

Magdalena Durlik

Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Instytutu Transplantologii im. Prof. Tadeusza Orłowskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zastosowanie takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu u biorców przeszczepu nerki

Modified release tacrolimus in renal transplant recipients

ABSTRACT

Tacrolimus modified release was introduced in kidney transplantation in 2007. In this review results of randomized, pharmacokinetic and observational trials with TOD in *de novo* renal transplant recipients and stable renal transplant recipients were discussed. TOD appears as effective and safe as tacrolimus twice-daily. TOD may increase patient's adherence and decrease gastrointestinal

complications. Lower exposition to TOD needs judicious monitoring of tacrolimus levels to ensure therapeutic trough target is achieved. Immunosuppressive regimens with tacrolimus once-daily seems a promising alternative in optimization and individualization therapy in renal transplant recipients.

Forum Nefrologiczne 2014, vol. 7, no 1, 17–23

Key words: tacrolimus, tacrolimus modified release, kidney transplantation

WSTĘP

Takrolimus jest lekiem immunosupresyjnym od 1997 roku stosowanym w profilaktyce odrzucania u biorców przeszczepionej nerki. Ponad 80% pacjentów przyjmuje takrolimus w schematach leczenia immunosupresyjnego. Skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu potwierdzono w wielu randomizowanych badaniach klinicznych. Aby utrzymać stężenie terapeutyczne takrolimusu we krwi, lek podaje się dwa razy na dobę. Mimo stopniowej poprawy odległych wyników przeżycia przeszczepu nerkowego nieadekwatna immunosupresja spowodowana nieregularnym przyjmowaniem leków okazuje się główną przyczyną procesu przewlekłego odrzucania prowadzącego do dysfunkcji przeszczepu. Wiele obserwacji wykazuje, że stosowanie leku raz na dobę rano poprawia adhérencję pacjentów do przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Te spostrze-

żenia przyczyniły się do wprowadzenia nowej postaci takrolimusu stosowanej raz na dobę — takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf, Astellas). Skuteczność takrolimusu stosowanego raz na dobę (TOD, *tacrolimus once daily*) oceniano w badaniach klinicznych zarówno u biorców nerki *de novo*, jak i u stabilnych chorych po transplantacji. Lek został zarejestrowany do stosowania u biorców nerki w 2007 roku.

BADANIE II FAZY

Pierwsze badanie farmakokinetyczne takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu u stabilnych biorców po konwersji z takrolimusu klasycznego stosowanego 2 razy/dobę (TBD, *tacrolimus twice daily*) na takrolimus OD przeprowadzili Alloway i wsp. [1, 2]. Do badania naprzemiennego (*crossover*) włączono 67 stabilnych biorców nerki, u których takrolimus

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik
Klinika Medycyny Transplantacyjnej
i Nefrologii Instytutu Transplantologii
im. Prof. Tadeusza Orłowskiego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Nowogrodzka 59, 02–006 Warszawa
e-mail: mdurlik@wum.edu.pl

BD zamieniano na OD w dawce 1 mg : 1 mg. Próba trwała 35 dni, leki okazały się równoważne, 90-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) dla parametrów pola pod krzywą (AUC_{0-24} , *area under curve*) TOD w dniach 14. i 21. v. AUC_{0-24} TBD w dniach 1. i 7. wyniósł odpowiednio 91% i 99%, a dla C_{min} — 83% i 92%. Stwierdzono wysoką korelację pomiędzy C_0 i AUC dla obu preparatów. Współczynnik korelacji dla TBD wyniósł 0,8 (dzień 1.), 0,84 (dzień 7.), a dla TOD 0,92 (dzień 14.) i 0,86 (dzień 21.). Po 24 miesiącach przedłużonej obserwacji przeżycie pacjentów wyniosło 100%, przeżycie przeszczepów — 98,5%, częstość występowania procesu odrzucania — jedynie 6%. Średnia dawka dobowy takrolimusu OD po 24 miesiącach wynosiła 6 mg, a poziom C_0 — 6,6 ng/ml. Częstość raportowanych działań ubocznych była porównywalna do tych opisywanych przy leczeniu TBD [1, 2].

