

Individuell dosering av takrolimus

til nyretransplanterte pasienter basert på populasjonsfarmakokinetiske doseringsmodeller

TEKST: Elisabet Størset¹, Reidun Kjøme¹, Nick Holford², Karsten Midtvedt³, Sara Bremer³, Stein Bergan^{3,4} og Anders Åsberg⁴

1. Senter for farmasi, Universitetet i Bergen
2. Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, University of Auckland, New Zealand
3. Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
4. Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

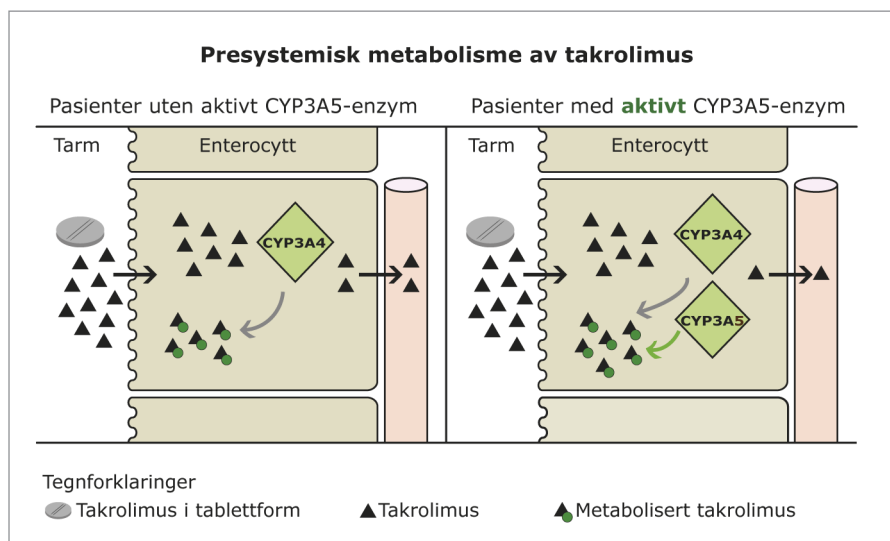
TAKROLIMUS ETTER NYRETRANSPLANTASJON

Kalsineurinhemmere inngår som en viktig del av den immundempende behandlingen etter organtransplantasjon. Hos nyretransplanterte pasienter er takrolimus (Prograf®, Tacni®, Advagraf®) blitt foretrukket kalsineurinhemmer fremfor ciklosporin. Takrolimus har et smalt terapeutisk vindu. Lave konsentrasjoner er kritisk fordi det medfører økt risiko for avstøtning. Høye konsentrasjoner er imidlertid også uønsket fordi takrolimus har en rekke alvorlige bivirkninger, inkludert direkte nyretoksiske effekter. Til tross for store fremskritt innen transplantasjonsmedisin, opplever fremdeles cirka 40 prosent av pasientene ny nyresvikt innen ti år (1). Denne høye andelen er delvis en konsekvens av bivirkninger forårsaket av kalsineurinhemmere (2).

Farmakokinetikken til takrolimus varierer både mellom pasienter og over tid for samme pasient. Legemiddelkonsentrasjonene monitoreres derfor hyppig de første månedene etter transplantasjon, og dosen må som regel justeres flere ganger. Doseringsbehovet er svært uforutsigbart og kan i spesielle tilfeller variere fra 1 mg til 20 mg daglig. Årsakene til disse variasjonene er kun delvis kjent, og mye er fremdeles uforklart. Det er sterkt ønskelig å finne en mer effektiv metode for å oppnå optimalt konsentrasjonsområde av takrolimus raskt etter transplantasjonen og deretter vedlikeholde konsentrasjonene innenfor dette området. Dette er mulig dersom man kartlegger hvordan målbare egenskaper ved pasientene påvirker deres doseringsbehov.

