

Pharmacokinetic comparison of cyclosporine A and tacrolimus for graft-versus-host disease prophylaxis

Moiseev Ivan S., Muslimov A. R., Pirogova Olga V., Darskaya Elena I., Slesarchuk Olga A., Bondarenko Sergej N., Afanasyev Boris V.

R. M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, First State Medical University named I. P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Contact: Dr. Ivan S. Moiseev, PhD
E-mail: moisiv@mail.ru

Introduction

There is a number of studies that compare cyclosporine A (CsA) and tacrolimus (Tac) for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Several large studies demonstrate superiority of Tac [1, 2]. Also a number of studies highlight pharmacokinetics (PK) significance for both CsA and Tac [3,4]. Nevertheless, a comparison of CsA and Tac along with PK analysis was not performed.

Patients and methods

Data from 93 patients (pts) with CsA and 209 pts with Tac GVHD prophylaxis was retrospectively analyzed. Detailed pts characteristics are presented in table 1. As the second component, a short-term course of methotrexate or MMF was used. Unrelated graft recipients also received horse ATG at the dose of 60 mg/kg. CsA and Tac concentrations were measured at least 2 times a week. Receiver operating curve (ROC) analysis was done to determine the most significant time frame of concentrations for GVHD development and cutoff values for CsA and Tac concentrations. Based on multivariate hazard ratio weights that included concentrations and number of time points with low concentrations, 3 groups of GVHD risk were distinguished and CsA and Tac pts were compared within these groups.

Results

In related HSCTs, here was no difference between CsA and Tac in the incidence of aGVHD grade II-IV (21% vs 22%, p=0,8) and grade III-IV (15% vs 14%, p=0,7), while in unrelated HSCT, GVHD grade II-IV incidence was comparable (49% vs 42%, p=0,2), and GVHD grade III-IV was lower with Tac (36% vs 23%, p=0,028). For CsA, the highest predictive value for aGVHD had median concentration within 30 days (AUC=0,62), and for Tac, a median within 21 days (AUC=0,62). The cutoff value for CsA was 163 ng/ml, and 9 ng/ml for Tac. For the same time frames, numbers of low concentrations of CsA (p=0,024) and Tac (p=0,021) were predictive for aGVHD. Based on these parameters, aGVHD II-IV rate was significantly different for CsA in the 3 model risk groups (27% vs 35% vs 60%, p=0,003) and Tac (23% vs 38% vs 48%, p=0,005). With intergroup comparison of unrelated grafts, there was no difference between CsA and Tac for aGVHD incidence in the low-risk (27% vs 23%, p=0,7) and intermediate-risk groups (35% vs 38%, p=0,8), whereas in the high-risk group, incidence of aGVHD II-IV (60% vs 48%, p=0,12) and aGVHD III-IV (45% vs 25%, p=0,041) was higher with CsA.

Conclusions

CsA and Tac have comparable efficacy as GVHD prophylaxis in related grafts. Superior efficacy of Tac in unrelated grafts is attributed to less severe impact of low drug concentrations on the incidence of aGVHD early post-transplant. Their efficacy is comparable if maintained within therapeutic limits >163 ng/ml for CsA and 9 ng/ml for Tac.

Parameter	CsA group, N=93	Tacro group, N=209	p-value
Male/Female	53/47%	49/51%	0,6
Age, median (range)	27 (18-60)	35 (18-67)	0,03
Donor			0,4
Related	39%	32%	
Unrelated	59%	64%	
Haploidentical	2%	4%	

Parameter	CsA group, N=93	Tacro group, N=209	p-value
Graft source			
Bone marrow	37%	35%	0,9
PBSC	63%	65%	
HLA-mismatch	12%	8%	0,3
Diagnosis			
AML	46%	54%	0,06
ALL	29%	33%	
CML	16%	5%	
MDS	9%	5%	
other	0%	3%	
Salvage, %	23%	23%	1,0
RIC/MAC	35%/65%	28%/72%	0,17
CD34+ x 10 ⁶ /kg	4,9±4,2	4,4±5,2	0,4

Table 1. Characteristics of groups.

References

1. Nash RA, Antin JH, Karanes C et al. Blood. 2000; 96 (6): 2062-2068.
2. Yanada M1, Emi N, Naoe T et al. Bone Marrow Transplant. 2004; 34 (4): 331-337.
3. Mori T, Kato J, Shimizu T et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18 (2): 229-234.

4. Wilhelm AJ, de Graaf P, Veldkamp AI et al. Br J Clin Pharmacol. 2012; 73 (4): 553-563.

Keywords

Host-versus-graft disease, prophylaxis, cyclosporine A, tacrolimus, comparative efficiency

Фармакокинетическое сравнение циклоспорина А и такролимуса в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина

Моисеев Иван С., Муслимов А. Р., Пирогова О. В., Дарская Елена И., Слесарчук Ольга А., Бондаренко Сергей Н., Афанасьев Борис В.

