

Marian Klinger

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Uniwersytet Opolski i Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką we Wrocławiu

Takrolimus w długoterminowym leczeniu immunosupresyjnym biorców przeszczepu nerki — praktyczne wskazówki

Tacrolimus in the long-term immunosuppressive treatment of the renal transplant recipients — practical advices

ABSTRACT

Tacrolimus got the position crucial immunosuppressive drug in a solid organ transplantation. For obtaining the best long-term results it is essential an avoidance of excessive dose lowering and maintenance stable drug concentration. The inpatient tacrolimus concentration variability, which exerts negative impact on the graft survival, should be differentiated from fluctuation, describing distinct pharmacokinetic event,

without proven clinical significance. Furthermore, real tacrolimus concentration variability should be separated from variability caused by recipient instability. Among causes of tacrolimus inpatient variability on the first places are: insufficient adherence to treatment and drugs interactions.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 1, 35–40

Key words: tacrolimus, organ transplants, appropriate dosing, inpatient concentration variability

WSTĘP

Odległe przeżycie biorców i przeszczepionych narządów ulega systematycznej poprawie. Według opublikowanych w ubiegłym roku danych Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego — Europejskiego Stowarzyszenia Dializy i Transplantologii (ERA/EDTA, *European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association*) 5-letnie przeżycie biorców pierwszego przeszczepu nerki od osoby zmarłej wynosiło 92%, w tym z funkcjonującą nerką — ponad 80% [1]. W tych coraz lepszych efektach transplantacji niewątpliwą rolę odgrywa takrolimus, który po 25 latach stosowania u biorców przeszczepów narządowych zyskał niekwestionowaną pozycję głównego leku immunosupresyjnego. W niedawno opubliko-

wanych statystykach rejestru *A Collaborative Transplant Study* podano, że w 2016 roku 82% biorców z funkcjonującą przez co najmniej 3 lata przeszczepioną nerką przyjmowało takrolimus, 7% cyklosporynę, a 12% nie stosowała inhibitora kalcyneuryny [2]. Biorcy przeszczepu nerki są w niemal równym stopniu obciążeni ryzykiem zgonu i utratą czynności narządu z koniecznością powrotu do dializoterapii. Głównymi przyczynami śmiertelności są zdarzenia sercowo-naczyniowe i powikłania infekcyjne, natomiast w utracie funkcji przeszczepu kluczową rolę odgrywa reakcja immunologiczna wobec antygenów dawcy, tj. przewlekłe odrzucanie zależne od przeciwciał. Dlatego niezmiennie aktualna pozostaje kwestia, jak optymalnie dawkować takrolimus, żeby z jednej strony ograniczać powikłania, a z drugiej skutecznie hamować proces

►►Biorcy przeszczepu nerki są w niemal równym stopniu obciążeni ryzykiem zgonu i utratą czynności narządu z koniecznością powrotu do dializoterapii◀◀

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Marian Klinger
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
Al. Witosa 26, 45–401 Opole
tel. 77 45 20 811
e-mail: klinger@wp.pl,
marian.klinger@uni.opole.pl

odrzucania. Tym zagadnieniom poświęcony jest niniejszy przegląd.

