



ASO S. Giovanni Battista
Torino



Monitoraggio terapeutico del Tacrolimus: criticità osservate

Dr.ssa Donatella Moscato, Dr. Antonello Nonnato
Laboratorio "Baldi Riberi" – Direttore: Dr. Antonio Caropreso
A.O.U. S. Giovanni Battista "Le Molinette", Torino

Trapianti effettuati alle Molinette

• Rene	2228
• Fegato	1832
• Cuore	429
• Polmone	124
• Midollo allogenico	468

Dosaggi farmaci antirigetto

	Anno 2007	1° Sem. 2008
Ciclosporina	15.000	8.000
Tacrolimus	16.000	9.500
Sirolimus	2.400	1.500
Everolimus	1.500	1.300
MPA	75	17

Metodi di dosaggio impiegati alle Molinette

- Ciclosporina ACMIA
- Tacrolimus ACMIA (da giugno 2007)
- + MEIA (metodo alternativo)
- Sirolimus MEIA
- Everolimus FPIA
- MPA EMIT

Tacrolimus (FK 506)

- Farmaco immunodepressivo (inibitore della calcineurina, stessa classe della ciclosporina)
- Azione tramite proteina di legame; si forma un complesso con FK 506 che ha attività inibitoria sulla fosfatasi calcica
 - Blocco della trascrizione di IL-2 e altre citochine
 - Ridotta attivazione dei linfociti T
- La maggior parte (93-98%) del farmaco circola all'interno dei globuli rossi
- Misurazione su sangue intero

Tacrolimus: risultati e interpretazione

- Meno di 5 ng/mL: livelli insufficienti, rischio di rigetto (*in caso di terapia combinata o a basso dosaggio: <3 ng/mL*)
- Tra 5 e 10 ng/mL: livelli di mantenimento (in caso di terapia combinata o a basso dosaggio: *3-7 ng/mL*)
- Oltre 10 ng/mL: potenziale tossicità, direttamente proporzionale alla concentrazione
 - Nefrotossicità
 - Neurotossicità
 - Alterazioni del metabolismo lipidico

Tacrolimus ACMIA

- Campione sangue intero EDTA
- Strumento Dimension RxL Max
- Tempo di analisi 25-30 minuti
- Linearità 1.2-30.0 ng/mL
- CV% CQ basso 19.0
- Lab. Molinette CQ medio 11.7
- CQ alto 9.8