POPULASJONSFARMAKOKINETISKE MODELLER

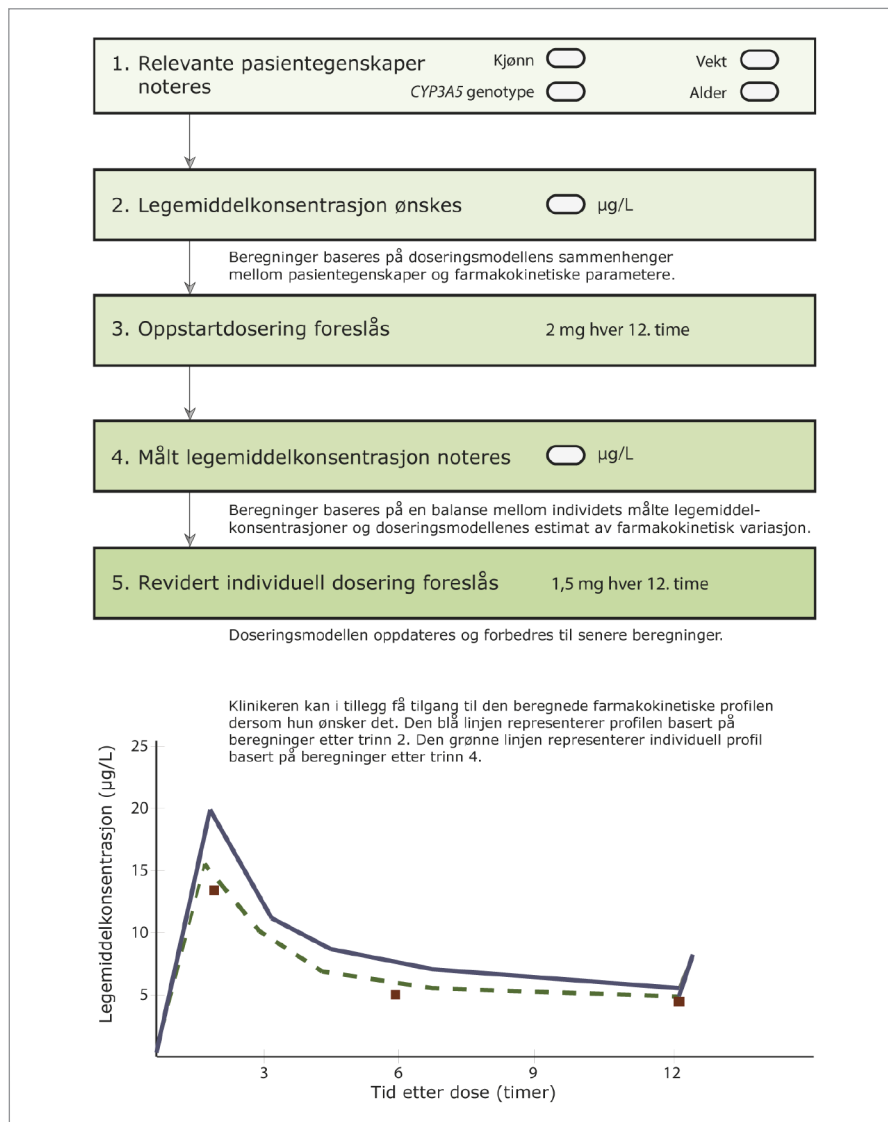
I populasjonsfarmakokinetiske studier undersøker man sammenhengene mellom



Figur 1. En tablett med takrolimus gis to pasienter som begge uttrykker intestinalt CYP3A4-enzym. Takrolimus gjennomgår omfattende presystemisk metabolisme via dette enzymet, og oral bio-tilgjengelighet er gjennomsnittlig cirka 20 prosent. Imidlertid vil 10-15 prosent av pasientene i tillegg uttrykke aktivt CYP3A5-enzym (høyre). CYP3A5-enzymet bidrar til mer effektiv presystemisk metabolisme og reduserer den orale bio-tilgjengeligheten ytterligere. Det betyr at pasienter med aktivt CYP3A5-enzym oppnår lavere systemisk legemiddelkonsentrasjon fra samme dose. P-glyko-protein spiller også en vesentlig rolle for å begrense opptaket i enterocytene. Hepatisk CYP3A5 bidrar til mer effektiv omsetning etter absorpsjon. Disse aspektene er for enkelhets skyld utelatt fra figuren.