DOCELOWE STĘŻENIA TAKROLIMUSU U BIORCÓW PRZESZCZEPÓW NARZĄDOWYCH

Niedawno ukazał się obszerny konsensus Europejskiego Towarzystwa Terapii Monitorowanej [3] dotyczący opartej na wskaźnikach farmakokinetycznych personalizacji stosowania takrolimusu u biorców przeszczepu nerki. Przypomina się w nim, że z przewodu pokarmowego wchłania się przeciętnie 25% podanej dawki takrolimusu (z szerokim rozrzutem od 4% do 93%). Spożycie pokarmu może istotnie zmniejszyć absorpcję leku, dlatego należy go przyjmować na pusty żołądek 1 godzinę przed posiłkiem lub 2–3 godziny po posiłku. Z kolei zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (biegunki) wskutek osłabienia aktywności pompy usuwającej takrolimus z nabłonka jelitowego (jelitowe białko — glikoproteina-1) powodują znaczne zwiększenie jego absorpcji z dwukrotnym i większym wzrostem stężeń we krwi. Wchłonięty lek w 80% wiąże się z erytrocytami, frakcja znajdująca się w osoczu w ponad 90% łączy się z białkami, głównie z alfa1-kwaśną glikoproteina (orozomukoid) i albuminami. W stanie wolnym krąży poniżej 1% leku. Te informacje zawierają kilka ważnych wskazówek dla lekarza praktyka w odniesieniu do interpretacji wyników stężenia takrolimusu w pełnej krwi. Niedokrwistość i hipoalbuminemia oznaczają, że zwiększa się udział wolnego leku w wartościach pomiaru, czyli silniejsze jest jego działanie immunosupresyjne, ale jednocześnie rośnie ryzyko działań niepożądanych. Z kolei stan zapalny ze zwykłą stężenia orozomukoidu oddziałuje w kierunku zmniejszenia wolnej frakcji leku. Klirens takrolimusu obniża się wraz z redukcją dawki kortykosteroidów, co powoduje, że dla utrzymania niezmiennego stężenia leku potrzebna jest redukcja dawki. W okresie ciąży, w następstwie spadku stężenia orozomukoidu, albumin i liczby erytrocytów, całkowity klirens takrolimusu wzrasta o 40%, ale jednocześnie o 100% rośnie frakcja wolnego leku. We wspomnianym konsensusie [3] zalecane jest utrzymywanie stężeń minimalnych takrolimusu $C_0 > 7$ ng/ml w 1. roku po przeszczepie nerki u pacjentów o niskim ryzyku immunologicznym, leczonych jednocześnie mykofenolanem i glikokortykosteroidami w połączeniu z indukcją bazyliksymabem. Zaleca się ponadto co najmniej 2-krotne określenie pełnej ekspozycji na takrolimus (pole pod krzywą; AUC, *area under curve*) w 1. miesiącu i po 3 miesiącach po przeszczepie. Wartości AUC powinny wynosić co najmniej 150 ng·h/ml w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepieniu dla krótkodziałającego takrolimusu podawanego 2 × dziennie. Trzeba zaznaczyć, że korelacje między ekspozycją na takrolimus mierzoną AUC i stężeniami takrolimusu C_0 w dużych grupach biorców przeszczepu nerki pochodzą z badań dotyczących oryginalnych preparatów takrolimusu stosowanych 2 razy dziennie (Prograf) i raz dziennie (Advagraf). Warto wspomnieć, że istnieje możliwość wyliczenia AUC takrolimusu z wykorzystaniem modelu bayesowskiego po zalogowaniu się do portalu i podaniu wyniku 3 oznaczeń stężenia takrolimusu w pierwszych 3 godzinach po przyjęciu dawki. Dla biorców podwyższonego ryzyka immunologicznego i biorców pediatrycznych konsensus zaleca wyższe stężenia C_0 takrolimusu: 10–20 ng/ml w okresie pierwszych 2 miesięcy, a następnie 5–10 ng/ml. W Polsce nie stosuje się indukcji przeciwciałami wobec receptora dla interleukiny-2 (bazyliksymabem) u biorców przeszczepu nerki z niskim ryzykiem immunologicznym. Z tego powodu we własnej praktyce klinicznej autor utrzymuje stężenia takrolimusu C_0 w nieco wyższym zakresie, niż podaje konsensus, tj. pierwsze 2 miesiące: 10–15 ng/ml, 3.–4. miesiąc: 8–12 ng/ml, 5.–6. miesiąc: 6–10 ng/ml, od 7. miesiąca: 5–8 ng/ml. Przekonujących dowodów, aby nie obniżyć stężenia takrolimusu < 5 ng/ml przez okres co najmniej pierwszych 3 lat po przeszczepieniu nerki, dostarczyły niedawno opublikowane obserwacje *A Collaborative Transplant Study* [2], obejmujące dużą (ponad 6600 osób) kohortę biorców. Mówiąc szczegółowo: 6-letnie przeżycie przeszczepu nerki wynosiło ponad 88% dla zakresów stężeń takrolimusu C_0 5,0–6,9 ng/ml i 7,0–8,9 ng/ml w pierwszych 3 latach po transplantacji, 87,5% dla przedziału ≥ 9 ng/ml, 86,5% dla przedziału 4,0–4,9 ng/ml i tylko 82,6% przy wartościach $C_0 < 4$ ng/ml — wysoce znamienne niż od optymalnych stężeń C_0 takrolimusu ($p < 0,001$). Nasuwa się klarowny wniosek, że w pierwszych 3 latach po przeszczepie lepiej jest dawkować takrolimus trochę za wysoko ($C_0 \geq 9$ ng/ml) aniżeli zbyt nisko ($C_0 < 4$ ng/ml), choć najlepiej trzymać się optymalnych zakresów 5,0–8,9 ng/ml ◀◀

