

Takrolimuszterápia vesetranszplantáció után

A koncentráció/dózis arány aktuális kérdései

Varga Ádám dr. ■ Kalmár Nagy Károly dr. ■ Szakály Péter dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

A szervátültetések utáni immunszuppressziós kombinációs terápia fontos eleme a takrolimusz. A kalcineurininhibitor-csoportba tartozó gyógyszer terápiás tartománya szűk. A vérkoncentráció beállítása esetenként igen bonyolult, a mellékhatások elkerülése, valamint a megfelelő immunszuppresszió elérése érdekében azonban elkerülhetetlen. A cikkben a takrolimusz farmakokinetikai, farmakogenetikai és röviden a farmakodinámiai tulajdonságait foglaltuk össze. Részletesebben a citokróm enzimek egyéni variációit tekintjük át. Az irodalmi adatok áttekintése után egy új, a rizikócsoportba tartozó betegek kiszűrésére alkalmas módszer ismertetése következik. A koncentráció/dózis arány meghatározásával a kutatók megkülönböztetnek gyors és lassú metabolizáló betegcsoportokat. A gyors metabolizálókra általánosságban elmondható, hogy magasabb dózisokat igényelnek, és a szövődmények előfordulása körükben gyakoribb. Hosszabb távon eredményeik elmaradnak a lassú metabolizáló csoportéitól. A vesetranszplantációk hosszú távú jó eredményeihez ma már sokkal inkább hozzájárul a gondozási időszak problémáinak megoldása, mint maga a műtét. Ebbe a csoportba beletartozik az alapbetegségek megfelelő kezelése (magasvérnyomás-betegség, cukorbetegség, endokrinológiai problémák), a szövődmények (például infekciók, malignus betegségek) időben történő felismerése, kezelése, valamint az immunszuppresszió pontos beállítása.

Orv Hetil. 2019; 160(30): 1178–1183.

Kulcsszavak: takrolimusz, veseátültetés, immunszuppresszió

Tacrolimus therapy after renal transplantation

Current questions of concentration/dose ratio

Tacrolimus is an important part of immunosuppressive therapy after solid organ transplantation. The therapeutic range of the drug from the calcineurin inhibitor group is narrow. Adjustment of the blood concentration can be very complicated but to be able to avoid the occurrence of side effects or ineffective immunosuppression it is inevitable. This article summarizes the properties of tacrolimus pharmacokinetics, pharmacogenetics and pharmacodynamics. We will focus on individual variations of cytochrome enzymes. In the following part, a new method for screening high risk patients will be introduced. We will present the publications of the determination of the concentration/dose (C/D) ratio. By determining the C/D ratio, researchers identify fast and slow metabolizing patient groups. Fast metabolizers require higher doses in general and the occurrence of complications is also more frequent in this group. Long-term results are lagging behind the slow metabolizing group. The long-term results of renal transplantation nowadays contribute to the postoperative period and the later years rather than the surgery itself. It includes the proper management of previous illnesses (e.g., hypertension, diabetes, endocrinological problems), detection of complications (e.g., infections, malignancies), and the precise regulation of immunosuppressive therapy.

Keywords: tacrolimus, kidney transplantation, immunosuppression

Varga Á, Kalmár Nagy K, Szakály P. [Tacrolimus therapy after renal transplantation. Current questions of concentration/dose ratio]. Orv Hetil. 2019; 160(30): 1178–1183.

(Beérkezett: 2019. március 3.; elfogadva: 2019. március 26.)