BADANIA KLINICZNE III FAZY

W badaniu III fazy Silva i wsp. porównywali skuteczność TBD i TOD z cyklosporyną u biorców nerki *de novo* otrzymujących indukcyjną bazyliksymabem oraz mykofenolan mofetylu (MMF) i glikokortykosteroidy (GS) [3]. Pacjentów ($n = 638$) randomizowano do trzech ramion w stosunku 1:1:1. Dawka takrolimusu OD wynosiła 0,15–0,2 mg/kg/dobę, takrolimusu BD — 0,075–0,1 mg/kg 2 razy/dobę, CsA — 4–5 mg/kg 2 razy/dobę. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował zgon, utratę przeszczepu, potwierdzony biopsją proces ostrego odrzucania i utratę z obserwacji. W ciągu 12 miesięcy obserwacji badanie spełniło kryteria *noninferiority*. Przeżycia pacjenta i przeszczepu wynosiły odpowiednio w grupie TOD: 98,6% i 96,7%, w grupie TBD: 95,75% i 92,6%, dla CsA: 97,6% i 95,7%. Profil bezpieczeństwa był w porównaniu z CsA podobny dla takrolimusu OD i BD. W bieżącym roku Silva i wsp. opublikowali 4-letnie wyniki tego badania, ukończyło je 312 chorych [4]. Przeżycia pacjentów i przeszczepów nie różniły się pomiędzy grupami (TOD: 93,2% i 84,7%, TBD: 91,2% i 82,7%, CsA: 91,7% i 83,9%). Czynność nerki nie różniła się pomiędzy takrolimusem OD i BD, była istotnie lepsza w grupie TOD dla wzorów Cockcrofta-Gaulta i *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) w porównaniu z CsA oraz istotnie lepsza w grupie TBD tylko dla wzoru MDRD w porównaniu z CsA. Raportowano istotnie wyższą częstość występowania cukrzycy potransplantacyjnej

(NODAT, *new onset diabetes mellitus after transplantation*) w obu grupach takrolimusu w porównaniu z CsA (TOD: 41,1%, TBD: 33,6%, CsA: 21,3%). Średnie stężenia takrolimusu od 1. do 5. roku obserwacji wynosiły dla TOD 6,5–7,5 ng/ml, a dla TBD 6,1–7,8 ng/ml [3, 4].

Wyniki randomizowanego badania III fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo TBD z TOD u biorców nerki *de novo* opublikowali Krämer i wsp. [5]. Włączono 667 pacjentów, nie stosowano indukcyjnej, podawano MMF i GS. Przez pierwsze 24 tygodnie badanie było zaślepienie. Czas obserwacji wynosił 12 miesięcy. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość procesu ostrego odrzucania w ciągu pierwszych 24 tygodni — wynosiła ona 15,8% TBD v. 20,4% TOD ($p = 0,182$), badanie spełniło kryterium *noninferiority*, 12-miesięczne przeżycia pacjentów i przeszczepów były porównywalne pomiędzy grupami (odpowiednio TBD: 97,5% i 92,8%, TOD: 96,9% i 91,5%). Czynność przeszczepionej nerki również była dobra i w obu grupach wynosiła 67 ml/min; obserwowano podobny profil działań niepożądanych. Dawka TOD była we wszystkich mierzonych punktach wyższa niż dawka TBD. Stężenie takrolimusu było niższe w grupie leczonej TOD po pierwszym tygodniu, następnie stężenia leku były porównywalne pomiędzy grupami [5].

BADANIA FARMAKOKINETYCZNE

Wyniki kolejnego badania farmakokinetycznego TOD w porównaniu z TBD u biorców nerki *de novo* opublikowali Włodarczyk i wsp. [6]. Badanie otwarte, randomizowane, wielośrodkowe prowadzono przez 6 tygodni. Wzięło w nim udział 66 biorców (34 TOD i 32 TBD), wykluczono pacjentów z cukrzycą, parametry farmakokinetyczne oznaczano w 1. dobie, następnie po 14 dniach, a trzeci profil wykonywano po 6 tygodniach. Takrolimus podawano w ciągu 24 godzin po reperfuzyjacji jako poranną dawkę. Wyjściowa dobowy dawka leku wynosiła 0,2 mg/kg, stężenia w dniach 1.–14. — 10–20 ng/ml, zaś od 15. dnia do 6 tygodni — 5–15 ng/ml. Chorzy otrzymywali MMF i GS. Profile PK pobierano 17 razy w ciągu doby, stężenie leku oznaczano metodą HPLC/MS/MS. Średnie dawki TOD i TBD pozostały stabilne w ciągu 42 dni obserwacji, poza 1. tygodniem, kiedy to średnia dawka TOD była wyższa niż dawka TBD, ale nieistotnie (doba 1. TOD: 0,189 mg/kg, TBD: 0,185 mg/kg, doba