zycji na takrolimus (pole pod krzywą; AUC, *area under curve*) w 1. miesiącu i po 3 miesiącach po przeszczepie. Wartości AUC powinny wynosić co najmniej 150 ng·h/ml w pierwszych 6 miesiącach po przeszczepieniu dla krótkodziałającego takrolimusu podawanego 2 × dziennie. Trzeba zaznaczyć, że korelacje między ekspozycją na takrolimus mierzoną AUC i stężeniami takrolimusu C_0 w dużych grupach biorców przeszczepu nerki pochodzą z badań dotyczących oryginalnych preparatów takrolimusu stosowanych 2 razy dziennie (Prograf) i raz dziennie (Advagraf). Warto wspomnieć, że istnieje możliwość wyliczenia AUC takrolimusu z wykorzystaniem modelu bayesowskiego po zalogowaniu się do portalu i podaniu wyniku 3 oznaczeń stężenia takrolimusu w pierwszych 3 godzinach po przyjęciu dawki. Dla biorców podwyższonego ryzyka immunologicznego i biorców pediatrycznych konsensus zaleca wyższe stężenia C_0 takrolimusu: 10–20 ng/ml w okresie pierwszych 2 miesięcy, a następnie 5–10 ng/ml. W Polsce nie stosuje się indukcji przeciwciałami wobec receptora dla interleukiny-2 (bazyliksymabem) u biorców przeszczepu nerki z niskim ryzykiem immunologicznym. Z tego powodu we własnej praktyce klinicznej autor utrzymuje stężenia takrolimusu C_0 w nieco wyższym zakresie, niż podaje konsensus, tj. pierwsze 2 miesiące: 10–15 ng/ml, 3.–4. miesiąc: 8–12 ng/ml, 5.–6. miesiąc: 6–10 ng/ml, od 7. miesiąca: 5–8 ng/ml. Przekonujących dowodów, aby nie obniżyć stężenia takrolimusu < 5 ng/ml przez okres co najmniej pierwszych 3 lat po przeszczepieniu nerki, dostarczyły niedawno opublikowane obserwacje *A Collaborative Transplant Study* [2], obejmujące dużą (ponad 6600 osób) kohortę biorców. Mówiąc szczegółowo: 6-letnie przeżycie przeszczepu nerki wynosiło ponad 88% dla zakresów stężeń takrolimusu C_0 5,0–6,9 ng/ml i 7,0–8,9 ng/ml w pierwszych 3 latach po transplantacji, 87,5% dla przedziału ≥ 9 ng/ml, 86,5% dla przedziału 4,0–4,9 ng/ml i tylko 82,6% przy wartościach $C_0 < 4$ ng/ml — wysoce znamienne niż od optymalnych stężeń C_0 takrolimusu ($p < 0,001$). Nasuwa się klarowny wniosek, że w pierwszych 3 latach po przeszczepie lepiej jest dawkować takrolimus trochę za wysoko ($C_0 \geq 9$ ng/ml) aniżeli zbyt nisko ($C_0 < 4$ ng/ml), choć najlepiej trzymać się optymalnych zakresów 5,0–8,9 ng/ml. W świetle przytoczonych danych takie stężenia najskuteczniej hamują proces przewlekłego odrzucania. W odniesieniu do docelowych stężeń C_0 takrolimusu u biorców przeszczepu