Rövidítések

C/D = (concentration/dose ratio) koncentráció/dózis arány; CPIC = (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) Klinikai farmakogenetikai végrehajtási konzorcium; D/C = (dose/concentration ratio) dózis/koncentráció arány; eGFR = (estimated glomerular filtration rate) becsült glomerulusfiltrációs ráta; ER = (extended release) elnyújtott felszívódás; IR = (immediate release) azonnali felszívódás; KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) Vesebetegségek: a globális eredmények javítása; LCPT = LCP takrolimusz; SNP = (single nucleotide polymorphism) egyponyos nukleotid-polimorfizmus

A szervátültetések, így a vesetranszplantációk után is alkalmazott kombinált immunosuppresszív terápia szerves részét képezik a kalcineurininhibitorok. A két fő hatóanyag közül a ciklosporin az utóbbi években nagymértékben visszaszorult, és ezzel párhuzamosan nyert teret a takrolimusz. A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ajánlása is egyértelműen hangsúlyozza a veseátültetés utáni immunosuppressziós terápiában a takrolimusz fontosságát [1]. Alkalmazásával jelentősen visszaszorult az akut rejekciók aránya, és javultak a hosszú távú grafttúlélési eredmények is. Számos pozitív tulajdonsága mellett a takrolimusz széles körű mellékhatásprofilal is rendelkezik: nephrotoxicus, neurotoxicus, növeli az infekciók, a hypertonia, a poszttranszplantációs diabetes és a daganatok előfordulásának gyakoriságát [2].

A terápia pontos beállítása komplikált, problémát jelent a magas intra- és interindividuais variabilitás, mely a farmakokinetikai, farmakodinámiai és farmakogenetikai tulajdonságokban egyaránt megnyilvánul. Az egyénileg hatásos dózis pontos beállításához több segítség is biztosított a klinikusok számára. Könnyebben hozzáférhető a vérkoncentráció meghatározása, drágább és kevésbé kiforrott a genetikai vizsgálatra alapozott gyógyszerbeállítás. Miért fontos a pontos dózis és gyógyszer-koncentráció beállítása? Egyértelmű, hogy amennyiben terápiás szint alatti a takrolimuszkoncentráció, a kilökődések aránya növekszik. Ellenkező esetben, tehát túldozírozás esetén a szövődésmérráta fog emelkedni. A transzplantáltakat gondozó klinikusoknak a jelenleg ajánlott 4–10 (3–7) ng/ml célkoncentráció beállításakor számos befolyásoló tényezőt kell szem előtt tartani [3]. A betegeknél észlelhető nagyfokú variabilitás miatt időről időre szükséges ellenőrizni a gyógyszer-koncentrációt és megfelelően módosítani a dózist.

Több kutatócsoport a magas individuális variabilitás miatt vizsgálni kezdett egy új módszert, mellyel a rizikócsoportok egyszerűen kiszűrhetők. A módszer a koncentráció/dózis arányt (C/D arány) határozza meg, és így osztja a betegeket jellemzően két csoportra, magas és alacsony metabolizáló csoportra.

Az összefoglalóban részletezzük a takrolimusz farmakodinámiai, farmakokinetikai és farmakogenetikai tulajdonságait, valamint a C/D arányt említő aktuális közleményeket.

A takrolimusz farmakokinetikája

A takrolimusz átlagos biohasznosulása 25%, ez azonban egyénenként széles határok között váltakozik, akár 5 és 90% között. A felszívódás után 99%-ban vörösvértestekhez kötődik, és csak a maradék 1% fejt ki az immunosuppresszív hatást [4]. Metabolizmusának legnagyobb része a CYP3A-enzimrendszerhez köthető, ezek közül is kiemelendő a CYP3A5, CYP3A4, CYP3A7 és CYP3A43 [5]. Az enzimek expressziója a vékonybélben, a májban és a vesékben kifejezett. A preszisztémás metabolizmusban kifejezett szerepe van a vékonybél CYP3A- és P-glikoprotein-enzimrendszerének. A takrolimusz féléletideje szintén tág határok között változhat (4–41 óra), az átlag 12 óra. A metabolitok 95%-ban az epével, 2%-ban a vizelettel választódnak ki [6].