14. TOD: 0,203 mg/kg, TBD: 0,190 mg/kg, 6 tygodni TOD: 0,175 mg/kg, TBD: 0,164 mg/kg). Stężenia leku były podobne w obu grupach i utrzymywały się w wartościach docelowych (aczkolwiek liczbowo były niższe w TOD). W pierwszej dobie AUC_{0-24} TOD było o 30% niższe niż AUC_{0-24} TBD przy porównywalnej dawce dobowej. Średnie AUC_{0-24} w 14. dobie i po 6 tygodniach było już porównywalne dla obu postaci takrolimusu. Od 4. doby stężenia obu leków nie różniły się istotnie. Średnie C_{min} dla obu postaci przez cały czas obserwacji mieściło się w granicach wartości docelowych. Oba preparaty wykazały silną korelację AUC_{0-24} z C_{min} . Zgodnie z inną formułą leku czas do C_{max} dla TOD był dłuższy. Występowanie procesu ostrego odrzucania w ciągu 6 tygodni odnotowano z częstością 13,3% dla TOD i 15,3% dla TBD. Po 6 tygodniach szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) wynosił 60,0 ml/min i 54,3 ml/min w grupie TOD v. TBD. Profil bezpieczeństwa był porównywalny dla obu grup. Przedłużona obserwacja u 78,3% pacjentów w grupie TOD nie wykazała zgonów ani utraty przeszczepu, 93,3% biorców było wolnych od procesu odrzucania, a średni eGFR wynosił 57,6 ml/min. Obniżona ekspozycja na TOD w pierwszych dniach nie wpłynęła negatywnie na skuteczność i bezpieczeństwo TOD. To badanie farmakokinetyczne pozwoliło stwierdzić, że dla TOD można stosować te same zasady monitorowania jak dla TBD [6].

Nowe dane na temat farmakokinetyki takrolimusu wniosła inna publikacja Włodarczyka i wsp., z 2012 roku [7]. Badanie farmakokinetyczne oparto na podgrupie 34 biorców nerki *de novo* biorących udział we wcześniejszym badaniu III fazy [5]. Dla eliminacji różnic pomiędzy TOD i TBD w ekspozycji na lek takrolimus był podawany przed transplantacją (obie formuły leku TBD i TOD). Średnie AUC_{0-24} dla TOD w 1. dobie było o 16% (w poprzednim badaniu 30%) niższe od TBD, a już po 3 dniach ekspozycja nie różniła się między TOD i TBD. Dla obu postaci TBD i TOD stwierdzono wysoką korelację AUC z C_0 . Należy podkreślić, że 90% CI był cały czas w granicach 80–125%. Wyniki dobrej korelacji C_{min} z AUC dla obu formuł takrolimusu wskazują, że osiągnięcie docelowych podobnych wartości C_0 dla TOD i TBD (jako surogatu AUC) powinno zapewnić podobną ekspozycję na takrolimus obu jego postaci. Dawka takrolimusu 0,1 mg/kg przed operacją i 0,2 mg/kg obu postaci w 1. dobie zmniejsza różnice w ekspozy-

cji na lek. Dawka przed operacją powinna być podana w ciągu 12 godzin przed reperfuzyją, natomiast dawka pooperacyjna w odstępie co najmniej 4 godzin od dawki przed reperfuzyją, ale nie dłużej niż 12 godzin po reperfuzyji. Oznaczenia farmakokinetyczne należy wykonać po pierwszej dawce pooperacyjnej podanej rano. W przypadku TBD po wieczornej dawce obserwuje się zmniejszoną biodostępność, opóźnione wchłanianie i opóźnione T_{max} . Stosowanie takrolimusu przed reperfuzyją jest postępowaniem zalecanym przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) 2009 [7].

Korzystną cechą takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu jest mniejsza zmienność wewnątrzsobnicza, którą potwierdzili autorzy holenderscy. Przeprowadzili oni ocenę zmienności wewnątrzsobniczej dla AUC_{0-24} takrolimusu po konwersji z TBD na takrolimus o przedłużonym uwalnianiu w stosunku 1 m : 1 mg u 40 stabilnych biorców nerki. Wartość AUC_{0-24} takrolimusu oceniano 5-krotnie przed konwersją i po konwersji. Duplikaty próbek były zbierane przez pacjentów metodą bibułową. Wewnątrzsobniczą zmienność AUC_{0-24} oceniano na podstawie współczynnika zmienności (CV, *coefficient of variation*). Badano także wpływ polimorfizmu genu Cyp3A5 na zmiany CV. Przeanalizowano 400 profili AUC_{0-24} . Konwersja z TBD do TOD wiązała się z istotną poprawą wewnątrzsobniczego współczynnika zmienności z 14,1% do 10,9%. Pacjenci z genotypem Cyp3A5*1/*3 (n = 11) mieli numerycznie większą poprawę CV niż pacjenci z genotypem Cyp3A5*3/*3. Wykazano, że wewnątrzsobniczy współczynnik zmienności AUC_{0-24} takrolimusu ulega poprawie po konwersji z TBD do TOD u stabilnych biorców nerki, zwłaszcza u pacjentów z genotypem Cyp3A5*1/*3. Odmienności te wynikają z różnic w wewnętrznych cechach farmakokinetycznych obu postaci leku [8].