NO PRETRATTAMENTO MANUALE

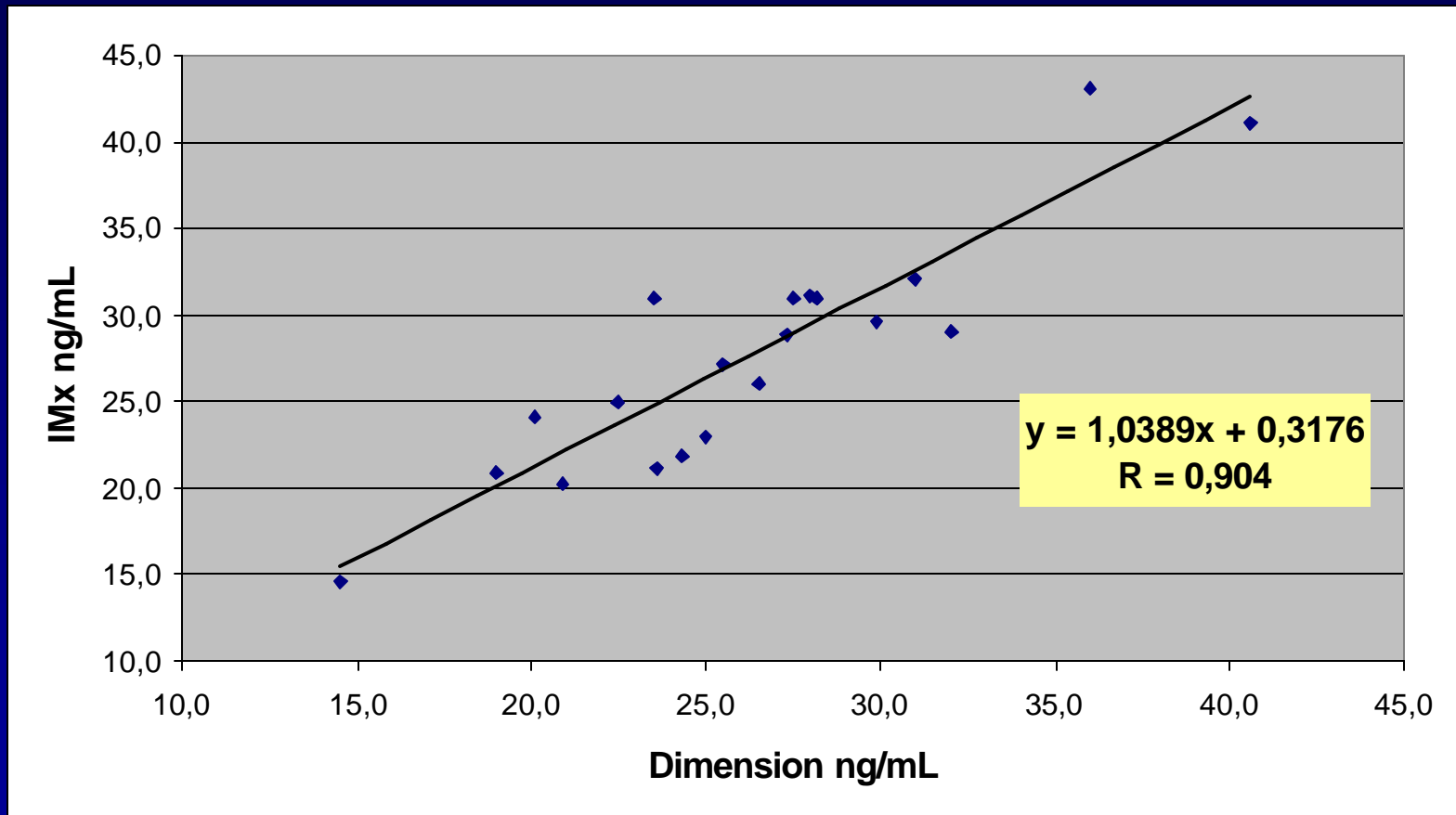
Tacrolimus: risultati elevati

- Dall'inizio del 2008 abbiamo osservato un certo numero di risultati elevati (>15 ng/mL) per Tacrolimus
- In alcuni casi abbiamo avuto segnalazione della non rispondenza clinica di questi risultati
 - Non era stata modificata la posologia, nè le altre terapie
 - Una drastica diminuzione del dosaggio dopo i primi risultati elevati non è esitata in una successiva variazione dei livelli misurati

Metodologia di indagine

- Analisi dei profili di monitoraggio di questi pazienti
- Casistica:
 - 1 trapianto di rene
 - 4 trapianti di fegato
- Valutazione di tutti i campioni ancora disponibili (50 su 72) con altri 4 metodi, tutti con pretrattamento manuale:
 - Dade Behring VIVA (EMIT)
 - Abbott IMx (MEIA)
 - Abbott ARCHITECT (CMIA)
 - LC-MS/MS (metodo di riferimento)
- Gruppo di controllo: 21 campioni con livelli >20 ng/mL ma con rispondenza clinica