▶▶ Nasuwa się klarowny wniosek, że w pierwszych 3 latach po przeszczepie lepiej jest dawkować takrolimus trochę za wysoko ($C_0 \geq 9$ ng/ml) aniżeli zbyt nisko ($C_0 < 4$ ng/ml), choć najlepiej trzymać się optymalnych zakresów 5,0–8,9 ng/ml ◀◀

nerki powyżej 3 lat od transplantacji piśmienictwo nie dostarcza jednoznacznych wskázówek. Osobisty pogląd autora sprowadza się do utrzymania zakresu 5,0–8,0 ng/ml przez pierwsze 6 lat, a następnie nieobniżania stężenia $C_0 < 4$ ng/ml, z zakresami stężeń 4–7 ng/ml. Dla biorców najbardziej tolerogennego narządu — wątroby — wspomniany konsensus [3] rekomenduje w warunkach terapii trójlekowej z mykofenolanem lub ewerolimumem i kortykosteroidami stężenia takrolimumu C_0 w przedziale 6–10 ng/ml w okresie pierwszych 4 tygodni po przeszczepie, a następnie 5–8 ng/ml. Gdy takrolimus jest stosowany u biorców przeszczepu wątroby wyłącznie w skojarzeniu z indukcją lub w monoterapii, rekomendowane są wyższe jego stężenia C_0 : 10–15 ng/ml w pierwszych 3 miesiącach, a następnie 5–10 ng/ml. Wyższe stężenia takrolimumu C_0 (10–15 ng/ml) są zalecane przez okres pełnego pierwszego półrocza u biorców wątroby leczonych całkowicie bez zastosowania kortykosteroidów. Konsensus [3] nie zawiera jednoznacznych rekomendacji dotyczących stężeń C_0 takrolimumu dla biorców przeszczepu serca i płuca, które od niemal 20 lat pierwszych tygodniach po przeszczepie są utrzymane w przedziale 15–20 ng/ml ze względu na wysoką immunogenność tych narządów. W opinii autorów konsensusu należy rozważyć obniżenie tych stężeń do zakresu 10–15 ng/ml, gdyż według nowszych badań częstość ostrego uszkodzenia nerek znamienne wzrasta przy stężeniu C_0 takrolimumu > 15 ng/ml.

WYSOKA WEWNĄTRZOSOBNICZA ZMIENNOŚĆ STĘŻEŃ TAKROLIMUMU U BIORCY JAKO NEGATYWNY CZYNNIK ROKOWNICZY

Pierwsza publikacja wskazująca na negatywny wpływ wysokiej zmienności stężeń takrolimumu C_0 między 6. a 12. miesiącem od przeszczepienia nerki na odległe przeżycie przeszczepu ukazała się przed 10 laty [4]. W opracowaniu porównano biorców ze średnim współczynnikiem zmienności 9,6% (niska zmienność) z biorcami cechującymi się wyższą zmiennością (współczynnik 24,2%). Różnica w zmienności stężeń miała znamienne długotrwałe konsekwencje w postaci istotnie niższego przeżycia przeszczepu po 5 latach w grupie wyższego współczynnika zmienności stężeń takrolimumu ($p = 0,003$). W kolejnej publikacji [5] zastosowano odmienne podejście metodyczne, mierząc zmienność stężeń takrolimumu wiel-

