

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

Autora: Irene García Cadenas

TÍTOL: Impacte dels nivells de Ciclosporina en el desenvolupament de malaltia de l'empelt contra el receptor aguda en el trasplantament hemopoètic amb acondicionament d'intensitat reduïda de germà HLA idèntic.

Paraules Clau: *Ciclosporina, acondicionament d'intensitat reduïda, malaltia d'empelt contra el receptor.*

Director del treball: Prof. Jordi Sierra i Gil

Co-director del treball: Dr. Rodrigo Martino i Bofarull

Treball de Recerca: estudi retrospectiu descriptiu.

Doctorat en Medicina.

Servei d' Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Curs 2010-2011. Convocatòria de Setembre.

ÍNDEX

Índex	pàg . 1
Resum	pàg . 2
Introducció	pàg . 3-4
Pacients i Mètodes	pàg .5-9
Resultats	pàg . 10-15
Discussió	pàg . 16-18
Conclusions	pàg . 18
Bibliografia	pàg . 19-20

RESUM

Introducció: Uns nivells correctes en sèrum de Ciclosporina A (CsA) les primeres setmanes després d' un trasplantament al·logènic amb acondicionament mieloablatiu, disminueixen l'aparició de malaltia de l'empelt contra el receptor aguda (MECRa). Pel contrari, l'impacte dels nivells de CsA sobre la MECRa en el trasplantament d'intensitat reduïda (alo-TIR) encara no és conegut.

Objectius: Estudiar la relació entre els nivells de CsA i la MECRa moderada o severa, en la fase precoç de l'alo-TIR.

Pacients i mètodes: S'analitzaren retrospectivament les dades de 156 pacients consecutius, sotmesos a un alo-TIR de germà HLA idèntic al nostre centre. La concentració de CsA en sang es mesurà dos cops a la setmana durant el primer mes post-trasplant.

Resultats: La concentració mitjana de CsA durant la 1^a, 2^a, 3^a i 4^a setmanes post-aloTIR fou de 134 ng/ml (rang: 10-183), 219 (rang: 54-261), 253 (rang: 53-314) i 224 (rang:30-411) ng/ml, respectivament. Seixanta-sis pacients van desenvolupar MECRa grau 2-4, amb una incidència acumulada del 42% (IC 95% 35-51%) i una mitjana d'aparició de 38 dies rera la infusió de progenitors. L'anàlisi univariat mostrà 5 factors predictors del desenvolupament de MECRa: els nivells mitjos de CsA la segona i tercera setmanes post-trasplant, les diferències de sexe donant-receptor, la fase evolutiva de la malaltia en el moment del trasplantament i el sexe del receptor. A l'anàlisi multivariat, es relacionaren amb la MECRa 2-4 la concentració de CsA la 3^a setmana (HR 0.007, IC 95% 0.994-1, p= 0.036) i les diferències de sexe en sentit dona versus home (HR 2, IC95% 1.2-3.65, p=0.01).

Conclusions: El manteniment d'uns nivells correctes de CsA en sèrum durant el període peri-empelt sembla una estratègia eficaç per previndre l'aparició de MECRa 2-4 en l'àmbit de l'aloTIR.

INTRODUCCIÓ

El trasplantament al·logènic de progenitors hemopoètics (alo-TPH) és l'única opció curativa en diverses malalties hematològiques, des de patologies benignes, com l'aplàsia medul·lar o les immunodeficiències congènites fins a malalties neoplàsiques, com les leucèmies agudes i els limfomes, que suposen el major gruix en la seva indicació.

El desenvolupament de noves estratègies en aquest camp, com la introducció, en la dècada dels 90, dels règims quimioteràpics d'acondicionament d'intensitat reduïda (RIC) han permès fer extensible la realització de alo-TPH a pacients en que prèviament es considerava contraindicat, donada l'elevada mortalitat relacionada amb el procediment (TRM).

Malgrat la TRM és clarament inferior amb els règims d'intensitat reduïda, la mortalitat global continua essent elevada, destacant com a causa principal l'aparició de la malaltia d'empelt contra el receptor aguda (MECRa), una resposta immunològica sistèmica exercida pels limfòcits del donant infosos al receptor en el moment del trasplantament, que pot produir gran dany tissular.

S'han identificat múltiples factors de risc en la seva aparició, alguns destacables son: l'edat avançada del receptor, les disparitats de sexe donant-receptor, la seropositivitat front a citomegalovirus (CMV), la incompatibilitat ABO donant-receptor, la fase evolutiva de la malaltia de base, la font dels progenitors hemopoètics, les discrepàncies HLA entre donant i receptor i el fet que hi hagi parentiu o no entre ells.

Els acondicionaments d'intensitat reduïda (AIR) s'associen a una incidència de MECRa similar a la dels acondicionaments convencionals. El desenvolupament de MECRa moderada o severa (per sobre de 2, segons els criteris de Przepiorka ¹), s'associa a un descens significatiu de la supervivència, considerant-se el major impediment en l'avançament de les estratègies de trasplantament al·logènic amb AIR (alo-AIR).

