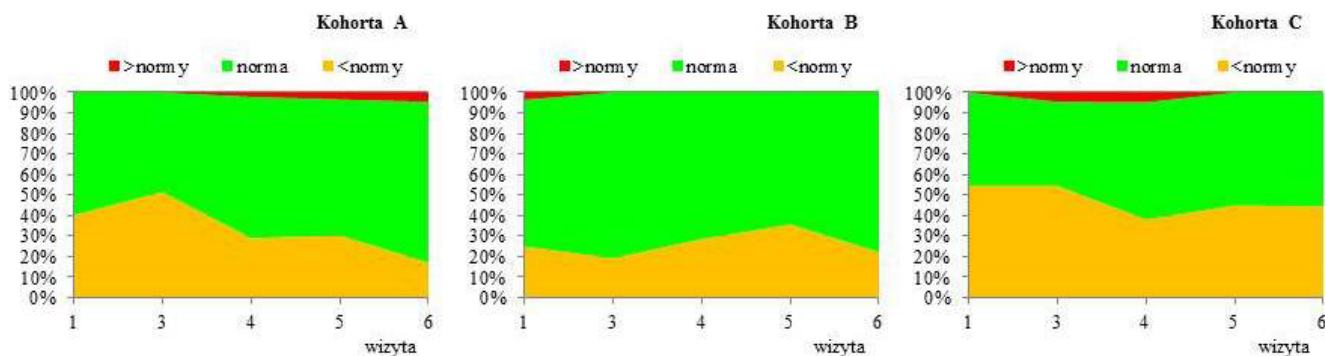
Leukocytes level in patients after kidney transplantations.



Rycina 2

Odsetki pacjentów po przeszczepieniu nerki z liczbą płytek krwi poniżej, w zakresie oraz powyżej normy.

Blood platelets level in patients after kidney transplantations.



Rycina 3

Odsetki pacjentów po przeszczepieniu nerki ze stężeniem hemoglobiny we krwi poniżej, w zakresie oraz powyżej normy.

Hb level in patients after kidney transplantations.

Dyskusja

Cellcept® firmy Roche jest zarejestrowany do stosowania w profilaktyce odrzucania alloprzeszczepu u dorosłych biorców nerki (1995), serca (1998), wątroby (2000). Jego wprowadzenie w połowie lat 90-tych ubiegłego wieku przyczyniło się do redukcji częstości procesu ostrego odrzucania i przyniosło poprawę przeżycia pacjentów i przeszczepu nerkowego. W Polsce dostępność leku Cellcept® dla biorców przeszczepów bez ograniczeń nastąpiła dopiero na początku poprzedniej dekady, wcześniej otrzymywali go tylko pacjenci wysokiego ryzyka a w ramach oszczędności często stosowano wyjściową dawkę dobową 1,0 w skojarzeniu z takrolimusem a nie zalecane 2,0 g/dobę [7].