A farmakokinetikát befolyásoló tényezők

Gastrointestinalis tényezők

A citokróm enzimek elhelyezkedése, sűrűsége a bélben már a felszívódáskor meghatározza a későbbi metabolizmust. A CYP3A-expresszió alacsonyabb a distalis bélszakaszokon. A P-glikoprotein expressziójára vonatkozó kutatások ilyen szabályszerűséget nem tudtak kimutatni [7]. A gyomormotilitás és -pH szintén befolyásolja a takrolimusz felszívódását. A gyomorürülés fiziológiásan lassul az esti órákban, ez jól korrelál az esti adagolás farmakokinetikai változásaival. A napi kétszeri adagolású takrolimusznál a reggeli dózisok utáni csúcskoncentráció magasabb, mint az esti dózisoknál. A biohasznosulás csökken, ha a gyógyszerbevitel az étkezéssel együtt, kifejezetten magas zsírtartalmú táplálékkal együtt történik [8]. Erős befolyásoló tényező lehet a táplálék minősége is, jól ismert például a grépfrút CYP3A4-gátló hatása [9]. A gyomormotilitáson kívül az egész bélrendszer motilitása is befolyásoló, hiszen amennyiben a bélpaszázcs csökkent, a béltartalom – így a takrolimusz is – több időt tölt a citokróm enzimeket kevésbé expresszáló distalis szakaszokon. Ugyanez az oka az új LCP takrolimusz formula előnyének is, mivel a gyógyszer többsége a distalis szakaszokon abszorbeálódik, így a jobb biohasznosulás miatt kisebb dózissal van szükség [10]. Több vizsgálat számolt be arról, hogy hasmenés esetén a takrolimusz-vérkoncentráció emelkedik, ennek hátterében több mechanizmus állhat: hemokoncentráció, bélpermeabilitás-fokozódás, a felszívódás helyének változása [11].

Gyógyszer-interakciók

A citokróm P3A-rendszeren keresztül számos gyógyszer, gyógynövény metabolizmusa zajlik. A szervátültetettek immunosuppresszió melletti egyéb gyógyszerelése, a társbetegségek kezelése gondos odafigyelést igényel. A takrolimusz koncentrációját növelik: diltiazem, verapamil, nifedipin, imidazol antifungális készítmények, mak-

rolid antibiotikumok, metoklopramid, proteázinhibitorok stb. A koncentrációt csökkentő ágensek: karbamazepin, fenitoin, rifampicin, izoniazid, orbáncfű stb. [12].

Kor

Számos vizsgálatban tanulmányozták a takrolimusz és a kor kapcsolatát. Az idősebb betegek immunválasza általában gyengébb, így az immunszuppresszió csökkentése és az alacsonyabb célértékek tartása kedvezőbb lehet. Idősebbeknél alacsonyabb a rejekeciós epizódok előfordulása, azonban a gyakoribb társbetegségek és infekciók miatt ez több oldalról is előnyös.

Ezzel ellentétben, gyermekekben – feltehetőleg a máj testtömeghez viszonyított nagyobb aránya miatt – magasabb takrolimuszadagokra van szükség [13].

Gyógyszerformulák

Jelenleg három különböző típusú takrolimusz-gyógyszertípus érhető el a kereskedelemben: az azonnali felszívódású (immediate release – IR), az elnyújtott felszívódású (extended release – ER) és az LCP takrolimusz (LCPT). Az első készítmény naponta kétszer, míg a továbbiak naponta egyszer alkalmazandók. Az LCPT újítása a gyógyszer-technológiában rejlik, az úgynevezett MeltDose® formulában. A formula javítja az alacsony vízoldhatóságú készítmények biohasznosulását. A MeltDose® egy klinikailag validált hatóanyag-leadási technológia, melynek következményeként a gyógyszerben lévő hatóanyag molekuláris részecskeméretben van jelen, lehetővé téve a gyógyszer-formulációból történő molekulánkénti gyógyszer-felszabadulást. Ez biztosítja az egyenletes és elnyújtott felszívódást. Részletesen az ASTCOFF study vizsgálta a három formula farmakokinetikai tulajdonságait. A vizsgálatból egyértelműen kitűnt, hogy a napi gyógyszer-szint-ingadozás az LCPT esetén a legkevesebb, illetve a másik formulákhoz képest 30–36%-os dóziscsökkentés érhető el, ugyanolyan célkoncentráció esetén. Így *Grinyo és mtsai* szerint az ER és IR takrolimusz ajánlott kezdő dózisa *de novo* vese-transzplantáltaknál 0,1–0,3 mg/ttkg/nap, ezzel szemben LCPT esetén 0,17 mg/ttkg/nap [14].