El tractament immunosupressor post-trasplantament és actualment el pilar fonamental en la prevenció de la MECRa. La Ciclosporina A (CsA), un inhibidor de la calcineurina, actua disminuint la producció d'interleuquina-2, dificultant així la proliferació i funció dels limfòcits T. És l'agent més utilitzat en la profilaxi de MECR, habitualment associada a un antimetabòlit, com el metotrexate (MTX) o el micofenolat de mofetil (MFM).

Diversos estudis en el camp del trasplantament convencional demostren que els pacients amb nivells plasmàtics de CsA correctes durant les primeres setmanes post-aloTPH, presenten una disminució significativa en l'aparició de MECRa, que comporta un impacte positiu en la supervivència. Malgrat això la seva dosificació, protocol d'infusió i nivells plasmàtics òptims varien d'uns centres a altres sense que s'hagi demostrat quina és la millor forma d'actuació.

Des de la introducció de l'alo-TIR, i tenint com a base els resultats en el camp del trasplantament amb acondicionament mieloablatiu, la CsA s'ha establert com a fàrmac principal en la prevenció enfront la MECR. L'impacte dels nivells del fàrmac en l'aparició de MECR és menys conegut en aquest context.

Donat que el paper de la concentració de CsA a l'alo-TIR no ha estat estudiat fins ara en un grup nombrós i homogeni de pacients, hem analitzat de forma retrospectiva les dades de 156 malalts consecutius, sotmesos a un aloTIR de sang perifèrica de germà HLA idèntic al nostre centre, amb l'objectiu fonamental d'avaluar l'impacte de l'exposició a CsA en l'aparició de MECRa moderada o severa.

PACIENTS I MÈTODES

Pacients

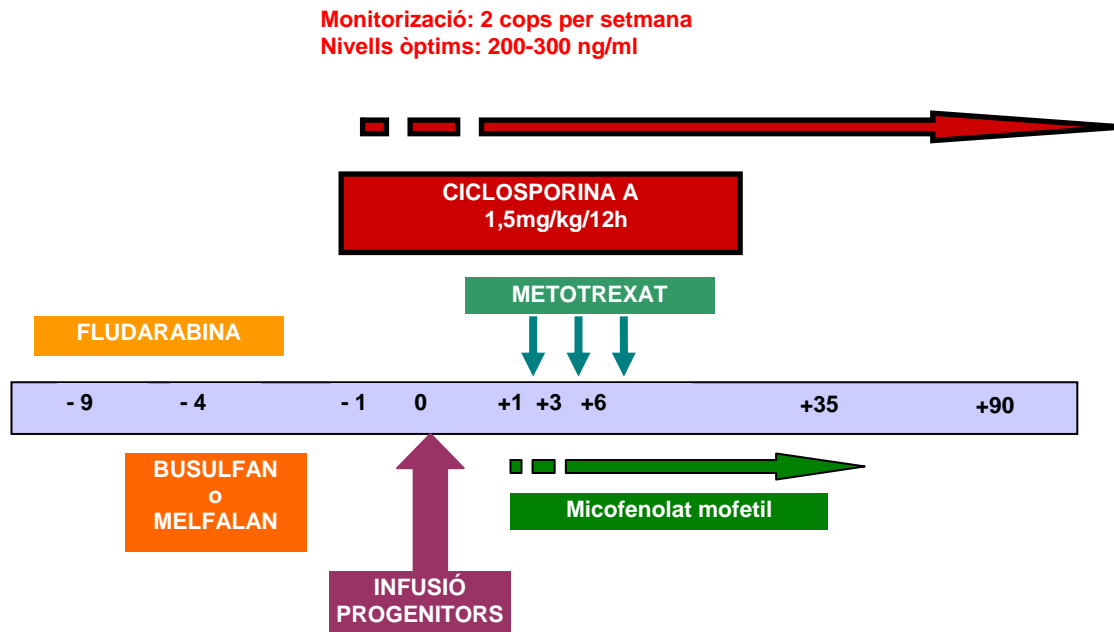
En aquest estudi retrospectiu, es van analitzar les dades de 156 pacients, inclosos de forma consecutiva en 2 protocols prospectius de alo-TIR vigents al nostre centre entre abril de 1999 i gener del 2010. Tots els pacients presentaven neoplàsies hematològiques i havien estat sotmesos a un trasplantament hemopoètic de sang perifèrica d'un germà HLA idèntic. El tipatge HLA es va fer a nivell antigènic pels al·lels de classe I (HLA-A, HLA-B) i al·lèlic pels de classe II (HLA-DRB1 i HLADQ1) mitjançant tècniques serològiques i basades en la reacció en cadena de la polimerasa.