kością odchylenia standardowego w 5-letnim okresie obserwacji (mediana 3,7 roku) i wykazując niekorzystny wpływ wysokiej zmienności stężeń leku na odległy złożony punkt końcowy (obejmujący późne ostre odrzucanie, glomerulopatię przeszczepu i utratę przeszczepu). Znamienność statystyczna zarysowała się przy zestawieniu biorców z odchyleniem standardowym $\leq 2,5$ ng/ml vs. $> 2,5$ ng/ml ($p = 0,04$), a wysoką znamienność statystyczną uzyskano przy rozdzieleniu na kategorie wskaźnika zmienności: odchylenie standardowe ≤ 3 ng/ml vs. $> 3,0$ ng/ml ($p < 0,001$). W następnej publikacji [6] potwierdzono, że wysoka zmienność stężeń takrolimumu w 1. roku po transplantacji nerki odbija się negatywnie na odległej funkcji narządu w wieloletniej obserwacji (średnio 6,6 roku). U biorców przeszczepu nerki, u których współczynnik zmienności stężeń C_0 takrolimumu wynosił między 4. a 12. miesiącem $> 30\%$, znamienne częściej powstawały przeciwciała wobec ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcy, jak również znamienne krótsze było przeżycie przeszczepu w porównaniu z grupą ze wskaźnikiem zmienności $< 30\%$. Koronnym dowodem na to, że wysoka zmienność stężeń C_0 takrolimumu ma poważne negatywne konsekwencje odległe, dostarczyły cytowane już wcześniej obserwacje z *A Collaborative Transplant Study*, obejmujące ponad 6600 biorców przeszczepu nerki [2]. Wielkość tej kohorty mocno podniosła wagę tych spostrzeżeń w stosunku do starszych publikacji opisujących grupy liczące kilkaset osób. Dane z *A Collaborative Transplant Study* dowodzą wartości prognostycznej zmienności stężeń C_0 takrolimumu oznaczonych w trzech punktach czasowych — po roku, 2 i 3 latach od zabiegu przeszczepienia — dla przewidywania przeżycia biorcy i przeszczepu po 6 latach. Biorcy charakteryzujący się współczynnikiem zmienności stężeń takrolimumu z tych trzech oznaczeń $< 30\%$ cechowali się po 6 latach istotnie niższą śmiertelnością ($p = 0,039$) i wysoce znamienne dłuższym przeżyciem przeszczepu ($p < 0,001$). Mówiąc szczegółowo: 6-letnie przeżycie przeszczepu w grupie współczynnika zmienności $< 30\%$ wynosiło 88,9%, dla przedziału zmienności 30–44% — 85,3% i dla wielkości $\geq 45\%$ — 81,8%. Analiza zmienności stężeń C_0 w tej dużej kohorcie potwierdziła słuszność zasady, że lepiej dawkować takrolimus trochę za wysoko niż zbyt nisko. Istotnie lepszym przeżyciem przeszczepu odznaczali się biorcy, u których 3-letni współczynnik zmienności przekraczał 30%, ale

►► Dane z *A Collaborative Transplant Study* dowodzą wartości prognostycznej zmienności stężeń C_0 takrolimumu oznaczonych w trzech punktach czasowych — po roku, 2 i 3 latach od zabiegu przeszczepienia — dla przewidywania przeżycia biorcy i przeszczepu po 6 latach ◀◀

▶▶W praktyce klinicznej, aby właściwie interpretować wskaźnik zmienności wewnątrzosobniczej stężeń C_0 takrolimusu, należy przestrzegać kilku zasad. Po pierwsze, trzeba określać ten wskaźnik przy niezmienionej dawce takrolimusu ◀◀

▶▶Po drugie, powinno się odróżniać rzeczywistą zmienność stężeń takrolimusu, zachodzącą w zbliżonej sytuacji klinicznej, od zmienności wynikającej z niestabilności stanu pacjenta ◀◀

to przekroczenie wynikało ze wzrostu stężeń takrolimusu w 3-letniej obserwacji, w porównaniu z tymi, u których przyczyną zmienności $> 30\%$ był spadek stężeń leku. Sześćoletnie przeżycie przeszczepu wynosiło odpowiednio 90,5% i 84,1%, różnica wysoce znamienna ($p < 0,001$). Niski współczynnik zmienności stężeń C_0 takrolimusu ($< 30\%$) w pierwszych 3 latach po transplantacji wywierał istotny korzystny wpływ na 6-letnie przeżycie przeszczepu nerki niezależnie od sytuacji klinicznej, oddziałując pozytywnie nawet w najkorzystniejszych konstelacjach, a więc u biorców z małą zmiennością dawkowania takrolimusu ($< 30\%$) w ciągu 3 lat, z właściwymi stężeniami leku (≥ 4 ng/ml) w okresie pierwszych 3 lat i z dobrą czynnością przeszczepionej nerki po upływie roku (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ mg/dl). Wysoka zmienność oznaczeń C_0 takrolimusu ($> 35\%$) zaznaczyła również swój niekorzystny wpływ u biorców przeszczepu wątroby, istotnie podnosząc ryzyko wytworzenia przeciwciał wobec antygenów HLA dawcy i wystąpienia ostrego odrzucania [7].

