

Toxické koncentrace takrolimu u pacienta po kombinované transplantaci pankreatu a ledviny

Sečník P. Jr., Franeková J., Lavříková P., Jabor A.

1. Úvod

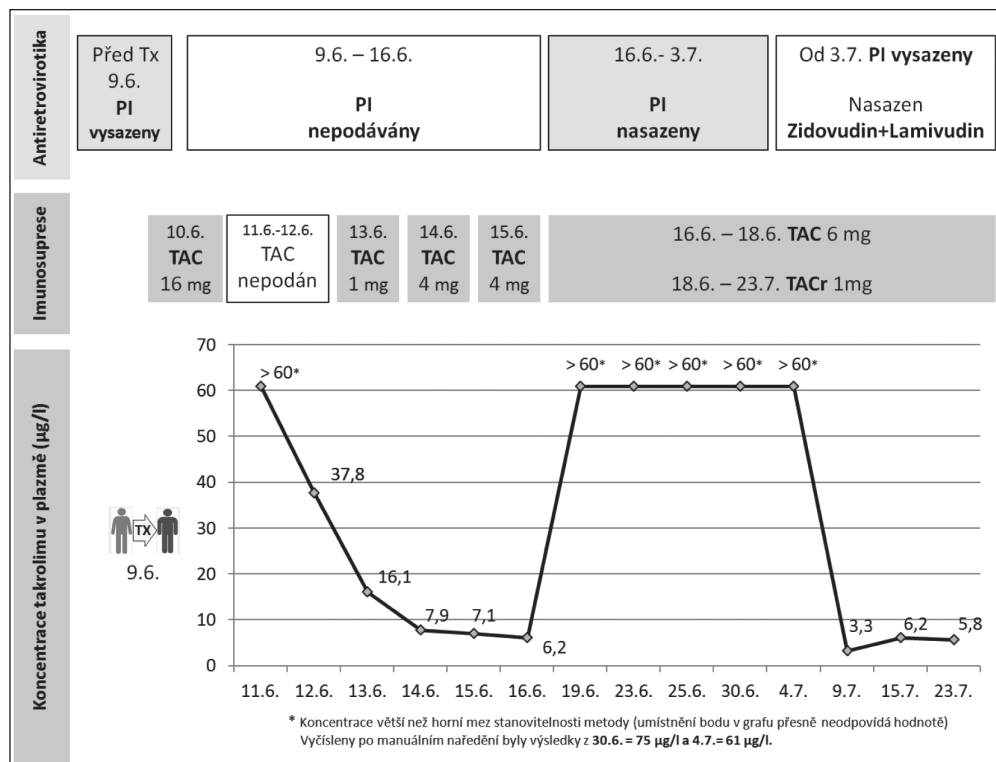
Sdělení se zabývá problematikou terapeutického monitorování imunosupresivní terapie (TDM) a potenciálních interakcí takrolimu *in vivo*. Uvádíme případ pacienta s diabetes mellitus a renálním selháním, indikovaného ke kombinované transplantaci pankreatu a ledviny, který byl zároveň HIV pozitivní a dlouhodobě užíval antiretrovirovou léčbu. Popisujeme dále charakteristiku terapie takrolimem s ohledem na interakci s proteázovými inhibitory.

2. Kazuistika

Šlo o muže s diabetes mellitus 1. typu, diabetickou retinopatií a renálním selháním na podkladě diabetické nefropatie (CKD G5 A3 podle KDIGO 2012). Ve 42 letech mu byla diagnostikována HIV infekce a zahájena antiretrovirová terapie proteázovými inhibitory (lopinavir a ritonavir). Ve věku 44 let byl indikován ke kombinované transplantaci ledviny a pankreatu od kadaverózního dárce.

Průběh hospitalizace (obrázek 1): 9. 6. byla provedena kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu, operační výkon i časná pooperační doba byly bez komplikací. Pacient dlouhodobě užíval proteázové inhibitory (PI), které byly před transplantací vysazeny. První pooperační den (10. 6.) byla podána úvodní dávka 16 mg takrolimu, následně naměřená koncentrace před dalším uvažovaným podáním byla vysoko nad terapeutickým optimem. Takrolimus byl dočasně vysazen.

Vzhledem k poklesu koncentrace léčiva v následujících dnech (12. 6. – 16. 6.) byl takrolimus opět nasazen v redukované dávce. Následně koncentrace v plazmě byly na dolní hranici terapeutického optima.