Règim d'acondicionament i profilaxi front la malaltia d'empelt contra el receptor

La quimioteràpia d'acondicionament utilitzada, va consistir en fludarabina endovenosa (150mg/m² dosi total: 30mg/m², dies -9 a -5) associada a busulfan oral (8-10mg/kg/d dosi total, 1mg/kg/6h per 8-10 dosis els dies -6 a -4) pels pacients amb neoplàsies mieloides (n=53) o fludarabina, segons el mateix esquema, junt a melfalan (70-140mg/m²) en les hemopaties d'origen limfoide (n=103). En cap dels casos es va realitzar depleció T *in vivo* ni *in vitro* com a part del procés de trasplantament.

La profilaxi de MECR tenia com a pilar fonamental la CsA, associada a una tanda curta de MTX (15mg/m² a les 24 hores de la infusió de progenitors i 10mg/m² els dies +3 i +6) amb posteriors rescats d'àcid folínic (n= 121, 77.6%) o MFM (15mg/kg/8h amb un màxim de 1gr/8h) (n=35, 22.4%). La substitució del MTX pel MFM s'inicià l'any 2004, un cop coneguda l'absència de diferències en l'aparició de MECR amb menor toxicitat associada al MFM². Des d'aquell moment, tots els pacients van rebre la mateixa profilaxi. La CsA, s'iniciava a dosi de 3mg/kg/d. La major part dels pacients la van rebre des del dia -1, encara que en un grup petit es va introduir el dia -7. La dosi diària total, es dividia en 2 parts iguals, administrades cada 12h en perfusió de 2 hores. Un cop resolta la mucositis, habitual en molts dels pacients i confirmada una correcta tolerància a la ingesta, s'iniciava la seva administració oral, a dosi equivalent i ajustada a nivells plasmàtics.

QUIMIOTERÀPIA D'ACONDICIONAMENT I PROFILAXI MECR



Valoració dels nivells de CsA i el grau de malaltia d'empelt contra el receptor

La concentració de CsA en sang es va determinar un mínim de 2 cops per setmana durant les 4 primeres setmanes post-trasplantament o fins el moment de l'alta hospitalària. Els nivells del fàrmac es mesuraven mitjançant tècniques de radioimmunoassaig (RIA). Les mostres utilitzades per la determinació de la CsA eren aquelles extretes immediatament abans de la seva administració matinal.

La dosi del fàrmac s'ajustava en funció dels resultats obtinguts seguint el nostre protocol d'actuació, amb l'objectiu d'aconseguir concentracions en sang d'entre 200 i 300 ng/ml, sempre valorant el manteniment d'un correcte filtrat glomerular.

Modificacions en funció dels nivells plasmàtics de CsA (ng/ml)

	BAIX	NORMAL	ALT	MOLT ALT	EXCESSIU
Nivell	< 200	200-300	301-450	450-600	>600
Actitut	Augmentar 25%	Igual	Dism. 25%	Dism. 50%	Suspendre 12 hrs i dism. 50%

Modificacions en funció dels nivells de creatinina (mmol/l)

LLEU	MODERAT	GREU
>130	>170	>210
Dism. 25-50%	Suspendre 12 hrs i reiniciar al 50% quan creat. < 130 i en perfusió IV.	Suspendre fins nou avís

Tal i com altres estudis han realitzat prèviament i amb el propòsit de facilitar l'anàlisi, es calculà la concentració mitja setmanal de CsA de cada pacient utilitzant tots els valors obtinguts en una mateixa setmana.

El diagnòstic de MECRa es realitzà en base a la sospita clínica, associada a l'estudi histopatològic de l'òrgan afecte en aquells casos en que fou possible. La gradació de l'afectació, es realitzà de l'I al IV segons els coneguts "Criteris de Przepiorka"¹.

Criteris de Przepiorka

Estadi	Pell (eritrodermia)	Fetge (bilirrubina umol/L)	Intestí (diarrea ml/dia)
+	0< 25% s.c	34 - 51	> 500
++	25-50% s.c	52 - 100	> 1000
+++	generalitzada	101 - 253	> 1500
++++	+++ amb vesícules i descamació	> 254	dolor abdominal intens " o ili

Grau global (criteris Przepiorka)

Grau I	Pell 1 ó 2 sense afectació intestinal o hepàtica
Grau II	Pell 1 a 3 amb Intestí 1 ó fetge 1
Grau III	Pell 2 a 4 amb Intestí 2/3 ó fetge 2/3
Grau IV	Similar a III amb Intestí ó fetge 3/4 o extrema afectació de l' estat general

Tots els pacients van rebre el tractament d'acondicionament en habitacions individuals, amb sistemes de flux laminar o filtres HEPA (High Efficiency Particulate Air), mantenint-se ingressats fins la recuperació hematològica i clínica. La profilaxi antimicrobiana realitzada, fou la determinada pels protocols locals d'actuació, que inclouen l'administració de tractament preventiu amb aciclovir, fluconazol i norfloxací o ciprofloxací durant la fase de neutropènia. La quinolona, es substitueix per un antibiòtic d'ampli espectre, habitualment el cefepime o l'imipenem davant l'aparició de febre neutropènica. En els casos en que la hipertèrmia persisteix es suspen el fluconazol i s'inicia cobertura front a fongs filamentosos.