pasientegenskaper (for eksempel vekt, kjønn, genetiske faktorer, bruk av andre legemidler) og farmakokinetiske parametere (clearance, distribusjonsvolum og biotilgjengelighet). Sammenhengene uttrykkes i form av en populasjonsfarmakokinetisk doseringsmodell. En slik doseringsmodell består av en matematisk formel som relaterer dose til legemiddelkonsentrasjoner ved hjelp av farmakokinetiske parametere og pasientegenskaper av betydning. Denne benyttes til å beregne en mer individualisert oppstartdosering enn standard dosering som

vanligvis er beregnet fra gjennomsnittspasientens farmakokinetiske parametere. Doseringsmodellen består også av en statistisk komponent som beskriver farmakokinetisk variasjon i befolkningen både mellom pasienter og over tid for samme pasient. Etter at legemiddelkonsentrasjoner blir tilgjengelige kan modellen balansere informasjon om farmakokinetisk variasjon i befolkningen mot pasientens individuelle legemiddelkonsentrasjonsmålinger. Denne balansen danner grunnlag for beregning av individets farmakokinetiske egenskaper og videre reviderte individu-



Figur 2. Øverst: Oversikt over hvordan doseringen trinnvis kan individualiseres ved hjelp av doseringsmodellen. Hvite felt fylles ut av ansvarlig farmasøyt, lege eller ved farmakologisk laboratorium. Informasjonen i de grønne boksene benyttes aktivt. Teksten mellom boksene beskriver beregninger som gjennomføres i underliggende farmakokinetisk programvare uten at klinikeren forholder seg direkte til denne. Nederst: Eksempel på konsentrasjon-tidskurve som kan genereres ved hjelp av doseringskalkulatoren NextDose®. Slike kurver vil være synlige for farmasøyt og for kliniker etter ønske. Den blå linjen representerer foreslått farmakokinetisk profil basert på målbare pasientegenskaper i henhold til doseringsmodellen, slik som CYP3A5-genotype, vekt, alder og kjønn. Den grønne, stiplede linjen representerer den individuelle farmakokinetiske profilen beregnet ved å balansere informasjon fra individets målte legemiddelkonsentrasjoner (røde firkanter) mot doseringsmodellens estimat av farmakokinetisk variasjon i befolkningen.

elle doseringsforslag. Dette tillater mer effektiv dosetilpasning for hver pasient sammenliknet med dagens strategi for dosejusteringer som i stor grad er basert på klinikerens erfaring.

EN POPULASJONSFARMAKOKINETISK MODELL FOR TAKROLIMUS

En populasjonsfarmakokinetisk studie for takrolimus er det siste året blitt gjennomført som mastergradsprosjekt i farmasi ved Universitetet i Bergen i samarbeid med Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. En populasjonsfarmakokinetisk doseringsmodell ble utviklet basert på over 1500 konsentrasjonsmålinger av takrolimus hos 69 nyretransplanterte pasienter. Bunnkonsentrasjoner fra de første ti ukene etter transplantasjon ble kombinert med 12 timers konsentrasjon-tidskurver fra pasienter i

stabil fase etter transplantasjon. Det ble funnet sammenhenger mellom farmakokinetikken til takrolimus og cytochrom P450 (CYP) 3A5 genotype, hematokrit, fettfri vekt, kjønn, alder og tid etter transplantasjon.