Także badacze japońscy przeprowadzili badanie różnic farmakokinetycznych i farmakogenetycznych pomiędzy TOD i TBD u biorców nerki *de novo* [9]. U 47 biorców leczonych TBD i 25 leczonych TOD w 28. dniu po transplantacji oceniano farmakokinetykę takrolimusu i polimorfizm CYP3A56986A>G i ABCB13435C>T. Stwierdzono C_0 i AUC o 25% niższe w TOD w porównaniu z TBD. Natomiast w obu grupach opisano wysoką korelację pomiędzy AUC i C_0 . Wartość AUC była o 25% niższa u nosicieli alleli CYP3A*1 u biorców leczonych TOD w porównaniu z TBD.

▶▶To badanie farmakokinetyczne pozwoliło stwierdzić, że dla TOD można stosować te same zasady monitorowania jak dla TBD◀◀

▶▶Dawka takrolimusu 0,1 mg/kg przed operacją i 0,2 mg/kg obu postaci w 1. dobie zmniejsza różnice w ekspozycji na lek. Dawka przed operacją powinna być podana w ciągu 12 godzin przed reperfuzyją, natomiast dawka pooperacyjna w odstępie co najmniej 4 godzin od dawki przed reperfuzyją, ale nie dłużej niż 12 godzin po reperfuzyji. Oznaczenia farmakokinetyczne należy wykonać po pierwszej dawce pooperacyjnej podanej rano◀◀

▶▶Korzystną cechą takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu jest mniejsza zmienność wewnątrzsobnicza◀◀

►► W europejskiej populacji biorców przeszczepu nerki takrolimus o przedłużonym uwalnianiu w dawce 0,2 mg/kg/dobę podawany bez indukcji wykazuje porównywalną skuteczność ze standardowym takrolimusem stosowanym 2 razy/dobę w dawce 0,2 kg/dobę. Wyższa dawka TOD 0,3 mg/kg/dobę nie poprawiła jego skuteczności i nie przyniosła dodatkowych korzyści klinicznych ◀

Związek ten nie występował w grupie chorych z genotypem CYP3A*3/3* (niewykazujących ekspresji CYP3A5). Polimorfizm ABCB1 nie był związany z żadnym parametrem farmakokinetycznym TOD. W grupie TOD obserwowano małą zmienność wewnątrzosobniczą, a zakresy wartości różniły się pomiędzy osobami wykazującymi i niewykazującymi ekspresji CYP3A5. Dostosowanie dawki do poziomu C_0 prowadziło do podobnych wartości AUC dla obu postaci leku. Autorzy stwierdzają, że osiągnięcie takiego samego AUC we wczesnym okresie po KTx może wymagać wyższych dawek TOD niż TBD, zwłaszcza u biorców z ekspresją CYP3A5. Mała zmienność wewnątrzosobnicza farmakokinetyki TOD i jej różnica w zależności od ekspresji CYP3A5 wskazuje na przydatność dostosowania dawki leku na podstawie genotypu CYP3A5 [9].

OPTIMALIZACJA LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO Z ZASTOSOWANIEM TAKROLIMUSU O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU

Poszukiwania optymalnego schematu stosowania TOD u biorców nerki odzwierciedla badanie *Optimising Immunosuppression after Kidney Transplantation with Advagraf* (OSAKA), europejska wieloośrodkowa próba kliniczna, w której biorcy nerki *de novo* byli randomizowani do 4 ramion leczenia takrolimusem w skojarzeniu z MMF i GS obniżanymi przez 24 tygodnie. Ramię 1. (n = 309) otrzymywało TBD w dawce 0,2 mg/kg/dobę, ramię 2. (n = 302) — takrolimus o przedłużonym uwalnianiu TOD w dawce 0,2 g/kg/dobę, ramię 3. (n = 304) — TOD w dawce 0,3 mg/kg/dobę, a ramię 4. (n = 283) otrzymywało TOD w dawce 0,2 g/kg/dobę indukcyjnie bazyliksymabem, a GS podawano tylko okołoperacyjnie. Prawie połowa pacjentów otrzymała nerkę od dawcy o rozszerzonych kryteriach. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy dla badanych ramion obejmował: utratę przeszczepu, potwierdzony biopsją proces odrzucania lub dysfunkcję przeszczepu po 24 tygodniach (eGFR MDRD < 40 ml/min). Wyniki punktu końcowego okazały się porównywalne między ramieniem 2. v. 1. (przeżycie do niepowodzenia leczenia 42,2% v. 40,6%). Wyniki w ramionach 3. i 4. nie osiągnęły statusu *noninferiority* w porównaniu z grupą 1. Głównym czynnikiem determinującym niepowodzenie leczenia była dysfunkcja nerki przeszczepionej. Przeżycie przeszczepu po 24 tygodniach wynosiło: 94,1%,