El trimetroprim-sulfametoxazol o la pentamidina inhalada s'utilitzen com a profilaxi front al pneumocystis jirovecii durant els primers 6 mesos post-TPH. No s'utilitzà factor estimulant de creixement de colònies granulocítiques (G-CSF) de forma rutinària per facilitar la recuperació hematològica. Durant el període inicial es van monitoritzar en sang, dos cops per setmana, l'antigen d'aspergillus i l'antigenèmia o PCR de citomegalovirus.

Anàlisi estadístic

Com ja s'ha comentat prèviament, aquesta és una sèrie molt homogènia de pacients, donat que en tots els casos l'acondicionament es va basar en la fludarabina, essent la CsA l'immunosupressor fonamental. Diversos estudis han demostrat que ni l'ús de busulfan o melfalan com a quimioteràpic associat a la fludarabina, ni l'utilització de MTX o MFM com a segon immunosupressor, tenen impacte en l'incidència de MECRa grau 2-4², per aquesta raó, tots els pacients es van analitzar de forma conjunta. Aquestes consideracions inicials es van confirmar posteriorment al nostre anàlisi.

La versió 19 de SPSS per Windows, va ser el programa utilitzat pel càlcul de dades. La comparació de les mitjanes de CsA en les diferents setmanes de monitorització es va realitzar segons el mètode ANOVA, quan les diferències es buscaven entre 2 variables s'utilitzà l'anàlisi amb T-student.

La incidència de MECR s'analitzà mitjançant el càlcul d'incidència acumulada amb el programa estadístic NCSS, considerant-se events competitius les recaigudes de la malaltia de base i la mortalitat per altres causes abans del dia + 200.

Per la cerca dels factors de risc per l'aparició de MECRa es va realitzar un anàlisi univariat mitjançant el mètode de Kaplan-Meier. Els factors que mostraven una tendència a la significació estadística ($p < 0.1$) es van incloure a l'anàlisi multivariat, realitzant-se un anàlisi de regressió logística de Cox, considerant-se finalment estadísticament significatius els valors amb $p < 0.05$.

RESULTATS

Pacients

Les característiques dels pacients es troben detallades a la *taula 1*. Breument, i com a dades més destacables, l'edat mitja de la població fou de 52 anys (rang: 17-69). Seixanta-quatre pacients (41%) eren dones. El diferents motius pels quals els pacients van ser considerats candidats a trasplantament no mieloablatiu son: edat avançada (n=77), múltiples línies de tractament o trasplantament autòleg previs (n=24), presència de comorbilitats significatives o ECOG>1 (n=10) i més d'un d'aquests factors (n=45).

Tots els malalts presentaven hemopaties malignes: mieloma múltiple (n=33), leucèmia mieloide aguda (n=28), limfomes no Hodgkin (n= 27), limfoma de Hodgkin (n= 23) síndromes mielodisplàsics (n=17), leucèmia limfàtica crònica (n=11), leucèmia mieloide crònica (n=7), leucèmia limfoblàstica (n= 5) i altres síndromes mieloproliferatius crònics (n=2).

Els 54 pacients (34.6%) amb malalties mieloides van rebre fludarabina-busulfan com a tractament d'acondicionament, el 65.4% restant, aquells amb patologia limfoide, es van tractar amb fludarabina-melfalan. Cent vint-i-un pacients (77.6%) van rebre CsA-MTX com a tractament immunosupressor, en els altres 35 (22.4%), la CsA s'associà amb MFM.

Taula 1

Característiques	Població (n=156)
Edat mitja, anys (rang)	52 (17-69)
Sexe pacient, n (%)	
dona	64 (41%)
Sexe donant, n (%)	
dona	71 (45.5%)
Mismatch de sexe, n (%)	
Dona a home	41 (26.3%)
Diagnòstic, n(%)	
LMA /SMD	28(18%)/17 (11%)
leucèmia limfoblàstica aguda	5 (3%)
limfoma no hodgkin/leucèmia limfàtica crònica	27 (19%)/11(7%)
limfoma de hodgkin	23 (15%)
mieloma múltiple	33 (21%)
leucèmia mieloide crònica/altres SMPC	7(5%)/2 (1%)
ECOG, n (%)	
0	135 (86.5%)
1	10 (6.4%)
2	11 (7.1%)
Motiu para RIC, n (%)	
Edat avançada	77 (49.4%)
Tractament/ trasplantament previ	24 (15.4%)
comorbiditats significatives o EGOC >1	10 (6.4%)
més d' una raó	45 (28.8%)
Status de la malaltia , n(%)	
risc estàndard	41 (26.3%)
alt risc	115 (73.7%)
CMV: seropositivitat parella donant-receptor, n(%)	112 (71.8%)
Règim d'acondicionament, n (%)	
fludarabina-melfalan	102 (65%)
fludarabina-busulfan	54 (35%)
Celul.laritat infosa: CD34+ x 10E6/kg, mediana (rang)	6.66 (1.6-15.6)
Profilaxi MECR, n (%)	
CsA- MTX	121 (77.6%)
CsA- MMF	35 (22.4%)
Seguiment en mesos pels supervivents: mediana (rang)	67 (4-121)