A napi egyszeri adagolású készítmények további előnye a jobb betegcompliance is [15].

Egyéb tényezők

Jól ismert tény, hogy az etnikum is befolyásoló tényező: az afroamerikai populáció magasabb takrolimuszdózist igényel, mint a kaukázusi populáció. Általánosságban elmondható, hogy a férfiak alacsonyabb dózist igényelnek a nőkkel szemben hasonló célkoncentráció eléréséhez [16]. Megfigyelhető továbbá az is, hogy minél távolabb kerülünk a transzplantáció időpontjától, a takrolimuszdózis általában csökkenthető [17].

A takrolimusz farmakodinámiája

A takrolimusz az FK506-kötő fehérjéhez kötődik, mely egy citoszolban elhelyezkedő protein. A komplex specifikusan a kalcineurinhez kötődik, így blokkolva a foszfátáz aktivitását. Emiatt a gátlás miatt a T-lymphocyták aktiválódásához szükséges transzkripció nem történik meg. A takrolimusz gátolja a cytotoxicus lymphocytákat, melyek a rejekeciókért leginkább felelősek. Immunszuppressziós hatása az ugyancsak kalcineurininhibitor ciklosporinhoz képest 100-szoros. Mellékhatásai közül kiemelendő nephrotoxicus, neurotoxicus és diabetogén hatása [18].

A takrolimusz farmakogenetikája

A következőkben kifejezetten a farmakokinetikát és a farmakodinamikát befolyásoló genetikai összefüggéseket foglaljuk össze röviden.

CYP3A5

A takrolimusz individuális dóziskülönbségeinek kb. 40–50%-áért a CYP3A5-gén felel. Egyéni variációi (SNP – single nucleotide polymorphism) a leginkább kutattak. Kifejezetten fontos a 3A5*3-mutáció, mely az enzim működését csökkenti. Azokban az egyéneknél, akikben CYP3A5*1/*1-fenotípus fordul elő, illetve CYP3A5*3/*1, a takrolimuszdózis-igény magasabb, mint akik a *3-mutációval rendelkeznek (CYP3A5*3/*3). A mutációval rendelkezőket nonexpresszoroknak, míg a nem rendelkezőket CYP3A5-expresszoroknak nevezük. A takrolimuszdózis-igény: CYP3A5*1/*1 > CYP3A5*1/*3 > CYP3A5*3/*3. Megfigyelték, hogy az expresszorok később érik el a takrolimusz-céltartományt, több takrolimusznephrotoxicitás fordul elő, magasabb körükben a biopsziák aránya és az akut rejekeciók aránya is [19].

A Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) 2015-ben megjelent ajánlása részletesen foglalkozik a CYP3A5 genetikai vizsgálaton alapuló takrolimuszdózírozással. Rutinszerűen nem ajánlják a genetikai vizsgálatot, azonban útmutatóval szolgálnak arra az esetre, ha a géntípus ismert. Ajánlásukban a megsokszorozott kezdő dózis 1,5–2-szeresét javasolják alkalmazni az expresszoroknál [20].