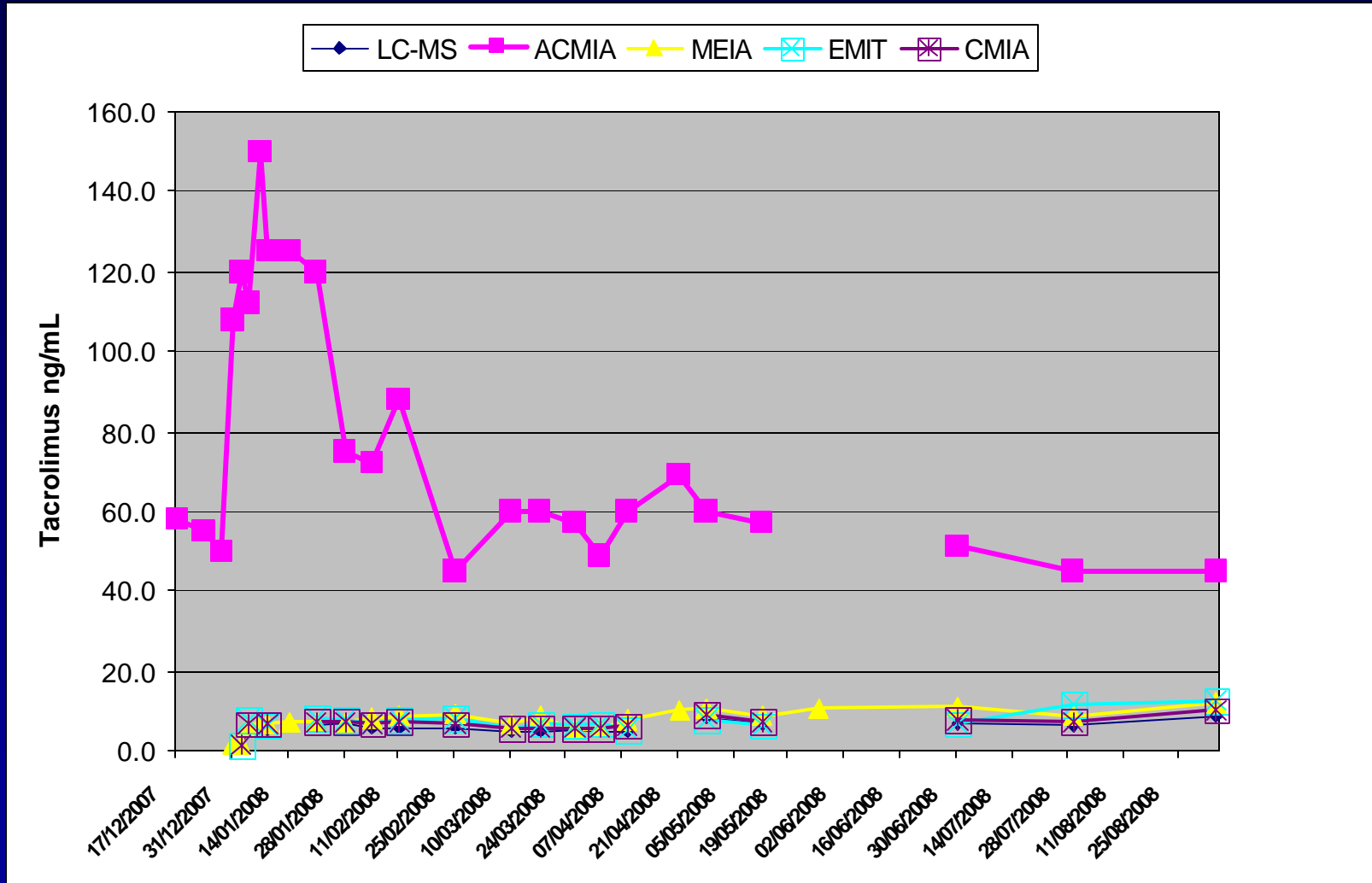
Gruppo di controllo >20 ng/mL correlazione Dimension - IMx