Nivells de Ciclosporina i Toxicitat renal

La concentració mitjana de CsA en sèrum durant la 1^a setmana post-aloTIR, era inferior a la de les 3 setmanes següents, amb valors de 134 (rang: 10-183), 219 (54-261), 253 (53-314) i 224 (30-411) ng/ml, respectivament ($p < 0.001$). Vuitanta-nou (57.1%), 24 (15.5%), 16 (10.3%) i 21 (13.5%) pacients presentaven la mitjana dels nivells de CsA per sota de 150ng/ml en les 1^a, 2^a, 3^a i 4^a setmanes.

En 85 casos (54.5%) s'observà un empitjorament de la funció renal durant el període de seguiment. En 48 d'ells (56.6%) l'alteració va ser atribuïda, almenys en part, a la CsA. Sorprenentment, els nivells mitjans de CsA en les diferents setmanes, no eren més alts en aquells pacients que desenvoluparen insuficiència renal respecte als que no ho varen fer (134 vs 148, $p=0.3$; 209 vs 226 $p=0.3$; 233 vs 269, $p= 0.1$ i 252 vs 194, $p= 0.02$).

Concentració de CsA en sang ; mitjana (rang) ng/ml	
primera setmana	134 (10-183)
segona setmana	219 (54-261)
tercera setmana	253 (53-314)
quarta setmana	224 (30-411)
Pacients amb nivells mitjos de CsA al rang òptim; n (%)	
primera setmana	34/150 (22.6%)
segona setmana	92/154 (59.7%)
tercera setmana	86/148 (58.1%)
quarta setmana	53/123 (56.1%)
Pacients amb una o més determinacions inferiors a 150 ng/ml; n (%)	
primera setmana	124 (79.5%)
segona setmana	51 (32.7%)
tercera setmana	28 (17.9%)
quarta setmana	26 (16.7%)
Pacients amb nivells mitjos de CsA inferiors a 150 ng/ml n (%)	
primera setmana	89 (57.1%)
segona setmana	24 (15.5%)
tercera setmana	16 (10.3%)
quarta setmana	21 (13.5%)

MECRa i mortalitat relacionada amb el trasplantament (TRM)

Seixanta-sis pacients (42.3%) van presentar MECRa grau 2-4, amb una incidència acumulada del 42% (IC 95% 35-51%) a una mitjana de 38 dies (rang: 12-138) després del trasplantament. La incidència acumulada per l'aparició de MECRa severa (graus III-IV) (n=47) fou del 25% (IC 95% 19-34%). El seguiment mitjà en el grup de supervivents va ser de 67 mesos (rang: 4-121).

Pacients que desenvolupen MECRa, n (%)	
grau 1	22 (14.1%)
grau 2	19 (12.2%)
grau 3	19 (12.2%)
grau 4	28 (17.9%)
Incidència acumulada de MECR, % (IC 95%)	
global	52% (45-61%)
grau2-4	42% (35-51%)
grau 3-4	25% (19-34%)
Òrgans afectats, n (%)	
pell	75 (48.1%)
tracte gastrointestinal	45 (28.8%)
fetge	45 (28.8%)
Dia de diagnòstic de MECRa, mitja (rang)	
global	41 (12-185)
graus 2-4	38 (12-138)

La concentració mitjana de CsA en la segona i tercera setmanes en els pacients que presentaren MECRa , va ser inferior que la d'aquells que no van veure's afectats (201 versus 237, p=0.01 i 248 vs. 284, p=0.06). No existien diferències en els nivells de la primera i quarta setmanes (dades no mostrades).

A l'anàlisi univariat, les variables associades a una major incidència de MECR grau 2-4 van ser: el sexe masculí del receptor ($p=0.016$), les diferències de sexe donant-receptor en sentit donant dona - receptor home ($p= 0.01$), les malalties en fase no avançada ($p=0.065$) i la concentració mitjana baixa de CsA la segona ($p=0.02$) i tercera setmanes ($p=0.02$) post-trasplantament. Les serologies front a CMV, el tipus d'acondicionament o tractament immunosupressor rebut i l'edat no es van associar amb l'aparició de MECRa.