CYP3A4

A 3A4 citokróm enzimrel kapcsolatban két variánsformát érdemes megemlíteni. A CYP3A4*1B-t, mely az enzim funkcióját növeli, és a CYP3A4*22-t, mely az enzim funkcióját csökkenti [19].

ABCB1

A P-glikoprotein az ABCB1-gén által kódolt protein, mely gyógyszertranszporterként működik. A génnek több mint 50 SNP-je ismert jelenleg. Az európai populációban kifejezett farmakokinetikai/farmakodinámiai összefüggést ez idáig azonban nem tudtak kimutatni [21].

Thervet és mtsai egy retrospektív tanulmányban 80 vesetranszplantált betegnél végeztek a CYP3A5-enzimre vonatkozó genetikai vizsgálatot. Az *1/*1- és az *1/*3-allél összesen 16%-ban fordult elő a betegeknek. A napi takrolimuszdózisban szignifikáns különbség mutatkozott a két homozigóta csoport között, a nonexpresszorok napi takrolimuszigénye alacsonyabb volt. Vizsgálatuk másik részében a C/D arányt vizsgálták, itt is a nonexpresszoroknál volt megfigyelhető a kedvezőbb arány [22].

Egy szlovén vizsgálatban, mely *Mlinšek munkacsoportjához* köthető, a leggyakoribb SNP-eket vizsgálták a takrolimuszterápiában részesülő vesetranszplantált betegek körében. A vizsgálatba 700 szervátültetett választottak be, náluk végezték el a genetikai elemzéseket. A CYP3A4*1B és CYP3A5*1 variánsok, melyek az enzimfunkciót növelik – tehát transzplantációs szempontból előnytelen változatot jelentenek – homozigóta formában 1% alatt fordulnak elő, de a heterozigóta variánsok sem haladják meg a 15%-ot. Vizsgálatuk anyagában megfigyelhető továbbá az ABCB1-gén változatossága is [23].

A C/D arány és a takrolimusz

Az előzőekből világosan kitűnik, hogy a takrolimusz dózированияa kifejezetten egyénre szabottan kell, hogy történjen. Számos tényező befolyásolhatja az adagolást. A szűk terápiás tartomány miatt azonban minél nagyobb pontosságra kell törekedni, hiszen mind az alul-, mind a túl dózированияnak megvannak a veszélyei. A mindennapi gyakorlatban a rutinszerű takrolimuszvérvérkoncentráció-meghatározás áll a klinikusok rendelkezésére a terápia irányítására. Több kutatócsoport is olyan egyszerű, könnyen használható és olcsó módszert keresett, mely további segítség lehet az immunszuppresszió beállításához. Így született több tanulmány is a takrolimusz koncentráció/dózis hányados használhatóságáról. A módszerrel nem a pontos dózisbeállítás lesz könnyebb, azonban felhívhatja a figyelmet a rizikócsoportokra, azokra a betegekre, akiknél még nagyobb valószínűséggel lesz nehezebb a pontos dózisbeállítás [24]. A testtömeget a kutatócsoportok nem tartják meghatározónak az aránypárnál, *Kim és mtsai* cikkében öt éves utánkövetés során a takrolimuszhoz köthető szövődmények teljesen függetlenek voltak a beteg testtömegétől [25].

A módszer rendkívül egyszerű, a következő hányados meghatározásából áll:

$$\text{C/D arány} \quad \text{takrolimusz mélyponti} \\ (\text{ng/ml} \times 1/\text{mg}) = \frac{\text{vérvérkoncentráció (ng/ml)}}{\text{napi takrolimuszdózis (mg)}}$$

Thölking és mtsai a takrolimuszmetabolizmus egyszerű becsléseként fogják fel a C/D arány meghatározását. Saját beteganyagukból 248 vesetranszplantátnál számolták ki az arányt, és statisztikai elemzés után 1,05-nél cut-off értéket határoztak meg. Ez az az érték, mely alatt gyors metabolizáló, felette lassú metabolizáló csoportot különítettek el. Az értéktől csak kis eltéréssel rendelkezőket intermedier csoportba sorolták. A gyors metabolizáló csoportban a 24 hónapos utánkövetés során alacsonyabb eGFR mutatkozott, több volt a vesebiopszia-kérés és a vesebiopsziával igazolt kalcineurininhibitor-toxicitas, mint a lassú metabolizálóknál [24].