90,4%, 93,4% i 91,8% odpowiednio w ramionach 1.–4. Wskaźnik eGFR po 24 tygodniach wynosił 48,3 ml/min, 45,7 ml/min i 45,9 ml/min w ramionach 1.–3. i był istotnie gorszy w ramieniu 4. (41,7 ml/min, $p < 0,001$). Badanie potwierdziło, że w europejskiej populacji biorców przeszczepu nerki takrolimus o przedłużonym uwalnianiu w dawce 0,2 mg/kg/dobę podawany bez indukcji wykazuje porównywalną skuteczność ze standardowym takrolimusem stosowanym 2 razy/dobę w dawce 0,2 kg/dobę. Wyższa dawka TOD 0,3 mg/kg/dobę nie poprawiła jego skuteczności i nie przyniosła dodatkowych korzyści klinicznych. Takrolimus nie okazał się efektywny w schemacie niestosowania steroidów [10].

W dużym obserwacyjnym, prospektywnym badaniu hiszpańskim (*GREAT Study*) w ciągu 12 miesięcy oceniano skuteczność i bezpieczeństwo oraz preferencje pacjentów konwersji z TBD na TOD u 1832 biorców nerki [11]. Lek zmieniano w stosunku 1 mg : 1 mg lub 1 mg : 1,1 mg przy $C_0 < 6$ ng/ml. W czasie 12-miesięcznej obserwacji czynność nerki pozostała stabilna, u 8 pacjentów (0,4%) obserwowano proces ostrego odrzucania, 34 chorych (1,85%) przerwało leczenie. Statystycznie istotne obniżenie stężenia TOD wymagające podwyższenia dawki obserwowano po 14 dniach, po 6 miesiącach zmiana stężenia leku wynosiła -11,5%, a dawki +0,75% ($p < 0,0001$), zaś po 12 miesiącach odpowiednio -9,1% i +1,24% ($p < 0,0001$). Większość pacjentów (99,4%) preferowała przyjmowanie TOD. Autorzy konkludują, że konwersja z TBD do TOD jest skuteczna i bezpieczna w codziennej praktyce klinicznej [11].

Okazuje się również, że takrolimus o przedłużonym uwalnianiu może wywierać dobroczynny efekt u pacjentów z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego. Veroux i wsp. przeprowadzili ciekawe badanie dotyczące powikłań ze strony przewodu pokarmowego [12]. Występują one u około 64% biorców nerki, część z nich zależy od takrolimusu. W badaniach porównawczych TOD i TBD nie stwierdzano różnic w zaburzeniach ze strony przewodu pokarmowego pomiędzy obiema postaciami leku. Autorzy badali efekt konwersji z TBD na TOD u 27 chorych leczonych jednocześnie mykofenolanem sodu (MPS). Do porównania służyła historyczna grupa pacjentów z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego leczona klasycznym takrolimusem. Pacjenci wypełniali ankietę dotyczącą powikłań i jakości życia. W grupie otrzymującej

TOD stwierdzono zmniejszenie dolegliwości i poprawę jakości życia. Efekt ten utrzymywał się po upływie roku i był istotny w zakresie występowania mniejszej częstości biegunek, bólów brzucha i odbijań. W grupie TOD nie obserwowano procesu ostrego odrzucania, a dawka MPS była wyższa niż w grupie historycznej. Dawki TOD były wyższe niż TBD, ale stężenia leku nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Korzystny wpływ TOD może się wiązać z jego niższym C_{max} [12].