Obrázek 1: TAC=takrolimus (Prograf), TACr=takrolimus v lékové formě s prodlouženým uvolňováním (Advagraf), PI=proteázové inhibitory

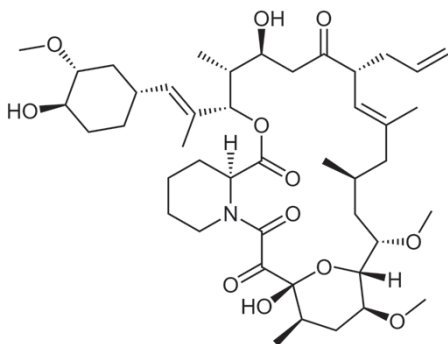
Od 16. 6. byly do terapie opět zavedeny PI a plazmatické koncentrace takrolimu při minimálně navýšené dávce byly opět vysoko nad terapeutickým optimem.

Od 18. 6. byla standardní léková forma takrolimu nahrazena formou s prodlouženým uvolňováním ve snaze dosáhnout optimální koncentrace za současného podávání PI.

Pro opakovaně toxické koncentrace takrolimu bylo 9. 7. po konzultaci s klinikou infekčního lékařství rozhodnuto o nahrazení PI antiretrovirotiky s jiným mechanismem účinku a metabolismem (lamivudin a zidovudin). Následně naměřené koncentrace takrolimu v plazmě byly subterapeutické, proto byla dávka v následujících dnech postupně navyšována až do dosažení terapeutického optima.

3. Základní charakteristiky takrolimu

Takrolimus je jedním z nejčastěji využívaných imunosupresiv po transplantaci solidních orgánů. Strukturálně se jedná o makrolid (obrázek 2), mechanismus účinku je zprostředkovan inhibicí kalcineurinu a následně ovlivněním genové exprese. Výsledkem je zabránění aktivace lymfocytů po kontaktu s antigen-prezentující buňkou. Podává se prakticky výlučně perorálně, nejčastěji v jedné (léková forma s pomalým uvolňováním), nebo dvou denních dávkách.



Obrázek 2: Struktura molekuly takrolimu

Farmakokinetika, interakce: Absorpce takrolimu probíhá především v duodenu a jejunu. V krvi je takrolimus silně vázán na albumin, alfa-1 kyselý glykoprotein a erythrocyty (4-114x vyšší koncentrace než v plazmě). Peaková koncentrace je v plazmě dosažena po 1,5 - 2 hodinách po perorálním podání. Již po vstřebání v enterocytech je část metabolizována, a nebo vyloučena zpět do střevního lumen.

Metabolismus takrolimu závisí v organismu především na dvou klíčových molekulách. Glykoprotein P (gP) se vyskytuje v hepatocytech, lymfocytech

a enterocytech, kde zodpovídá za eflux různých léčiv z buněk. Cytochrom P450 3A (CYP 3A) je lokalizovaný v enterocytech a hepatocytech a proměňuje takrolimus na 15 známých metabolitů. V nejvyšší koncentraci se vyskytují 13-O demethyl takrolimus (10 % aktivity intaktní molekuly) a 31-O demethyl takrolimus (100 % aktivity intaktní molekuly). Ostatní metabolity mají minimální aktivitu a vyskytují se v nižších koncentracích. Všechn takrolimus je v organismu metabolizován, 95 % metabolitů je eliminováno exkrecí do žluče, 2,4 % je vylučováno močí.

Aktivita gP i CYP 3A má fyziologicky velkou interindividuální variabilitu (exprese CYP 3A se v hepatocytech interindividuálně liší 10 - 100násobně), ke které se u pacientů po transplantaci jater nebo střeva přidává i variabilita intraindividuální podle toho, jak se vyvíjí funkce transplantovaného orgánu. Biologická dostupnost takrolimu je proto velmi individuální a navíc se může měnit v čase.

Na této úrovni může navíc docházet k potenciálním *in vivo* interakcím s jinými léčivy, které jsou inhibitory, aktivátory nebo substráty gP nebo CYP 3A, anebo ovlivňují vstřebávání takrolimu z GIT. Lékové interakce takrolimu s některými častěji používanými léčivy uvádí tabulka 1.

Nežádoucí účinky: Mezi hlavní nežádoucí účinky takrolimu patří nefrotoxicita, neurotoxicita, hepatotoxicita, hyperglykémie, dyslipidémie, arteriální hypertenze, časté jsou dyspeptické potíže pacientů (nauzea, zvracení, průjemy s tenezmy). Mezi nežádoucí účinky imunosupresivní léčby obecně lze zařadit vyšší incidenci malignit a infekčních komplikací.