Ugyanez a munkacsoport egy másik vizsgálatban, melynek során 311 vesetranszplantált beteget vizsgáltak, a korábbi eredményeket megerősítették, és azt a kiegészítést tették, hogy a BK-nephropathia is szignifikánsan magasabb volt a gyors metabolizáló csoportban [26].

Egy 2017-ben készült vizsgálatban a C/D arány fordítottjának, a takrolimuszclearance-nek a meghatározása történt, tehát a takrolimusz napi dózis/vér koncentráció hányadosának számítása. A négy évet átfogó retrospektív vizsgálatban *Egeland és mtsai* 638 vesetranszplantált betegnél határozták meg a takrolimuszclearance értékét. A betegeket négy csoportba osztották: átlagos, átlag alatti, átlag feletti és magas clearance. A műtétől számított 8 héten belül a magas clearance-értékű betegeknek a biopsziával igazolt akut rejekciók aránya magasabb volt, mint az alacsony clearance-értékű betegeknek. Megfigyelték továbbá, hogy a magasabb clearance esetén a takrolimusz-célkoncentráció elérése is tovább tartott [27].

Ugyanez a munkacsoport egy másik közleményében 1 éves utánkövetés során a protokollbiopsziák eredményeit vetette össze a takrolimusz-clearance értékeivel. Magas clearance esetén a biopsziákban szignifikánsan gyakoribb volt a *de novo* interstitialis fibrosis és tubularis atrofia egy év után [28].

Világosan látható, hogy a magas clearance (D/C arány) – amely nem más, mint a C/D arány reciprok értéke – a transzplantáció szempontjából előnytelen, és rizikótényezőként szerepel a hosszú távú eredmények elemzésénél.

A német *Glander és mtsai* komplex vizsgálatban retrospektív módon a három takrolimuszformula (IR, ER, LCPT) farmakokinetikai tulajdonságait vizsgálták, köztük a C/D arányt is 80 páciensnél. Az LCPT-csoportnak már a korai méréseknél is alacsonyabb napi dózisigénye volt a többi betegcsoportéhoz viszonyítva. Kisebb dózissal sikerült tehát elérni ugyanazt a célkoncentrációt, a biohasznosulás kedvezőbb volt. Az 1 éves adatoknál az interindividuális különbségek tekintetében ugyancsak az

LCPT-csoportnak volt a legjobb eredménye, míg az IR-csoportnál mutatkozott a legnagyobb dózisvariabilitás. Mind az IR-takrolimus-, mind az ER-takrolimus-csoport dóziséigénye magasabb volt, a vérkoncentrációk mégis az LCPT-csoportban voltak magasabbak. A kezdeti mérésekhez hasonlóan a 12 hónapos vizsgálatoknál is az LCPT C/D aránya, bioavailabilitása volt a legkedvezőbb. A tanulmány utolsó részében a korai és késői gyógyszerköltségeket is összehasonlították a három csoportban. Figyelembe véve a németországi költségeket, a leggazdaságosabbnak az LCPT-csoport gyógyszerelése bizonyult mind a kórházi tartózkodás idején, mind 1 évvel a műtétet követően [29].

Rančić és mtsai a takrolimus C/D arány összefüggéseit vizsgálták a betegek nemével és egyéb gyógyszerelésével. A nők esetében a C/D arány szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a férfiaknál. Azoknál a betegeknél, akik protonpumpainhibitor-kezelésben részesültek, a C/D arány szignifikánsan alacsonyabb volt (kifejezetten pantoprazol esetén), míg a kalciumcsatorna-blokkolókat szedőknél szignifikánsan magasabb C/D arányt találtak [30].