OBLICZANIE I OCENA PRZYCZYN WYSOKIEGO WSKAŹNIKA WEWNĄTRZOSOBNICZEJ ZMIENNOŚCI STĘŻEŃ MINIMALNYCH TAKROLIMUSU

W ścisłym ujęciu wewnętrzna zmienność stężeń takrolimusu u pacjenta jest definiowana jako współczynnik zmienności będący ilorazem odchylenia standardowego i średniej arytmetycznej pomiarów stężeń minimalnych (C_0) w określonym przedziale czasowym przy niezmiennianej, identycznej dawce takrolimusu [2, 3]. Obliczanie tego współczynnika może się wydawać czynnością skomplikowaną i czasochłonną, w rzeczywistości jednak jest zadaniem prostym. Wystarczy do dostępnego *online* kalkulatora statystyk opisowych wpisać wartości C_0 takrolimusu z poszczególnych pomiarów, a resztę pracy wykona bezzwłocznie komputer. W celu uporządkowania terminologii trzeba wyjaśnić ważną kwestię. W języku potocznym określenia „zmienność stężeń” i „fluktuacja stężeń” oznaczają to samo. Zamienne używanie tych określeń występuje niekiedy nawet w publikacjach naukowych. Tymczasem w opisie zjawisk farmakokinetycznych wewnątrzosobnicza zmienność stężeń leku i fluktuacja stężenia są całkowicie różnymi pojęciami. Fluktuacja w odniesieniu do takrolimusu jest definiowana jako stosunek różnicy między stężeniem szczytowym i minimalnym do średniego stężenia w polu

pod krzywą według wzoru $C_{\max} - C_{\min}/C_{av}$. Podobnie jak współczynnik zmienności, jest wyrażana w procentach, co może prowadzić do nieporozumień. Fluktuacja stężeń takrolimusu jako element opisu pola pod krzywą nie ma — w przeciwieństwie do wskaźnika zmienności wewnątrzosobniczej — udowodnionego znaczenia klinicznego [8–10].

W praktyce klinicznej, aby właściwie interpretować wskaźnik zmienności wewnątrzosobniczej stężeń C_0 takrolimusu, należy przestrzegać kilku zasad. Po pierwsze, trzeba określać ten wskaźnik przy niezmienionej dawce takrolimusu, a jeśli zachodzi jednoznaczna kliniczna potrzeba zmiany dawkowania, to przy obliczaniu współczynnika zmienności należy uwzględnić zmianę stężenia takrolimusu odpowiadającą odsetkowi, o jaki zmieniła się dawka. Nie należy nie reagować zbyt nerwowo na zmianę stężenia C_0 takrolimusu o 0,5, a nawet 1 ng/ml — po prostu sprawdzić je ponownie po 7–14 dniach. Po drugie, powinno się odróżniać rzeczywistą zmienność stężeń takrolimusu, zachodzącą w zbliżonej sytuacji klinicznej, od zmienności wynikającej z niestabilności stanu pacjenta. Przyjmuje się, że stabilność kliniczną biorca uzyskuje po 6 miesiącach od przeszczepienia narządu, i w tym okresie ocenia się zmienność stężeń takrolimusu podczas rutynowych ambulatoryjnych badań kontrolnych. Autor doradza jednak, żeby na zmienność C_0 takrolimusu zwracać uwagę już od 3. miesiąca po przeszczepieniu narządu. W istocie powinno to być badanie przeprowadzone 12 godzin od przyjęcia dawki preparatu krótkodziałającego lub 24 godziny od przyjęcia dawki preparatu długodziałającego (C_{12} lub C_{24}) jako bardziej adekwatne niż C_0 . Z tego względu dobrze jest zapisać w dokumentacji medycznej, o której godzinie biorca przeszczepu przyjmuje takrolimus, i zaplanować oznaczenie stężenia jak najbliżej przed przyjęciem dawki. W analizie przyczyn zmienności stężeń C_0 takrolimusu należy zawsze uwzględnić element zmienności między- i wewnątrzlaboratoryjnej. Jeśli biorca zmienia ośrodek, to trzeba uzyskać informację, czy w poprzednim i obecnym ośrodku stężenia takrolimusu oznaczane są tą samą metodą. Różnice zależne od odmienności metody mogą sięgać ponad 10%. Nie można również pominąć błędów wewnątrzlaboratoryjnego. Trzeba mieć w pamięci, że w najlepszych laboratoriach zmienność oznaczenia w tej samej próbce badanej 2-krotnie w celach naukowych wynosi $\leq 6\%$, w rutynowej praktyce laboratoryjnej stężenia różnią się o 10%, a obligatoryjnym wymogiem