W przeprowadzonym badaniu obserwacyjnym, w którym uczestniczyło 10 polskich ośrodków transplantacyjnych wzięło udział 156 biorców, z czego 12-miesięczna obserwacja zakończyło 133 biorców nerki i 3 biorców wątroby. Głównym celem badania była ocena aktualnego dawkowania leku Cellcept® w różnych sytuacjach klinicznych w codziennej praktyce: u biorców *de novo* nerki lub wątroby, w ustalaniu leczenia podtrzymującego w późnym okresie po transplantacji oraz w przypadku konwersji z mykofenolanu sodu do mykofenolanu mofetylu. Największą liczebnie była kohorta A, 102 pacjentów bezpośrodkowo po transplantacji nerki otrzymało średnią wyjściową dawkę leku Cellcept® wysokości 1,87 g/d, w trakcie 12-miesięcznej obserwacji dawka uległa stopniowej redukcji do 1,36 g/dobę. Wskazuje to, że większość pacjentów otrzymała zalecaną wyjściową dawkę 2,0 g/d. W badaniu Symphony średnia dawka leku Cellcept® podczas 12 miesięcy po TPN wynosiła 1,55 g/dobę [8]. W kohorcie B, wyjściowa dawka była niższa i wynosiła średnio 1,54 g/d oraz nieznacznie zmniejszenie wzrosła po 12 miesiącach do dawki 1,62 g/d. Niższa wyjściowa dawka MMF wynika prawdopodobnie z późnego okresu po transplantacji, modyfikacji leczenia podtrzymującego dokonywano w średnio 75,6 miesiąca po przeszczepieniu. W kohorcie C konwersja miała miejsce 32,9 miesiący po transplantacji i dawka leku Cellcept® wynosiła jedynie 1,39 mg/d, co zapewne wynikało z obawy przed działaniami niepożądanymi, które obserwowano podczas podawania mykofenolanu sodu, dawka MMF do końca obserwacji pozostała stabilna. Redukcja dawki jest bardzo często obserwowanym postępowaniem, zwłaszcza po upływie pierwszych 3-6 miesięcy po transplantacji w celu minimalizacji immunosupresji lub zmniejszenia działań niepożądanych. Redukcja dawki MMF nie wiąże się z obniżeniem ekspozycji na MPA, gdyż cechą farmakokinetyczną leku Cellcept® jest wzrost ekspozycji na lek w miarę upływu czasu po transplantacji, MPA AUC we wczesnym okresie po TPN (3 m) jest o 30-50% niższe dla tej samej dawki MPA w porównaniu z późnym okresem po przeszczepieniu. Monitorowanie terapeutycznego stężenia leku (TDM *therapeutic drug monitoring*) pozwala ustalić dawkowanie tak, by stężenia leku we krwi osiągnęły zakres charakteryzujący się zarówno skutecznością działania jak i małym ryzykiem wystąpienia objawów

ubocznych. Metody oceny ekspozycji na MPA obejmują poziom C_0 (minimalne stężenie leku, tzw. *trough level*, czyli po 12 h od poprzedniej dawki), pole pod krzywą czyli całkowitą ekspozycję na lek: AUC_{0-12} , w praktyce częściej wykorzystuje się wzory skrócone LSS (*limited- sample strategy*): C_0 , C_{30} , C_2 lub C_{20} , C_1 , C_3 (estymator bajezyjski). Metodą referencyjną oznaczania stężenia MPA jest HPLC (chromatografia cieczowa), jednak w praktyce stosuje się metody immunoenzymatyczne (EMIT), które zawyżają wynik o około 20%. Pole pod krzywą lepiej koreluje z dawką leku niż oznaczanie C_0 . Monitorowanie stężenia MPA nie jest rutynowo stosowane, jednak za jego przydatnością przemawia mniejsza ekspozycja na MMF we wczesnym okresie po TPN, inna ekspozycja na MPA przy Cyklosporynie i takrolimuse [9]. Zespół Ekspertów Światowego Towarzystwa Transplantacyjnego w opublikowanym w 2010 roku Konsensusie zaleca monitorowanie MPA w wybranych sytuacjach klinicznych: zmiany leczenia immunosupresyjnego, przy redukcji CNI, w przypadkach wystąpienia ostrego odrzucania lub działań niepożądanych. Wyniki trzech badań randomizowanych (badania APOMYGRE, FDCC i Opticept) wykazały, że terapeutyczne monitorowanie MPA poprawia jego skuteczność w ciągu pierwszych 3 miesięcy po transplantacji. Stwierdzono korelację ekspozycji z występowaniem procesu ostrego odrzucania bez względu na rodzaj CNI, natomiast nie znaleziono takiej zależności w odniesieniu do wystąpienia działań niepożądanych. Nie zaleca się monitorowania MPA w późnym okresie po TPN bez istotnych wskazań. Docelowa zalecana ekspozycja MPA AUC_{0-12} wynosi 30-60 mg*h/l przy stosowaniu inhibitorów kalcyneuryny, w przypadku C_0 MPA oznaczonego metodą EMIT 3-5 ng/ml [10]. Spulowane wyniki 3 badań farmakokinetycznych z MMF (Symphony, FDCC i Opticept) wykazały, że wyższe dawki leku Cellcept® przy niższych stężeniach takrolimusu korelują z lepszą czynnością nerek po 12 miesiącach po TPN [11].