A CYP3A5 és a takrolimus C/D arány összefüggéseit *Rojas munkacsoportja* foglalta össze egy metaanalízis során. A C/D arány szignifikánsan alacsonyabb, a biopsziával igazolt akut rejeckciók aránya viszont magasabb volt a CYP3A5-expresszoroknál [31].

Megbeszélés

A korábbiakból kiderült, hogy veseátültetéseket követően az immunszuppresszió egyik kulcsfontosságú elemének, a takrolimusnak a pontos dózisbeállítása számos tényező miatt nagy odafigyelést igényel. A farmakokinetikai és farmakogenetikai változók miatt vannak esetek, amikor nehezebb feladat előtt áll a klinikus. A célértéknek megfelelő vérkoncentráció elérése azonban rendkívül fontos, hiszen amennyiben ezt meghaladjuk, előtérbe kerülnek a takrolimus mellékhatásai, különösképpen a nephrotoxicus és neurotoxicus hatások. A célkoncentráció alatti értékek esetén az immunológiai mechanizmusok indulnak meg a beültetett szerv ellen. Fontos kiemelni a takrolimusdózis, illetve a C/D arány és a hosszú távú vesefunkciós értékek kapcsolatát [32, 33]. Minél távolabb kerülünk a transzplantációs műtétől, a vesefunkció folyamatosan csökkenni fog, ahogy fiziológiai körülmények között is történik a kor előrehaladtával. Magasabb takrolimusdózisok esetén azonban ez a csökkenés gyorsabb, mint az alacsony dózisu terápiaéknál.

A finom egyensúly beállításában a takrolimus-vérkoncentráció nyújt segítséget. Az ismertett C/D arány meghatározása a rizikócsoportokra hívhatja fel a figyelmet, és akár szorosabb ellenőrzésre ösztönözheti a transzplantáltak gondozását végző orvosokat. A hosszú távú jó eredményekhez ma már sokkal inkább hozzájárul a gondozási időszak problémáinak megoldása, mint maga a műtét. Ebbe a csoportba beletartozik az alapbe-

tegségek megfelelő kezelése (magasvérnyomás-betegség, cukorbetegség, endokrinológiai problémák), a szövődmények (például infekciók, malignus betegségek) időben történő felismerése, kezelése, valamint az immunszuppresszió pontos beállítása.

Anyagi támogatás: A közlemény a Chiesi Hungary Kft. támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: V. Á.: Irodalomkutatás, a cikk megírása. K. N. K., Sz. P. tudományos szakmai tanácsikkal segítették a közlemény elkészítését. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the evaluation and care of living kidney donors. *Transplantation* 2017; 101 (8S Suppl 1): S1–S109.
- [2] Shrestha BM. Two decades of tacrolimus in renal transplant: basic science and clinical evidences. *Exp Clin Transplant*. 2017; 15: 1–9.
- [3] Sikma MA, van Maarseveen EM, van de Graaf EA, et al. Pharmacokinetics and toxicity of tacrolimus early after heart and lung transplantation. *Am J Transplant*. 2015; 15: 2301–2313.
- [4] Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 623–653.
- [5] Elens L, Bouamar R, Hesselink DA, et al. A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphisms significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients. *Clin Chem*. 2011; 57: 1574–1583.
- [6] Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 404–430.
- [7] Berggren S, Gall C, Wollnitz N, et al. Gene and protein expression of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and CYP3A4 in the small and large human intestine. *Mol Pharmaceutics* 2007; 4: 252–257.
- [8] Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. The rate of gastric emptying determines the timing but not the extent of oral tacrolimus absorption: simultaneous measurement of drug exposure and gastric emptying by carbon-14-octanoic acid breath test in stable renal allograft recipients. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32: 1421–1425.
- [9] Liu C, Shang YF, Zhang XF, et al. Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65: 881–885.
- [10] Tremblay S, Nigro V, Weinberg J, et al. 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.
- [11] Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, et al. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant*. 2005; 5: 1383–1391.
- [12] Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, et al. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 813–851.