4. Diskuse

Prezentovaná kazuistika dokumentuje případ interakce mezi takrolimem a proteázovými inhibitory. Mechanismem interakce byla inhibice CYP 3A lopinavirem a ritonavirem (1). Před transplantací byla antiretroviróvá terapie PI vysazena, v časném potransplantačním období však velmi pravděpodobně jejich inhibiční účinek na CYP 3A doznival, což se odrazilo ve vysoce toxické koncentraci takrolimu již po první podané dávce. Od 16. 6., kdy byly PI opět nasazeny do terapie, je patrná okamžitá inhibice metabolismu takrolimu a kumulace léčiva až k toxickým koncentracím. Podávání takrolimu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním problém nevyřešilo, PI proto musely být nahrazeny jinými antiretrovirotiky, které interakci nezpůsobují. U pacienta nebyla po dobu hospitalizace (5 týdnů po transplantaci) žádná klinická manifestace nežádoucích účinků zaznamenána.

Tabulka 1: Některé lékové interakce takrolimu

Zvýšení biologické dostupnosti takrolimu	Snížení biologické dostupnosti takrolimu	Potenciace nefrotoxicity při současném podávání
Makrolidová antibiotika (inhibice CYP 3A)	Carbamazepim (indukce CYP3A)	ACE inhibitory
Azolová antimykotika (inhibice CYP 3A)	Fenytoin (indukce CYP3A)	Aminoglykosidová antibiotika
Blokátory Ca kanálů (inhibice CYP 3A)	Ticlopidin	Vankomycin
Omeprazol (inhibice CYP 3A)	Caspofungin	Amfotericin B
Methylprednisolon (inhibice CYP 3A)	Rifampin (indukce CYP3A)	Cotrimoxazol
Cimetidin (snížení eliminace)	Antacida (snížené vstřebávání z GIT)	Nesteroidní antiflogistika
Proteázové inhibitory (inhibice CYP 3A)	Prednison (indukce CYP3A)	Cyklosporin
Cisaprid (zvýšené vstřebávání z GIT)	Dexametazon (indukce CYP3A)	Gancyklovir, acyklovir
Teofylin (inhibice CYP3A)	Extrakt z Třezalky tečkované	Cimetidin, Ranitidin
Grapefruitový džus		

Je zřejmé, že v praxi se v určitých situacích nelze vyhnout současnému podávání imunosupresiv s preparátem, který způsobuje interakci. Kazuistika popisuje vzácný případ transplantace u HIV pozitivního pacienta, podobné interakce však způsobují i mnohem běžněji používaná léčiva. Jako příklad lze uvést podání antibiotik anebo azolových antimykotik u mykotických infekcí, které jsou u imunosuprimovaných pacientů časté. Důsledná monitorace terapeutických koncentrací a úprava dávkování na základě aktuálních výsledků je proto nezbytnou součástí post-transplantační péče.

5. Závěr

Základním cílem imunosupresivní léčby je dosáhnout terapeutických koncentrací, které zabrání rejekci a zároveň vyvolají minimální nebo ideálně žádné nežádoucí účinky. Nastavení optimální dávky imunosupresivních léků komplikuje úzké terapeutické rozmezí, biologická variabilita metabolismu a náchylnost k interakcím. Vzhledem k tomu, že důsledky jak poddávkování, tak i předávkování pacienta jsou velmi závažné, TDM považujeme za nezbytnou součást imunosupresivní terapie po transplantaci solidních orgánů.

Zdroje:

1. Ashokkumar B. et al.: Effect of Coadministered Lopinavir and Ritonavir on Tacrolimus Blood Concentration in Liver Transplantation Patients. *Liver Transplantation*, Vol.9, No.9, 2003, pp. 954-960.
2. Inoue Y. et al.: Highly activated oral bioavailability of Tacrolimus coadministration with oral voriconazole. *Int. J. of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol.49, No.4, 2011, pp.291-292
3. Levy A.G. et al.: Current trends in transplantation. Drug therapy and monitoring. Abbott Laboratories, 2009.
4. Burton M. E. et al.: Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring 4th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
5. Murphy E. et al.: Clinical Pharmacokinetics 4th edition. American Society of Health-System Pharmacists, 2008.