W przeprowadzonym badaniu obserwacyjnym tylko u części pacjentów w trakcie rutynowej opieki potransplantacyjnej oznaczono MPA C_0 (222 oznaczeń) a u nielicznych MPA AUC (51 oznaczeń). Z powodu zbyt małej liczby oznaczeń farmakokinetycznych nie przeprowadzono pełnej analizy statystycznej, uzyskano jedynie umiarkowaną dodatnią korelację dawki MMF z C_0 MPA podczas wszystkich wizyt poza wizytą 2 w kohorcie A. W całej obserwowanej grupie biorców mediana MPA C_0 była poniżej zalecanych wartości 3-5 mikrogramów x h/l, natomiast mediana AUC MPA mieści się w zalecanych wartościach 30-60 mg x h/l. W badaniu Symphony w grupie otrzymującej takrolimus ekspozycja na MPA była wyższa niż w prezentowanym badaniu; MPA C_0 po 3 miesiącach po TPN wynosiło średnio 1,7 ng/ml (metoda HPLC) a AUC MPA średnio 67,7 mg*h/l [12]. Mieszcząc się w zalecanych granicach MPA AUC pozwala sugerować, że biorcy nerki otrzymywali adekwatną dawkę MMF mimo obniżonego C_0 o adekwatności immunosupresji możemy także wnioskować na podstawie niskiego odsetka procesu odrzucania, który

wynosił 15% i dotyczył głównie pierwszych 3 miesięcy po transplantacji w kohorcie A. Odsetek występowania procesu ostrego odrzucania w przeprowadzonym badaniu jest porównywalny z danymi największych rejestrów amerykańskiego USRDS i CTS. Również w badaniu Symphony częstość potwierdzonego biopsją procesu odrzucania wynosiła w grupie takrolimusu 12% a po dejrzenia lezonego 17% [2]. Współczesna immunosupresja oparta na takrolimuse, MMF, GS i indukcji zapewnia częstość procesu odrzucania w pierwszym roku po transplantacji poniżej 20%. W schemacie immunosupresji chorzy obok MMF otrzymywali inhibitor kalcyneuryny, ponad połowa z nich takrolimus lub takrolimus MR. W kohorcie A oczywistym jest, że dawki CNI ulegały stopniowej redukcji, po 12 miesiącach biorcy otrzymywali 20% wyjściowej dawki a w kohortach B i C dawka po 12 miesiącach była zredukowana o 20%. Poziomy advagrafu po 12 miesiącach wynosił 6 ng/ml a w pozostałych grupach poziom leku był poniżej 5 ng/ml. W badaniu Symphony zalecany poziom takrolimusu wynosił 3-7 ng/ml, jednak podczas całego badania utrzymywany był na górnym poziomie i średnio podczas 12 miesięcy wyniósł 6,6 ng/ml [8]. Ostatnio podkreśla się, że nadmierna redukcja immunosupresji może być przyczyną przewlekłego odrzucania przeszczepu i uważa się, że nie należy nadmiernie redukować CNI, gdyż zmiany przewlekłe nie wynikają z nefrotoksyczności, tylko reakcji immunologicznej. Gerard Opelz na podstawie danych rejestru CTS (*Collaborative Transplant Study*) wykazał, że istotnie lepsze 5-letnie przeżycie przeszczepu nerki uzyskują biorcy, u których po roku od transplantacji poziom takrolimusu wynosił powyżej 5 ng/ml. Dane CTS wskazują także, że dawka MPA > 1,5 g/dobę po roku od transplantacji zapewnia istotnie lepsze 5-letnie przeżycie przeszczepu nerki [13]. W badanej grupie 4 pacjentów utraciło przeszczep w trakcie obserwacji a 3 zmarło, co daje bardzo dobre wyniki przeżywalności pacjenta i przeszczepu.

