

# WPLYW STĘŻENIA TAKROLIMUSU OZNACZANEGO PRZED KOLEJNĄ DAWKĄ NA ODLEGŁĄ CZYNNOŚĆ PRZESZCZEPU NERKI U DZIECI MIERZONĄ SZACOWANYM WSKAŹNIKIEM FILTRACJI KŁĘBUSZKOWEJ (eGFR)

## STRESZCZENIE

W transplantologii narządów unaczynionych podstawowym lekiem stosowanym w podtrzymującej immunosupresji jest inhibitor kalcyneuryny - takrolimus, stosowany zazwyczaj w skojarzeniu z innymi lekami w tzw. terapii trójkowej. Leczenie takrolimusem prowadzi się w oparciu o monitorowanie jego stężenia we krwi pełnej, oznaczanego przed podaniem kolejnej dawki ( $C_0$ ), ze względu na stwierdzone korelacje między tym właśnie stężeniem, a wynikami leczenia. Zgodnie z powszechnie akceptowanymi zaleceniami, u stabilnych pacjentów z niskim ryzykiem immunologicznym, w przewlekłym leczeniu akceptuje się stężenia leku bliskie dolnego zakresu przedziału uznanego już wiele lat temu za optymalny tj. 5 - 10 ng/ml. W ostatnich latach rozpoznano nowe zagrożenie, jakim jest skłonność do produkcji swoistych dla niezgodnych antygenów przeszczepu przeciwciał (*Donor Specific Antibodies*; DSA), których obecność jest podłożem rozwoju humoralnego przewlekłego odrzucania i przyspieszonej w czasie utraty przeszczepu. Zjawisko to jest wyrazem nieadekwatnej immunosupresji związanej z brakiem adherencji bądź akceptacją zbyt niskich stężeń leku. Szczególnej uwagi wymaga ten ostatni powód, gdyż dotyczy on również pacjentów przestrzegających zaleceń. Przedmiotem pracy była weryfikacja zakresu terapeutycznego stężenia takrolimusu uznawanego dotąd za optymalny, zwłaszcza w odniesieniu do jego wartości minimalnej.

**Celem podstawowym** było zbadanie, czy stężenie takrolimusu  $C_0$  ma niezależny od innych czynników wpływ na odległą czynność przeszczepu nerki u dzieci, mierzoną szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR)?

**Celami dodatkowymi**, było ustalenie:

- czy zawężenie szerokiego zakresu stężeń w okresie dawkowania podtrzymującego (5-10 ng/ml), może zapewnić korzyści w odniesieniu do odległej czynności przeszczepu (mierzonej eGFR)?
- czy można wskazać grupę pacjentów, dla których korzystne byłoby trwałe ograniczenie zakresu stężenia takrolimusu  $C_0$ ?



- czy inne znane cechy kliniczne pacjentów modyfikują wpływ stężenia leku  $C_0$  na czynność przeszczepu nerki (eGFR)?

**Materiał i metody:** Grupę badaną (N=94) stanowiły dzieci, którym w czasie od 01.01.2014 do 01.07.2018 roku (data zamknięcia bazy danych) w Instytucie Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka przeszczepiono nerkę i które w ramach immunosupresji podtrzymującej otrzymywały takrolimus. Jedynym kryterium włączenia pacjenta do analizy było przyjmowanie przez niego takrolimusu w ramach immunosupresji podtrzymującej (w dniu wypisu do domu po hospitalizacji związanej z transplantacją nerki).