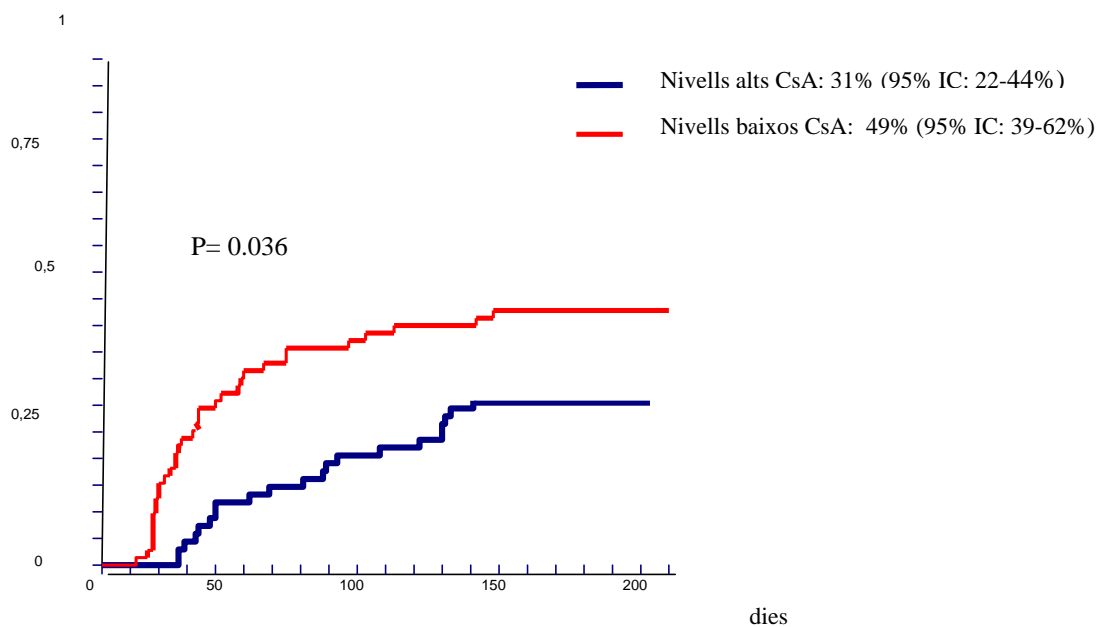
A l'anàlisi multivariat, les úniques variables associades amb un augment estadísticament significatiu de la freqüència de MECRa 2-4 van ser la concentració mitjana elevada de CsA la 3^a setmana (HR 0.997, IC 95% 0.994-1, $p= 0.036$) i el mismatch de sexe: essent el donant dona i home el receptor (HR 2, IC95% 1.2-3.65, $p=0.01$).

	Graus 2-4 MECR aguda				
Variable	Anàlisi univariat		Anàlisi multivariat		
	LR	P	HR	IC 95%	P
Sexe - Home	2.03	0.016			
Sex mismatch (dona a home)	2.42	0.01	2	1.2-3.4	0.01
Fase evolutiva de la malaltia	2.12	0.065			
Mitjana nivells de CsA					
Segona setmana	0.99	0.02			NS
Tercera setmana	0.99	0.02	0.997		0.036

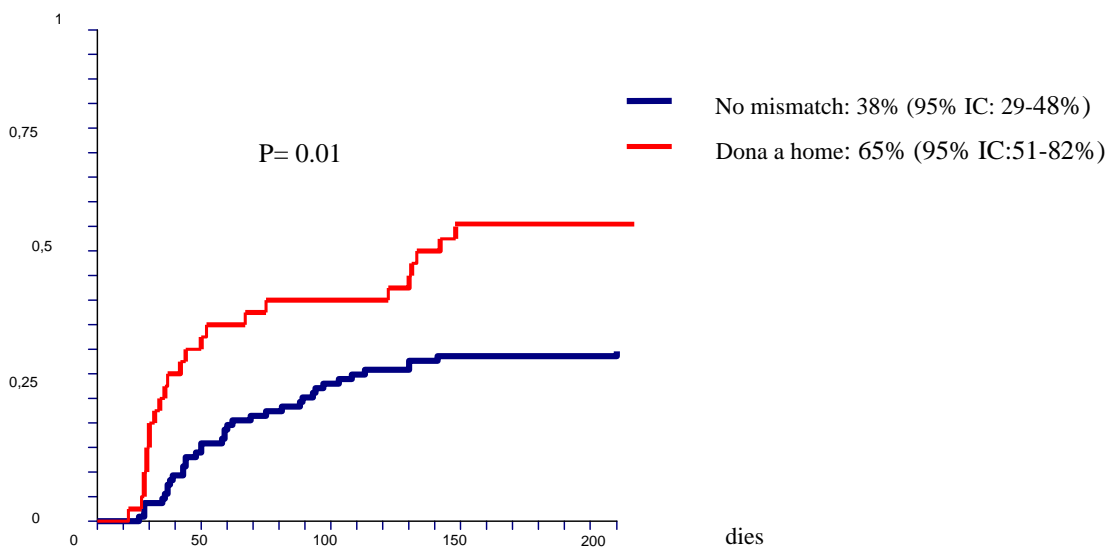
NOTA: Abreviatures: LR, log-rank ; HR, hazard ratio ; NS, no estadísticament significatiu.