- [13] Wallemacq PE, Verbeeck RK. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40: 283–295.
- [14] Grinyó JM, Petruzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014; 10: 1567–1579.
- [15] van Boekel GA, Kerkhofs CH, Hilbrands LB. Treatment satisfaction in renal transplant patients taking tacrolimus once daily. *Clin Ther.* 2013; 35: 1821–1829.e1.
- [16] Stratta P, Quaglia M, Cena T, et al. The interactions of age, sex, body mass index, genetics, and steroid weight-based doses on tacrolimus dosing requirement after adult kidney transplantation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 671–680.
- [17] Passey C, Birnbaum AK, Brundage RC, et al. Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 948–957.
- [18] Yu M, Liu M, Zhang W, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacogenetics of tacrolimus in kidney transplantation. *Curr Drug Metab.* 2018; 19: 513–522.
- [19] Hesselink DA, van Schaik RH, van der Heiden IP, et al. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74: 245–254.
- [20] Birdwell KA, Decker B, Barbarino JM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98: 19–24.
- [21] Liu Y, Ji W, Yin Y, et al. The effects of splicing variant of PXR PAR-2 on CYP3A4 and MDR1 mRNA expressions. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 142–144.
- [22] Thervet E, Anglicheau D, King B, et al. Impact of cytochrome P450 3A5 genetic polymorphism on tacrolimus doses and concentration-to-dose ratio in renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 1233–1235.
- [23] Mlinšek G, Dolžan V, Goričar K, et al. The role of single nucleotide polymorphisms of CYP3A and ABCB1 on tacrolimus pre-dose concentration in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol.* 2017; 88(Suppl 1): 115–118.
- [24] Thölking G, Gerth HU, Schuette-Nuetgen K, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on renal function after solid organ transplantation. *World J Transplant.* 2017; 7: 26–33.
- [25] Kim IW, Noh H, Ji E, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012; 111: 217–223.
- [26] Thölking G, Fortmann C, Koch R, et al. The tacrolimus metabolism rate influences renal function after kidney transplantation. *PLoS ONE* 2014; 9: e111128.
- [27] Egeland EJ, Robertsen I, Hermann M, et al. High tacrolimus clearance is a risk factor for acute rejection in the early phase after renal transplantation. *Transplantation* 2017; 101: e 273–e279.
- [28] Egeland EJ, Reisaeter AV, Robertsen I, et al. High tacrolimus clearance – a risk factor for development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in the transplanted kidney: a retrospective single-center cohort study. *Transpl Int.* 2019; 32: 257–269.
- [29] Glander P, Waiser J, Kasbohm S, et al. Bioavailability and costs of once-daily and twice-daily tacrolimus formulations in de novo kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2018; 32: e13311.
- [30] Rančić N, Dragojević-Simić V, Vavić N, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: the influence of gender and comedication. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72: 813–822.
- [31] Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, et al. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* 2015; 15: 38–48.
- [32] Rissling O, Brakemeier S, Lehner L, et al. High tacrolimus dose requirements at month 6 are associated with inferior graft function in renal transplant patients. *Am J Transplant.* 2016; 16 (Suppl 3): 123–125.
- [33] Thölking G, Siats L, Fortmann C, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio is associated with renal function after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2016; 21: 167–179.

(Varga Ádám dr.,
Pécs, Ifjúság útja 13., 7624
e-mail: advarga88@gmail.com)

„*Quod procul affertur, hoc dulcior esse refertur.*”
(Mit nehezen szerzünk, kedvesebb lesz szívünknek.)