Badanie kliniczne europejskie otwarte fazy IIIb oceniało skuteczność i bezpieczeństwo konwersji u stabilnych biorców z TBD na TOD w aspekcie zachowania dobrej czynności przeszczepu [13]. U biorców nerki ($n = 128$) z niezmienioną dawką TBD przez 12 tygodni przed konwersją zamiany leku dokonywano w stosunku 1 mg : 1 mg. Obserwacja trwała 12 tygodni, badanie ukończyło 91 chorych. Średnia dawka TBD przed konwersją wynosiła 0,06 mg/kg, a dawka TOD po konwersji — 0,07 mg/kg. Po konwersji 59,1% biorców wymagało zmiany dawki w celu uzyskania rekomendowanego stężenia terapeutycznego, 57,4% pacjentów wymagało tylko jednego dostosowania dawki leku. W większości przypadków (64,2%) konieczne było zwiększenia dawki w ciągu 6 tygodni po konwersji. Żaden pacjent nie wymagał więcej niż 3 dostosowań. Częściej zmiana dawki była potrzebna u pacjentów z niskim stężeniem leku przed konwersją, u otyłych i chorych na cukrzycę. Średnie stężenie TBD wynosiło 6,4–7,1 ng/ml, a TOD — 5,8–6,7 ng/ml. Nie obserwowano epizodów odrzucania, przeżycie pacjenta i przeszczepu wynosiło 100%. Działania niepożądane występowały w obu grupach pacjentów w 25% i miały charakter łagodny. Czynność nerki pozostała stabilna (CrC 72,5 ml/min TBD i 72,1 ml/min TOD). Konwersja mimo konieczności dostosowania dawki zdaniem autorów nie upośledza funkcji nerki [13].

Takrolimus może być także stosowany w przypadku próby zmniejszenia działań niepożądanych cyklosporyny. Późną konwersję z cyklosporyny na takrolimus u stabilnych biorców nerki (średnio 7 lat po transplantacji) przeprowadził Rostaing i wsp. [14]. Badanie o akronimie CONCERTO objęło 301 pacjentów co najmniej 12 miesięcy po transplantacji ze stężeniem P kreat $< 200 \mu\text{mol/l}$; zamiany leku dokonywano z powodu hiperlipidemii (42 przypadków), hipertrychozy (106), nadciśnienia tętniczego (77) i przerostu dziąseł (76). Chorych obserwowano przez 24 miesiące.

Czynność nerki pozostała stabilna (nie obserwowano poprawy prawdopodobnie z powodu późnej konwersji), nie stwierdzano epizodów ostrego odrzucania. Opisano niewielkie obniżenie ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów bez zmiany liczby przyjmowanych leków. Efekty kosmetyczne uległy poprawie w ocenie lekarza i pacjenta [14].

PRZESTRZEGANIE ZALECEŃ PRZEZ PACJENTÓW

Badanie adherencji pacjentów leczonych TOD przeprowadzono w randomizowanym badaniu z użyciem elektronicznego monitorowania. Wieloośrodkowe, randomizowane badanie *Adherence Measurement In Stable Renal Transplant Patients Following Conversion from Prograf to Advagraf* (ADMIRAD) miało na celu porównanie adherencji pacjentów otrzymujących TBD z pacjentami przyjmującymi TOD z zastosowaniem elektronicznego potwierdzenia przyjęcia leku (ale bez przypomnienia o konieczności wzięcia leku). Pacjenci po 3 miesiącach przyjmowania TBD byli randomizowani do TOD w stosunku 2:1 i obserwowani 6 miesięcy. W badaniu 145 biorców przyjmowało TOD, a 75 — TBD. Średni czas po transplantacji wynosił 3 lata. Po 6 miesiącach 81,5% chorych nadal pozostało w grupie TOD i 71,9% w grupie TBD. W grupach pozostających na niezmienionym od randomizacji leczeniu 88,2% i 78,8% przyjmowało zalecaną liczbę dziennych dawek, odpowiednio 1 lub 2 ($p = 0,0009$). Pacjenci przyjmujący 2 dawki pomijali 11,7% porannych dawek i 14,2% wieczornych dawek ($p = 0,0035$). Autorzy podkreślają, że schemat z dawkowaniem leku raz na dobę zapewnia lepszą adherencję, ale nie eliminuje problemu, dlatego należy zawsze identyfikować inne czynniki braku adherencji niż schemat podawania leku [15].