НИИ Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Опубликованы ряд исследований, которые сравнивают циклоспорин А (CsA) и такролимус (Tac) в профилактике реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Несколько крупных исследований указывают на большую эффективность Tac [1, 2]. Также есть исследования, которые указывают на значимость фармакокинетики (ФК) как CsA, так и Tac [3, 4]. Тем не менее, одновременное сравнение эффективности CsA и Tac вместе с оценкой ФК не проводилось.

Пациенты и методы

Ретроспективно были проанализированы данные 93 пациентов, получавших CsA, и 209 пациентов, получавших такролимус. Детальное описание группы пациентов представлено в

таблице 1. В качестве 2-ого компонента профилактики РТПХ использовался метотрексат или микофенолата мофетил. Неродственные ТГСК проводились с добавлением лошадиного АТТ 60 мг/кг. Концентрация CsA и Tac измерялась по крайней мере 2 раза в неделю. ROC анализ использовался для выявления наиболее важного временного интервала концентраций в отношении развития оРТПХ и значений отрезания (cut off) для концентраций CsA и Tac. На основании многофакторной модели были выявлены 3 группы риска развития РТПХ основываясь на медиане концентраций после ТГСК и количестве значений, выпадающих из терапевтического диапазона. Эффективность CsA и Tac в отношении оРТПХ сравнивалась внутри групп риска.

Результаты

При родственных ТГСК не наблюдалось различий между CsA and Tac в частоте оРТПХ II-IV степени (21% vs

ABSTRACTS

22%, $p=0,8$) и III-IV степени (15% vs 14%, $p=0,7$) соответственно, в то время как при неродственных частота оРТПХ II-IV степени была сравнима (49% vs 42%, $p=0,2$), а III-IV степени значимо ниже при использовании Тас (36% vs 23%, $p=0,028$). Для CsA наибольшую значимость в отношении оРТПХ имела медиана концентрации в первые 30 дней после ТГСК ($AUC=0,62$), а для Тас – медиана в первые 21 день ($AUC=0,62$). Значение cut off для CsA составило 163 ng/ml и 9 ng/ml для Тас. Для тех же временных интервалов количество концентраций ниже терапевтических значений были предиктивно в отношении оРТПХ для CsA ($p=0,024$) и Тас ($p=0,021$). На основании вышеуказанных параметров риск РТПХ в 3 группах многофакторной модели достоверно различались для CsA (27% vs 35% vs 60%, $p=0,003$) и Тас (23% vs 38% vs 48%, $p=0,005$). При анализе неродственных трансплантаций между CsA и Тас не было различий в частоте

оРТПХ в группах низкого фармакокинетического риска (27% vs 23%, $p=0,7$) и промежуточного риска (35% vs 38%, $p=0,8$), тем не менее в группе высокого риска частота оРТПХ II-IV степени (60% vs 48%, $p=0,12$) и III-IV степени (45% vs 25%, $p=0,041$) была значимо выше при использовании CsA.

Выводы

CsA and Тас имеют сравнимую эффективность при родственных ТГСК. При неродственных ТГСК Тас имеет большую эффективность, что связано с менее выраженным негативным эффектом его низких концентраций на частоту развития тяжелой оРТПХ. При поддержании адекватных терапевтических значений, выше 163 ng/ml для CsA и 9 ng/ml для Тас, оба препарата имеют сравнимую эффективность.

Параметр	CsA group, N=93	Tacro group, N=209	p-value
Муж./Жен.	53/47%	49/51%	0,6
Возраст, медиана (диапазон)	27 (18-60)	35 (18-67)	0,03
Донор			
Родственный	39%	32%	0,4
Неродственный	59%	64%	
Гаплоидентичный	2%	4%	
Источник трансплантата			
Костный мозг	37%	35%	0,9
СКПК	63%	65%	
Частичная HLA-совместимость	12%	8%	0,3
Диагноз			
ОМЛ	46%	54%	0,06
ОЛЛ	29%	33%	
ХМЛ	16%	5%	
МДС	9%	5%	
другой	0%	3%	
Группа «спасения», %	23%	23%	1,0
Кондиционирование			
РКСИД/МАК	35%/65%	28%/72%	0,17
CD34+ x 10 ⁶ /kg	4,9±4,2	4,4±5,2	0,4

Таблица 1. Характеристики групп.

Литература

1. Nash RA, Antin JH, Karanes C et al. Blood. 2000 Sep 15; 96 (6): 2062-8.
2. Yanada M1, Emi N, Naoe T et al. Bone Marrow Transplant. 2004 Aug; 34 (4): 331-7.
3. Mori T, Kato J, Shimizu T et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Feb; 18 (2): 229-34.

4. Wilhelm AJ, de Graaf P, Veldkamp AI et al. Br J Clin Pharmacol. 2012 Apr; 73 (4): 553-63.

Ключевые слова

Реакция «трансплантат против хозяина», профилактика, циклоспорин А, такролимус, сравнительная эффективность.