Kryteriami wyłączenia pacjentów z analizy, były: - wczesne ( $< 6$  miesięcy) zakończenie obserwacji z powodu przekazania pacjenta pod opiekę innego ośrodka; - zastosowanie immunosupresji podtrzymującej bez takrolimusu; - wczesne (w czasie hospitalizacji związanej z transplantacją) odstawienie takrolimusu z powodu powikłań i działań niepożądanych; - przeszczepienie wątroby i nerki; - wczesna (w czasie hospitalizacji związanej z przeszczepieniem) utrata przeszczepu. Parametrem oceny czynności przeszczepu był szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR wg. wzoru Schwartz) wyliczony na podstawie wielokrotnych oznaczeń stężenia kreatyniny. Parametrem oceniającym przebieg monitorowania leczenia takrolimusem były wszystkie oznaczenia stężenia  $C_0$  takrolimusu. Dodatkowo zebrano dane dotyczące wyjściowej charakterystyki biorcy, dawcy, procedury transplantacji, towarzyszącej immunosupresji oraz ważnych zdarzeń klinicznych powodujących zakończenie obserwacji i badano ich wpływ na zależność między eGFR i stężeniem takrolimusu  $C_0$ . Analizę zależności zmian czynności nerki przeszczepionej wyrażonej jako dynamika zmian eGFR [zmienna zależna] w całym okresie obserwacji po transplantacji od stężenia takrolimusu  $C_0$  [zmienna niezależna] przeprowadzono na specjalnie opracowanym i zwalidowanym statystycznie modelu. Badania regresji zostały ograniczone do tych etapów analizy, w których dysponowano pewnymi (co do istnienia) i niezmiennymi w czasie cechami klinicznymi, oceniając ich wpływ na stwierdzoną zależność między wielkością eGFR i stężeniem takrolimusu  $C_0$ .

**Wyniki.** Wykazano, że dynamika zmian czynności przeszczepu nerki u dzieci mierzonej wskaźnikiem eGFR zależy od jego wyjściowej wartości. U pacjentów z bardzo dobrą czynnością przeszczepu (eGFR  $>95$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) stwierdzono postępujący spadek wartości eGFR, podczas gdy u pacjentów z gorszą wyjściową czynnością przeszczepu (eGFR  $< 95$  ml/min), czynność nerki w okresie obserwacji nie pogarszała się. Dawkowanie takrolimusu prowadzone w oparciu o monitorowanie stężenia leku przed kolejną dawką



skutecznie zapewniało osiągnięcie i utrzymywanie zalecanych wartości stężenia (w granicach 5-10 ng/ml).

U pacjentów z wyjściową wysoką wartością eGFR ( $> 95 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) tempo pogarszania czynności przeszczepu (ubytek eGFR) zależało od stężenia  $C_0$  takrolimusu i o ile przekraczało ono 6 ng/ml - szybkość obniżania się eGFR ulegała zahamowaniu. Podwyższenie stężenia leku u tych chorych do 8 ng/ml (wartości pozostającej nadal w zakresie terapeutycznym), powodowało dodatkowy efekt zmniejszenia spadku wartości eGFR w czasie. U pacjentów, u których wyjściowa wartość eGFR nie była aż tak wysoka ( $\text{GFR} < 95 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) stężenie leku nie wpływało na tempo pogarszania się czynności nerki przeszczepionej. Z analizowanych cech klinicznych, statystycznie udowodniony wpływ na zależność między stężeniem leku i wartością eGFR w czasie, miał jedynie zakres doboru HLA, bowiem zahamowanie spadku wielkości eGFR (zależne od stężenia leku  $> 6 \text{ ng/ml}$ ), było tym większe, im lepiej dobrana była nerka. Niemniej, wykazano, że efekt niedoboru HLA miał niewielkie znaczenie dla całości tej zależności, za którą w ok. 90% odpowiada stężenie leku.

## WNIOSKI

Stężenie  $C_0$  takrolimusu wykazuje niezależny od innych czynników wpływ na odległą czynność przeszczepionej nerki, ocenianą wartością szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) u chorych z wysokimi wartościami tego wskaźnika.

Zawężenie zakresu docelowego stężenia  $C_0$  takrolimusu wynoszącego w leczeniu podtrzymującym 5-10 ng/ml, przez podwyższenie jego dolnego progu może zapewnić korzyści w odniesieniu do odległej czynności przeszczepu nerki polegające na zmniejszeniu tempa obniżania się eGFR.

Utrzymanie stężeń  $C_0$  takrolimusu  $> 6 \text{ ng/ml}$  zmniejsza tempo pogarszania się czynności przeszczepu u pacjentów z bardzo dobrą jego wyjściową czynnością ( $\text{eGFR} > 95 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), co oznacza, że unikanie nadmiernej „minimalizacji” leczenia takrolimusem może chronić ich przed postępującym w czasie ubytkiem wartości eGFR.

Wykazano, że zahamowanie spadku wielkości eGFR (zależne od stężenia leku  $> 6 \text{ ng/ml}$ ), było tym większe, im lepiej dobrana była nerka. Niemniej, efekt niedoboru HLA miał niewielkie znaczenie dla całości tej zależności, za którą w ok. 90% odpowiada stężenie leku.