Czynność nerki przeszczepionej w kohorcie A ulegała stopniowej poprawie i od wizyty 3 była stabilna, podobnie zachowywało się szacowane przesączanie kłębuszkowe mierzone wzorem MDRD. Osiągnięcie dobrej czynności nerki w pierwszym roku po transplantacji jest jednym z ważniejszych czynników rokowniczych dobrego odległego przeżycia przeszczepu. W kohorcie B modyfikacja immunosupresji ustabilizowała czynność przeszczepu a w kohorcie C konwersja leczenia nie wpłynęła na czynność nerki przeszczepionej.

Ciśnienie tętnicze było prawidłowe we wszystkich kohortach oraz oznaczone parametry laboratoryjne pozostawały w granicach normy.

Zdarzenia niepożądane raportowano w liczbie 149 u 79 pacjentów po transplantacji nerki, u 4 z nich były to ciężkie zdarzenia niepożądane związane z lekiem Cellcept®. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i zakażenia. Częstość zdarzeń niepożądanych była niższa niż w badaniu Symphony [2]. Ze względu na efekt mielosupresyjny leku.

Cellcept® oceniono skład morfologiczny krwi we wszystkich kohortach. Niedokrw-

stość występowała z częstością do 51% biorców, najbardziej nasiloną była w kohorcie A, zwłaszcza we wczesnym okresie po TPN, najmniejszy odsetek odnotowane w grupie B u stabilnych biorców wiele lat po TPN. Niedokrwistość jest częstym powikłaniem u biorców nerki przeszczepionej, według danych literaturowych występuje ona we wczesnym okresie po transplantacji u 45-72% chorych a w późnym u 30-50% pacjentów. Naturalny przebieg niedokrwistości cechuje się niskim stężeniem hemoglobiny (Hb) w pierwszym miesiącu po transplantacji (wczesna) a następnie poprawą w ciągu pierwszego roku. Późna niedokrwistość rozwija się wraz z pogarszającą się funkcją przeszczepu. Drugą przyczyną niedokrwistości są leki immunosupresyjne, a ponadto zakażenia wirusowe, niedobór żelaza, inne leki mielotoksyczne, nowotwory [14]. Kuypers w 5-letnim prospektywnym badaniu oceniającym ekspozycję na MMF i związek z występowaniem działań niepożądanych stwierdził większą częstość PTA w grupie pacjentów, u których pole pod krzywą (*area under a curve*) dla MPA wynosiło powyżej 60 mg/l (64,3% v. 35,7%). W zakresie zalecanych zakresów wartości AUC 30–60 mg/l częstość występowania anemii była porównywalna. Natomiast nie wykazano korelacji pomiędzy C_0 dla MPA a występowaniem niedokrwistości [15]. W badaniu brytyjskim Shah i wsp. stwierdzili istotnie niższe stężenie Hb w grupach otrzymujących MMF, MMF + CNI, sirolimus w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tych leków [16]. Leukopenia występowała z umiarkowaną częstością, w kohorcie A w porównaniu z badaniem Symphony, gdzie wynosiła 13,4% w naszym badaniu była niższa (5,7%-9,7%).

- w kohorcie A dawka mykofenolanu mofetylu statystycznie istotnie zmniejszała się w trakcie leczenia (na wizycie 6 dawka wynosiła 66,7% dawki początkowej),

- w kohorcie B dawka mykofenolanu mofetylu nieznacznie ale statystycznie znacząco wzrastała (na wizycie 6 dawka wynosiła 111,7% dawki początkowej)

- w kohorcie C nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian dawki mykofenolanu mofetylu.