GENETISK TESTING AV CYP3A5

Et spesielt interessant resultat er den potensielle nytteverdien av å gjennomføre genetisk testing av CYP3A5 før behandlingen med takrolimus igangsettes. CYP3A5 er et enzym med omtrent samme substratspesifisitet som det mer kjente søsterenzymet CYP3A4. Begge enzymene befinner seg i tarmvegg og lever og er hovedansvarlige for nedbrytning av takrolimus. Aktiviteten til CYP3A5-enzymet er i stor grad genetisk betinget, og kun 10–15 prosent av den europeiske befolkningen

uttrykker aktivt enzym. Studien viste at pasientene med aktivt CYP3A5-enzym hadde behov for omtrent dobbelt så høy dose av takrolimus for å oppnå terapeutiske fullblodkonsentrasjoner. Dette skyldes en kombinasjon av mer effektiv hepatisk eliminasjon og lavere biotilgjengelighet på grunn av økt enzymaktivitet i tarmveggen (figur 1). Med dagens doseringsstrategi er disse pasientene utsatt for vesentlig lavere takrolimuskonsentrasjoner i den første perioden etter transplantasjonen og dermed økt risiko for avstøtning. Det er imidlertid mulig å bestemme CYP3A5-genotype allerede før transplantasjonen og dermed tilpasse doseringen fra første dag. Genetiske faktorer er konstante, og det vil vanligvis være tilstrekkelig å gjøre genanalyser én gang. Ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet er det etablert en

analysemetode som tillater enkel, rask og relativt rimelig analyse av CYP3A5-genotype i klinisk praksis. Dette vil forsøksvis tas i bruk i fremtiden.

DOSERINGSKALKULATORER

Bruk av populasjonsfarmakokinetiske doseringsmodeller er vist å forbedre individuell dosering og klinisk utfall for en rekke legemidler med smale terapeutiske vindu, for eksempel metotreksat (3) og busulfan (4, 5). Det er også praktiske fordeler sammenliknet med tradisjonell legemiddelmonitorering, for eksempel tillates større grad av fleksibilitet når det gjelder tidspunkt for legemiddelkonsentrasjonsmålinger, og som regel kan det nødvendige antall målinger reduseres. Til tross for disse fordelene benyttes doseringsmodeller sjelden i klinisk praksis. Dette skyldes blant annet at beregningene utføres i avansert farmakokinetisk programvare og dermed blir lite anvendelige dersom man ikke har kjennskap til slike program. Det er derfor behov for doseringskalkulatorer som tilrettelegger for at doseringsmodellene kan utnyttes trygt og enkelt i den kliniske hverdagen. Vi er involvert i flere samarbeidsprosjekt for å finne frem til løsninger som kan implementeres i klinisk praksis. Et eksempel på dette er et samarbeid med en forskningsgruppe i klinisk farmakologi ved Universitetet i Auckland på New Zealand som utvikler den nettbaserte doseringskalkulatoren NextDose® (6). Det arbeides med å tilpasse denne doseringskalkulatoren for takrolimus slik at den aktuelle doseringsmodellen enklere kan kvalitetssikres og eventuelt utprøves klinisk. Hvordan dette kan foregå er vist i figur 2.

Et sentralt mål ved implementering av doseringskalkulatorer er brukervennlighet. Det er tenkt at klinikeren kun skal måtte forholde seg til et enkelt doseringsforslag og ikke direkte til de underliggende farmakokinetiske beregningene. En farmasøyt eller lege med nødvendig spesialkompetanse bør imidlertid være involvert for å kontrollere at de individuelle doseringsforslagene er fornuftige. Doseringskalkulatorer skal ikke overta for menneskelig erfaring, men først og fremst fungere som en hjelp, spesielt i utfordrende tilfeller hvor legemiddelkonsentrasjonene varierer mye og er vanskelige å kontrollere. Etter hvert som doseringsmodellene benyttes til

nye pasienter, vil ny informasjon samtidig bli tilgjengelig for å utvide databasen doseringsmodellen er basert på. Dermed vil doseringsmodellen bli kontinuerlig forbedret.