METAANALIZA

Autorzy australijscy przeprowadzili metaanalizę skuteczności i bezpieczeństwa takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu podawanego raz na dobę w porównaniu z klasycznym takrolimusem podawanym 2 razy na dobę u biorców przeszczepu nerki. Wykorzystano dane z 6 badań randomizowanych ($n = 2499$) i 15 badań obserwacyjnych ($n = 2886$). W badaniach randomizowanych nie wykazano istotnych różnic pomiędzy obiema postaciami takrolimusu w częstości występowania procesu

►►Autorzy podkreślają, że schemat z dawkowaniem leku raz na dobę zapewnia lepszą adherencję, ale nie eliminuje problemu, dlatego należy zawsze identyfikować inne czynniki braku adherencji niż schemat podawania leku ◀

ostrego odrzucania ani przeżyciu pacjenta i przeszczepu w ciągu 12 miesięcy po transplantacji. Również w badaniach obserwacyjnych nie stwierdzono różnic w badanych parametrach pomiędzy obiema postaciami leku. W badaniach randomizowanych stężenia takrolimusu C_0 o przedłużonym uwalnianiu były o 40% niższe w porównaniu z takrolimusem klasycznym w ciągu pierwszych 6 tygodni po transplantacji ($p < 0,001$). Natomiast AUC było istotnie wyższe u biorców otrzymujących takrolimus o przedłużonym uwalnianiu w ciągu pierwszych 21 dni po transplantacji ($p = 0,03$). Dawka dobową takrolimusu dla osiągnięcia stężenia terapeutycznego była o 10% wyższa w grupie TOD, ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Średnia dawka TOD wynosiła $0,13 \pm 0,04$ mg/kg/dobę, a takrolimusu klasycznego $0,11 \pm 0,01$ mg/kg/dobę ($p = 0,43$). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy obiema postaciami leku w częstości występowania NODAT. Badania obserwacyjne uwzględniały konwersję z klasycznego takrolimusu do TOD. Stężenia takrolimusu w pierwszym miesiącu były niższe u biorców leczonych TOD. Średnia dobową dawkę TOD była o 25% wyższa w porównaniu z dawką klasycznego takrolimusu, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,34$). Wyniki metaanalizy wykazały, że takrolimus o przedłużonym uwalnianiu podawany raz na dobę jest równie skuteczny jak takrolimus klasyczny podawany 2 razy na dobę u biorców nerki w ciągu pierwszych 12 miesięcy po transplantacji. Konieczne jest jednak dokładne monitorowanie stężenia leku, zwłaszcza w pierwszym miesiącu po transplantacji [16].

►► Konieczne jest jednak dokładne monitorowanie stężenia leku, zwłaszcza w pierwszym miesiącu po transplantacji ◀◀

PODSUMOWANIE

Wyniki badań randomizowanych i obserwacyjnych wykazały skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu porównywalną z takrolimusem stosowanym 2 razy na dobę u biorców nerki *de novo*, także u grupach nieotrzymujących indukcji oraz u stabilnych biorców nerki. Wykazano, że

TOD może zmniejszać częstość występowania powikłań ze strony przewodu pokarmowego, zwiększa adherencję pacjentów do przestrzegania zaleceń terapeutycznych, poprawia profil bezpieczeństwa po konwersji z cyklosporyny, a w przypadkach zamiany z TBD czynność nerki pozostaje stabilna. Dyskusyjna pozostaje ekspozycja na lek, która w przypadku TOD jest zmniejszona, co przede wszystkim wykazano w badaniach obserwacyjnych, do których kwalifikowana jest szersza niż do badań randomizowanych populacja pacjentów, również tych z cukrzycą i innymi zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego. Klasyczny takrolimus wchłania się w początkowym odcinku jelita cienkiego, TOD natomiast na całej długości przewodu pokarmowego. Podawanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu nie zmienia zasad monitorowania stężenia takrolimusu we krwi, prowadzi natomiast do obniżenia stężenia maksymalnego po podaniu leku. Teoretycznie poprawia się profil bezpieczeństwa terapii (zmniejszenie nefrotoksyczności i neurotoksyczności). Takrolimus OD wykazuje także mniejszą zmienność wewnątrz-osobniczą, co w praktyce oznacza bardziej stabilne stężenie leku. Takrolimus BD i OD zostały uznane za biorównoważne, zalecana dawka i stężenia leku C_0 są takie same dla obu postaci takrolimusu. W przypadku chorych *de novo* podanie TOD przed reperfuzją zmniejsza różnicę w ekspozycji na lek, która już w 4. dobie jest porównywalna z TBD. Przy konwersji leczenia z TBD do TOD w stosunku 1:1 konieczne jest ściśle monitorowanie stężenia leku we krwi, gdyż większość chorych może wymagać dostosowania dawki 1–3 razy. Wydaje się, że łatwiejsze i bardziej korzystne jest wprowadzanie TOD od momentu transplantacji nerki, natomiast późna konwersja powinna być w pierwszej kolejności przeprowadzana w wybranych grupach pacjentów z dużym ryzykiem braku adherencji i zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi [17]. Schematy immunosupresji z takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu są jeszcze jedną obiecującą alternatywą w optymalizacji i indywidualizacji leczenia biorców nerki.