Wnioski

1. U pacjentów, u których leczenie mykofenolanem mofetylu rozpoczynano:

- w ciągu 7 dni po przeszczepieniu nerki obserwowano redukcję dawki leku do 66,7% dawki początkowej po 12 miesiącach obserwacji, wyjściowa dawka MMF wynosiła 1,87 g/d,

- po minimum 6 miesiącach od przeszczepienia obserwowano stopniowe podnoszenie dawki leku do 111,7% dawki wyjściowej po 12 miesiącach obserwacji,

- w wyniku konwersji z mykofenolanu sodu do MMF dawka leku pozostała stabilna w ciągu 12 miesięcy obserwacji

2. W czasie całego badania wykonano łącznie 222 oznaczenia C_0 oraz 51 oznaczeń AUC MPA. Ze względu na ograniczoną ilość danych nie przeprowadzono pełnej analizy statystycznej. Mediana C_0 była poniżej zalecanych wartości 3-5 mikrogramów x h/l, natomiast mediana AUC MPA mieściła się w zalecanych wartościach 30-60 mg x h/l, co oznacza adekwatną ekspozycję na lek.

3. Częstość epizodów odrzucania była niska i występowała głównie w ciągu 3 pierwszych miesięcy po transplantacji.

4. Terapia stosowana dawką leku CellCept® była bezpieczna.

5. Wszystkie kohorty były zbliżone do siebie pod względem parametrów klinicznych i laboratoryjnych w okresie roku prospektywnie obserwowanej. U chorych de novo czynność nerki ustabilizowała się po 3 miesiącach po TPN a biorców w kohorcie b i c pozostawała stabilna przez cały okres 12-miesięcznej obserwacji.

Piśmiennictwo

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2009; 9 (Suppl. 3).
2. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B. et al: ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. N Engl J Med. 2007; 357: 2562-2575.
3. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C. et al: Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. Am J Transplant. 2009; 9: 1876-1885.
4. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F. et al: Individualized mycophenolate mofetil

dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation. Am J Transplant. 2007; 7: 2496-2503.

5. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D. et al: Comparing mycophenolate mofetil regimens for de novo renal transplant recipients: the fixed-dose concentration-controlled trial. Transplantation 2008; 86: 1043-1051.
6. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM. et al: Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Opticert trial. Am J Transplant. 2009; 9: 1607-1619.
7. Ekberg H, van Gelder T, Kaplan B, Bernasconi C: Relationship of tacrolimus exposure and mycophenolate mofetil dose with renal function after renal transplantation. Transplantation 2011; 92: 82-87.
8. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Redakcja: M. Durlik, B. Rutkowski. Warszawa 2014.
9. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA. et al: Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. Transplant Rev. (Orlando) 2001; 25: 47-57.
10. Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE. et al: Transplantation Society (TTS) Consensus Group on TDM of MPA. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 341-358.
11. Ekberg H, Mamelok RD, Pearson TC, Vincenti F, Tedesco-Silva H, Daloz P. et al: The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study. Transplantation 2009; 87: 1360-1366.
12. Grinyó JM, Ekberg H, Mamelok RD, Oppenheimer F, Sánchez-Plumed J. et al: The pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in renal transplant recipients receiving standard-dose or low-dose cyclosporine, low-dose tacrolimus or low-dose sirolimus: the Symphony pharmacokinetic substudy. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24: 2269-2276.
13. Opelz G: Collaborative Transplant Study, Newsletter 2014 <http://www.ctstransplant.org/>
14. Blosser CD, Bloom RD: Posttransplant anemia in solid organ recipients. Transplant. Rev. 2010; 24: 89-98.
15. Kuypers DR, de Jonge H, Naesens M, de Loor H, Halewijnck E. et al: Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. Clin Ther. 2008; 30: 673-683.
16. Shah N, Al-Khoury S, Afzali B, Covic A, Roche A. et al: Posttransplantation anaemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. Transplantation 2006; 81: 1112-1118.