jakościowym jest całkowity błąd określenia stężenia takrolimusu $\leq 15\%$ [3]. Te laboratoryjne różnice pomiarów stężeń takrolimusu odnoszą się do różnych wariantów metody immunoenzymatycznej stosowanych w większości ośrodków transplantacyjnych, w tym we wszystkich ośrodkach w Polsce. Używane przeciwciała reagują krzyżowo z metabolitem takrolimusu po metylacji tlenu w pozycji 13, który cechuje się niską aktywnością immunosupresyjną. Na świecie coraz szerzej wykorzystuje się do pomiarów stężenia takrolimusu technikę chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas. Należy oczekiwać, że w ciągu kilku lat ta metoda będzie się upowszechniać również w naszym kraju. Mierzy się w niej wyłącznie aktywny, niezmetabolizowany takrolimus, co daje wartości o 15–25% niższe od uzyskiwanych metodami immunoenzymatycznymi [3, 11].

Szkodliwy długotrwały wpływ zmienności stężeń takrolimusu na czynność przeszczepionej nerki jest przypisywany przemienności okresów niedostatecznej i nadmiernej ekspozycji, sprzyjającej zarówno rozwojowi przewlekłego odrzucania, jak i występowaniu powikłań nadmiernej immunosupresji. Za główną przyczynę zbyt wysokiej zmienności stężeń takrolimusu uważa się brak adherencji biorcy do terapii. Trzeba mieć świadomość, że większość pominięć dawki takrolimusu jest niezamierzona, i warto z góry omówić z biorcą postępowanie w takiej sytuacji. Za znanym belgijskim transplantologiem można zalecić przyjęcie ko-

lejnej dawki zwiększonej o 50%, po to, by jak najszybciej odtworzyć pełną ekspozycję na lek. Jeśli od pominięcia dawki nie minęło więcej niż 4 godziny, należy niezwłocznie przyjąć opuszczoną dawkę [12]. Na drugim miejscu wśród przyczyn nadmiernej zmienności stężeń takrolimusu znajdują się interakcje lekowe — nawet jeśli każda z nich oddzielnie cechuje się umiarkowanym nasileniem, to mogą się ze sobą sumować [12]. Dlatego autor proponuje przestrzegać w opiece ambulatoryjnej następujących zasad: przed wprowadzeniem nowego leku zawsze sprawdzać możliwe oddziaływanie na stężenie takrolimusu, unikać wprowadzania więcej niż jednego nowego leku w tym samym czasie, poprosić biorcę, żeby przed realizacją recepty pochodzącej od innego specjalisty skontaktował się ze swoim transplantologiem. Sugeruje ponadto, żeby do tzw. książeczek transplantacyjnych, w których odnotowywane jest ambulatoryjne leczenie biorców narządów, wprowadzić informację dla innych specjalistów, że przed zastosowaniem nowego leku należy sprawdzić jego interakcje z takrolimusem i innymi lekami immunosupresyjnymi. Ostatnia ważna sprawa, o której trzeba pamiętać, poszukując przyczyn nadmiernej zmienności stężeń takrolimusu, to zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Na zakończenie warto jeszcze podkreślić, że rodzaj stosowanego preparatu, tj. takrolimus o bezpośrednim uwalnianiu czy też o przedłużonym uwalnianiu (Advagraf, Envarsus), nie wpływa istotnie na zmienność stężeń leku [3].