OPPSUMMERING

Individuell dosering er nødvendig for legemidler med smale terapeutiske vindu og stor farmakokinetisk variasjon. Populasjonsfarmakokinetiske doseringsmodeller utnytter sammenhenger mellom pasienters fysiologiske og genetiske egenskaper, farmakokinetisk variasjon i befolkningen og målte legemiddelkonsentrasjoner til å forutsi individuelt doseringsbehov. Fordi slike doseringsmodeller er kompliserte og lite anvendelige i en klinisk hverdag anses doseringskalkulatorer som et nyttig verktøy for å forenkle bruken i klinisk praksis. Vellykket implementering av en slik doseringsmodell for takrolimus vil potensielt føre til bedre behandling av nyretransplanterte pasienter i form av færre avstøtningsepisoder, redusert forekomst av bivirkninger og lengre overlevelse av transplantatene.

REFERANSER

1. Gill P, Lowes L. The kidney transplant failure experience: a longitudinal case study. *Progress in transplantation*, 2009. 19: p. 114–21.
2. Naesens M et al. Balancing efficacy and toxicity of kidney transplant immunosuppression. *Transplant Proc*, 2009. 41: p. 3393–5.
3. Evans WE, Relling MV et al. (1998). «Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia.» *New England Journal of Medicine* 338: 499–505.
4. Bleyzac N, Souillet G et al. (2001). «Improved clinical outcome of paediatric bone marrow recipients using a test dose and Bayesian pharmacokinetic individualization of busulfan dosage regimens.» *Bone Marrow Transplant* 28: 743–51.
5. Bremer S, Floisand Y, Bergan S. (2012). «Significant association between GSTA1 genotype and busulfan pharmacokinetics in patients conditioned for hematopoietic stem cell transplantation» Poster presentert ved TTS, Berlin, 2012. Data under bearbeidelse for publikasjon.
6. Holford, SD et al. (2012). «NextDose – A web based collaborative tool for dose individualisation.» PAGANZ www.paganz.org/abstract/1295

Pasientsik i et skandin

I august 2012 ble «Nordic Summer School – Patientsikkerhed» for første gang avholdt ved Aalborg Universitet i Danmark.

TEKST: Sara Volstad, masterstudent i farmasi ved Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen og Torill Kleppe, masterstudent i farmasi ved Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen

I den siste tiden har det vært en stor økning i interessen rundt pasientsikkerhet. Blant annet har flere land gjennomført pasientsikkerhetskampanjer. Danmark lanserte sin «Operation Life» i 2007–2009, og Norge sin «I trygge hender» i 2011–2013. I forbindelse med «I trygge hender» gjennomførte Norge en nasjonal kartlegging av utilsiktede hendelser ved norske helseforetak. Undersøkelsen indikerer at omkring 16 prosent av norske sykehuspasienter pådrar seg en skade som følge av behandlingen de mottar, eller manglende behandling (1). Dette viser at til tross for at Norge har et av verdens beste helsevesen, har vi fortsatt forbedringspotensial.

FOR STUDENTER

I august 2012 ble «Nordic Summer School – Patientsikkerhed» for første gang avholdt ved Aalborg Universitet i Danmark. Kurset ble arrangert i samarbeid med Dansk Selskab for Patientsikkerhed (DSFP) (2) og Studerende for Sikre Patienter (SFSP) (3). Nordic Summer School ble avholdt for studenter for å sette fokus på, og skape bevissthet rundt pasientsikkerhet på et tidlig stadium av yrkeslivet. Studenter fra Skandinavia med utdanning innenfor medisin, farmasi, sykepleie, eller annen relevant utdanning ble invitert til kurset. Kurset foregikk over to uker og ga 5 studiepoeng. Flere forelesere fra både Norge, Sverige og Danmark presenterte ulike temaer rundt pasientsikkerhet og kvalitetssikring. Foreleserne inkluderte fagfolk som leger, farmasøyer, sykehusdirektører, og professorer. Hele kurset ble avholdt på skandinavisk språk. Innholdet omfattet en rekke temaer som blant annet «Patient Empowerment», «Patient Safety Culture» og «Team Work and Communication». Utenom vanlige forelesninger, var det også invitert flere pasientambassadører som fortalte om sitt møte med helsevesenet. Pasientambassadørene var pårørende av pasienter som hadde blitt utsatt