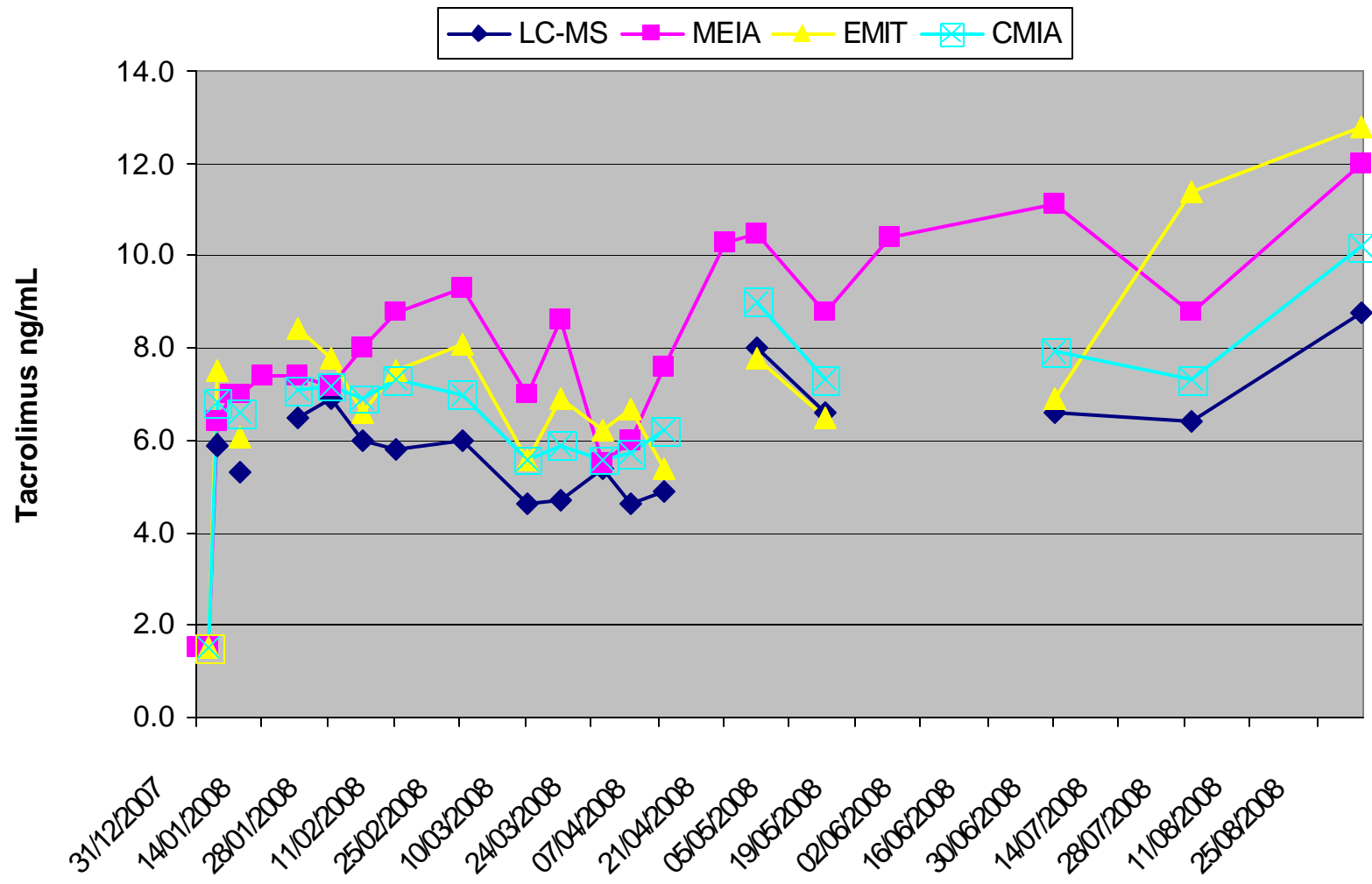
Paziente 1

- Maschio 67 aa
- Trapianto di rene nel 2002
- Monoterapia dal 2003
- Livelli FK stabili fra 7 e 12 (EMIT – ACMIA)
- Da Dicembre 2007 FK > 50
- Funzione epatica nella norma
- Funzione renale nella norma
- Nessuna variazione nell'alimentazione
- Aggiunto Lisinopril e subito eliminato