▶▶Na drugim miejscu wśród przyczyn nadmiernej zmienności stężeń takrolimusu znajdują się interakcje lekowe — nawet jeśli każda z nich oddzielnie cechuje się umiarkowanym nasileniem, to mogą się ze sobą sumować◀◀

▶▶Za główną przyczynę zbyt wysokiej zmienności stężeń takrolimusu uważa się brak adherencji biorcy do terapii◀◀

STRESZCZENIE

Takrolimus zajmuje pozycję głównego leku immunosupresyjnego u biorców przeszczepów narządowych. W celu uzyskania jak najlepszych odległych wyników powinno się unikać nadmiernego obniżania dawki i starać się utrzymywać stabilne stężenia leku. Należy odróżniać wewnątrzsobniczą zmienność stężeń takrolimusu, która negatywnie wpływa na przeżycie przeszczepu, od fluktuacji, która opisuje odmienne zjawisko farmakokinetyczne, bez udowodnionego zna-

czenia klinicznego. Trzeba ponadto rozgraniczać rzeczywistą zmienność stężeń takrolimusu zachodzącą w zbliżonej sytuacji klinicznej od zmienności wynikającej z niestabilności stanu pacjenta. Spośród przyczyn wewnątrzsobniczej zmienności stężeń takrolimusu do pierwszoplanowych należą niedostateczna adherencja biorcy do terapii oraz interakcje lekowe.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 1, 35–40

Słowa kluczowe: takrolimus, przeszczepy narządowe, właściwe dawkowanie, zmienność wewnątrzsobnicza stężeń

1. ERA-EDTA Registry Annual Report 2017. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands 2019.
2. Süsal C., Döhler B. Late intra-patient tacrolimus trough level variability as a major problem in kidney transplantation: A Collaborative Transplant Study Report. *Am. J. Transplant.* 2019; 10: 2805–2813.
3. Brunet M., van Gelder T., Åsberg A. i wsp. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report. *Ther. Drug Monit.* 2019; 41: 261–307.
4. Borra L.C., Roodnat J.I., Kal J.A. i wsp. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2757–2763.

Piśmiennictwo

5. Sapir-Pichhadze R., Wang Y., Famure O. i wsp. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int.* 2013; 85: 1404–1411.
6. Rodrigo E., San Segundo D., Fernandez-Fresnedo G. i wsp. Within-patient variability in tacrolimus blood levels predicts kidney graft loss and donor-specific antibody development. *Transplantation* 2016; 100: 2479–2485.
7. Del Bello A., Congy-Jolivet N., Danjoux M. i wsp. High tacrolimus intra-patient variability is associated with graft rejection, and de novo donor-specific antibodies occurrence after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24: 1795–1802.
8. Tremblay S., Nigro V., Weinberg J. i wsp. A Steady-State Head-to-Head Pharmacokinetic Comparison of All FK-506 (Tacrolimus) Formulations (ASTCOFF): an open-label, prospective, randomized, two-arm, three-period crossover study. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 432–442.
9. Lemaître F., Tron C., Rayar M.: Fluctuation does not mean variability: a pharmacokinetic point of view. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 1691–1692.
10. Tremblay S., Nigro V., Woodle E.S. i wsp. Reply to “Fluctuation does not mean variability: a pharmacokinetic point of view”. *Am. J. Transplant.* 2017; 17: 1693.
11. Prytuła A., van Gelder T. Clinical aspects of tacrolimus use in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr. Nephrol.* 2019; 34: 31–43.
12. Kuypers D.R.J. Inpatient variability of tacrolimus exposure in solid organ transplantation: a novel marker for clinical outcome. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019, doi 10.1002/cpt.1618.