Gràfiques d'Incidència acumulada de MECRa 2-4

CsA 3a setmana



Mismatch de sexe



DISCUSSION

La CsA és el pilar fonamental en la profilaxi front a la MECR, des de la seva introducció a la dècada dels 80. Diversos estudis han demostrat la clara relació entre el manteniment d'uns nivells alts del fàrmac en sang les primeres setmanes després del trasplantament hemopoètic mieloablatiu i la reducció en l'aparició de MECRa. Davant la seva coneguda importància, múltiples estudis tracten de trobar el rang terapèutic i estratègia de monitorització òptima, que presenta una àmplia variabilitat entre centres.

En l'àmbit del trasplantament amb AIR, l'impacte dels nivells de CsA ha estat molt menys estudiat. En un article recent, publicat per Malard et al.³, que inclou ambdues estratègies d'acondicionament es conclou que la concentració de CsA durant la primera setmana post-infusió és el paràmetre més important en la reducció de l'aparició de MECRa (RR:0.24, p=0.012).

Una de les troballes més inesperades del nostre estudi és la presència d'un gran número de pacients amb nivells de CsA per sota del rang desitjat durant les 4 setmanes analitzades, sent un fet especialment remarcable els primers 7 dies, durant els quals, només un 22.6% dels malalts presentaven concentracions entre 200-300ng/ml, essent el valor mitjà de 134ng/ml. Durant les setmanes 2^a a 4^a aproximadament un 40% dels pacients tampoc estaven dins els nivells desitjables. A d'altres publicacions, com les de Kanda⁴, Song⁵ o Martin⁶ aquest no va ser un problema destacable.

En canvi, al seu estudi, Malard et al. també observaven un gran número de malalts amb nivells de CsA fora del rang desitjat, però en el seu cas, la major part presentaven xifres més altes de les establertes com a òptimes (150-250ng/ml). La diferència entre aquestes troballes i les nostres, podria en part ser explicada pel diferent dia d'inici de la CsA (-7,-3 o -1), o l'ús de perfusió continua de 24 hores enlloc d' infusions de 2h.

En el nostre cas, algunes mesures, com l'inici de la CsA en el dia -7 enlloc del -1 podria ser una manera fàcil d'assolir de forma ràpida els nivells desitjats, encara que l'eficàcia d'aquesta modificació no té un valor clarament demostrat. Les dades publicades per Lamparelli⁷ i Dini⁸ suggerien una milloria dels resultats amb l'administració des del dia -7, però aquest benefici no ha estat provat en el recent anàlisi en pacients pediàtrics realitzat per Lanino⁹ et al. , on no s'observaven diferències en la incidència acumulada de MECRa 2-4 ni crònica ni a la TRM. A la nostra sèrie, només 57 pacients van rebre la CsA des del dia -7, i no hem detectat diferències significatives en l'aparició de MECRa respecte als que començaren el fàrmac el dia abans de la infusió de progenitors. Donat que es tracta d'un número petit de pacients, caldrà continuar amb l'estudi.

Altres possibles mesures per tractar de millorar els nostres resultats, serien en primer lloc, la realització d'una monitorització més intensiva, 3 o 4 vegades a la setmana enlloc de dues, que permetés detectar aviat nivells subòptims i fer modificacions de dosi més ràpides. També podria ser útil l'administració de dosis de càrrega (5mg/kg/d en comptes de 3mg/kg/d) els dies inicials de tractament.

Respecte a l'objectiu principal del nostre anàlisi, hem trobat una relació clara entre les concentracions baixes de CsA durant les setmanes segona i tercera del trasplantament i l'augment d'aparició de MECR grau 2-4, essent els nivells de la tercera setmana, juntament amb el mismatch de sexe donant-receptor, els únics factors associats amb la MECRa a l'anàlisi multivariat, troballes que suggereixen que caldria fer un esforç especial en aquest període per mantenir el fàrmac en nivells correctes. La forta relació entre les concentracions de CsA i l'aparició de MECRa durant la tercera setmana, podria estar relacionada amb l'inici de la recuperació hematològica, que a la nostra sèrie succeeix en el dia +15 (rang: 10-29).

També a d'altres estudis, sembla aquest el període crític en la prevenció de MECR: Kanda⁴ et al. observaven una menor incidència de MECRa en els pacients amb concentracions de CsA superiors a 300ng/ml respecte a aquells amb xifres entre 200 i 300ng/ml (p=0.036) en aquesta mateixa setmana post-TPH.