STRESZCZENIE

Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu stosowany jest u biorców nerki od 2007 roku. W pracy omówiono wyniki badań randomizowanych, farmakokinetycznych i obserwacyjnych z zastosowaniem takrolimusu podawanego raz na dobę (TOD) u biorców nerki *de novo* i u stabilnych biorców. Lek ten wykazuje porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z klasycznym takrolimusem, zwiększa adherencję pacjentów, zmniejsza częstość i nasile-

nie zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Ekspozycja na lek jest zmniejszona w porównaniu z takrolimusem klasycznym, dlatego włączenie terapii TOD wymaga monitorowania stężenia leku i dostosowania dawki. Schematy immunosupresji z takrolimusem o przedłużonym uwalnianiu są jeszcze jedną obiecującą alternatywą w optymalizacji i indywidualizacji leczenia biorców nerki.

Forum Nefrologiczne 2014, tom 7, nr 1, 17–23

Słowa kluczowe: takrolimus, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu, przeszczep nerki

Piśmiennictwo

1. Alloway R., Steinberg S., Khalil K. i wsp. Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant. Proc.* 2005; 37: 867–870.
2. Alloway R., Steinberg S., Khalil K. i wsp. Two years postconversion from a prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1648–1651.
3. Silva H.T. Jr, Yang H.C., Abouljoud M. i wsp. One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 595–608.
4. Silva H.T. Jr, Yang H.C., Meier-Kriesche H.U. i wsp. Long-Term Follow-Up of a Phase III Clinical Trial Comparing Tacrolimus Extended-Release/MMF, Tacrolimus/MMF, and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2014; Feb 11, online.
5. Krämer B.K., Charpentier B., Bäckman L. i wsp. Tacrolimus Prolonged Release Renal Study Group. Tacrolimus once daily (ADVAGRAF) versus twice daily (PROGRAF) in de novo renal transplantation: a randomized phase III study. *Am. J. Transplant.* 2010; 10: 2632–2643.
6. Włodarczyk Z., Squifflet J.P., Ostrowski M. i wsp. Pharmacokinetics for once- versus twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation: a randomized, open-label trial. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2505–2513.
7. Włodarczyk Z., Ostrowski M., Mourad M. i wsp. Tacrolimus pharmacokinetics of once- versus twice-daily formulations in de novo kidney transplantation: a substudy of a randomized phase III trial. *Ther. Drug Monit.* 2012; 34: 143–147.
8. Stiff F., Stolk L.M., Undre N. i wsp. Lower variability in 24-hour exposure during once-daily compared to twice-daily tacrolimus formulation in kidney transplantation. *Transplantation* 2013; Dec, epub ahead of print.
9. Niioka T., Satoh S., Kagaya H. i wsp. Comparison of pharmacokinetics and pharmacogenetics of once- and twice-daily tacrolimus in the early stage after renal transplantation. *Transplantation* 2012; 94: 1013–1019.
10. Albano L., Banas B., Klempnauer J.L. i wsp.; Optimising Immunosuppression After Kidney transplantation with ADVAGRAF Study Group. OSAKA trial: a randomized, controlled trial comparing tacrolimus QD and BD in kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 897–903.
11. Guirado L., Cantarell C., Franco A. i wsp. GREAT Study Group. Efficacy and safety of conversion from twice-daily to once-daily tacrolimus in a large cohort of stable kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 1965–1971.
12. Veroux M., Grosso G., Ekser B. i wsp. Impact of conversion to a once daily tacrolimus-based regimen in kidney transplant recipients with gastrointestinal complications. *Transplantation* 2012; 93: 895–899.
13. Lauzurica R., Morales J.M., van Hooff J.; Study Investigators. Renal function and safety in stable kidney transplant recipients converted from immediate-release to prolonged-release tacrolimus. *Transpl. Int.* 2012; 25: 48–55.
14. Rostaing L., Sánchez-Fructuoso A., Franco A. i wsp. Conversion to tacrolimus once-daily from ciclosporin in stable kidney transplant recipients: a multicenter study. *Transpl. Int.* 2012; 25: 391–400.
15. Kuypers D.R., Peeters P.C., Sennesael J.J. i wsp. ADMIRAD Study Team. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013; 95: 333–340.
16. Ho E.T., Wong G., Craig J.C., Chapman J.R. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2013; 95: 1120–1128.
17. Hougardy J.M., de Jonge H., Kuypers D., Abramowicz D. The once-daily formulation of tacrolimus: a step forward in kidney transplantation? *Transplantation* 2012; 93: 241–243.