També en un estudi molt recent, realitzat per Mori¹⁰ et al. on s'analitzava la importància de les concentracions de tacrolimus en una sèrie de 60 pacients sotmesos a un trasplantament de donant no-emparentat HLA idèntic els nivells baixos del fàrmac durant la segona i tercera setmana eren els relacionats amb l'aparició de MECR moderada o greu a l'anàlisi multivariat.

La nefrotoxicitat és un dels efectes secundaris més coneguts de la CsA. De fet, en el nostre estudi, en 48 dels 85 pacients (un 56.6%) en que s'observà un descens important del filtrat glomerular la CsA és considerà com a principal factor responsable o contribuïdor. Sorprenentment, els malalts que desenvoluparen insuficiència renal no presentaven concentracions de CsA superiors als que mantingueren una funció renal correcta durant el període de seguiment. Fet que tampoc s'observà en aquell subgrup en el que el deteriorament es va atribuir a la CsA.

Aquestes troballes, juntament a la confirmació de l'impacte negatiu que els nivells baixos de CsA tenen en l'evolució d'aquests pacients recolza la idea de que no cal reduir la dosi de CsA en aquells pacients amb funció renal normal que presenten uns nivells del fàrmac una mica per sobre del marge de referència, especialment durant la segona i tercera setmana post-TPH.

Les principals limitacions del nostre treball, son el seu caràcter retrospectiu i l'utilització de la mitjana setmanal de les diverses determinacions matinals de CsA enlloc de les seves àrees sota la corba, que segons diversos estudis, correlacionen millor amb els resultats clínics.

Amb els nostres resultats, podem concloure que, de forma similar a la ja coneguda en el trasplantament convencional, les concentracions de CsA durant les primeres setmanes post-trasplantament també semblen tenir gran rellevància en el camp del trasplantament d'intensitat reduïda. El manteniment d'uns nivells adequats del fàrmac durant la tercera setmana post-TPH sembla el factor més important en la prevenció de la MECR aguda. L'impacte d'aquestes modificacions en termes de mortalitat relacionada amb el procediment i supervivència global és un aspecte a valorar en futurs estudis.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Przepiorcka et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *BMT* 1995;15:825.
- ² Piñana et al. MTX or mycophenolate mofetil with CsA as GVHD prophylaxis alter reduced-intensity conditioning PBSCT from HLA-identical siblings. *BMT*. 2010 Sep;45(9):1449-56.
- ³ Malard et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *BBMT*. 16: 28-34 (2010).
- ⁴ Kanda et al. Effect of blood cyclosporine concentration on the outcome of hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am.J.Hematol.* 81: 838-844, 2006
- ⁵ Song et al. Influence of lactate dehydrogenase and cyclosporine A level on the incidence of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 555-560.
- ⁶ Martin et al. Relationship between CsA trough blood concentration and severity of acute graft-versus-host disease after paediatric stem cell transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *BMT* (2003) 32, 777-784.
- ⁷ Lamparelli et al. Increased risk of leukemia relapse with high dose cyclosporine after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia: 10 year follow-up of a randomized study. *Blood*. 2001 Nov 15;98(10):3174-5.
- ⁸ Dini et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood*. 2000 Mar 1;95(5):1572-9.
- ⁹ Lanino et al. Early (day -7) versus conventional (day -1) inception of cyclosporine-A for graft-versus-host disease prophylaxis after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in children. Long-term results of an AIEOP prospective, randomized study. *BBMT*. 2009 Jun;15(6):741-8. Epub 2009 Apr 8.
- ¹⁰ Mori et al. Effect of early posttransplant Tacrolimus concentration on the development of acute graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *BBMT* 1-6 (2011)

-
- ¹¹. Izumi N, Furukawa T, Sato N et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis of 73 patients who received cyclosporin A. *BMT* (2007) 40, 875-880.
- ¹². Ogawa N, Kanda Y, Matsubara M et al. Increased incidence of acute graft-versus-host disease with the continuous infusion of cyclosporine A compared to twice-daily infusion. *BMT* (2004) 33, 549-552.
- ¹³. Song M, Chung J, Seol Y et al. Influence of lactate dehydrogenase and cyclosporine A level on the incidence of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 555-560.
- ¹⁴. Jin M, Seto W, Taylor T et al. Determination of initial i.v. CYA dosage to achieve target AUC values in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *BMT* (2008) 42, 455-459.
- ¹⁵. Duncan N and C Craddock. Optimizing the use of cyclosporine in allogeneic stem cell transplantation. *BMT* (2006) 38, 169-174.
- ¹⁶. Barkholt L, Remberger M, Bodegard H et al. Cyclosporine A (CsA) 2-h concentrations vary between patients without correlation to graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *BMT* (2007) 40, 683-689.