Profilo di monitoraggio - paziente 1



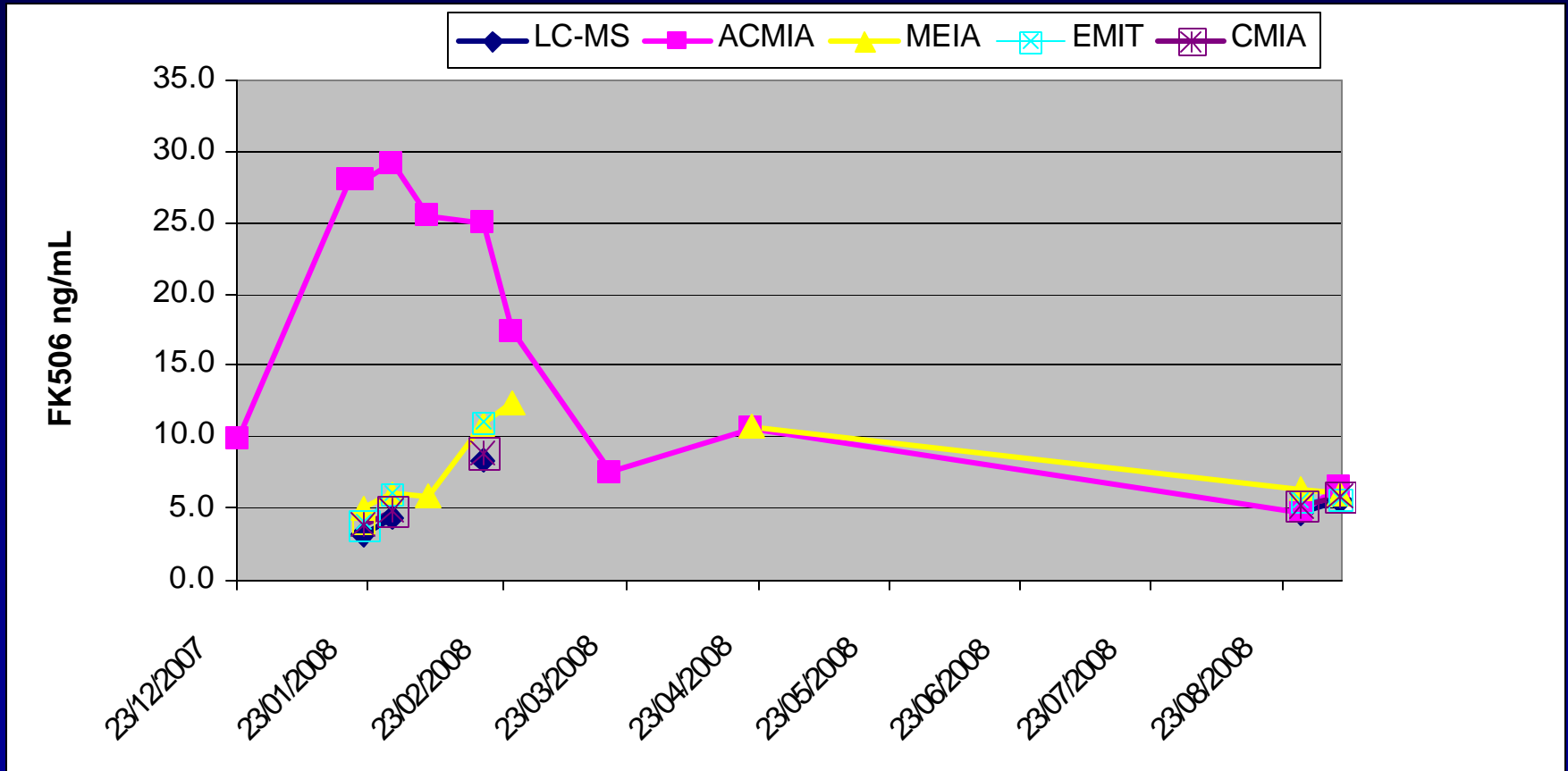
Profilo di monitoraggio - paziente 1



Paziente 2

- Femmina 39 aa
- Trapianto di fegato il 21 dicembre 2007
- Terapia associata Cell Cept
- Livelli FK intorno a 10
- Funzione epatica nella norma
- Funzione renale nella norma

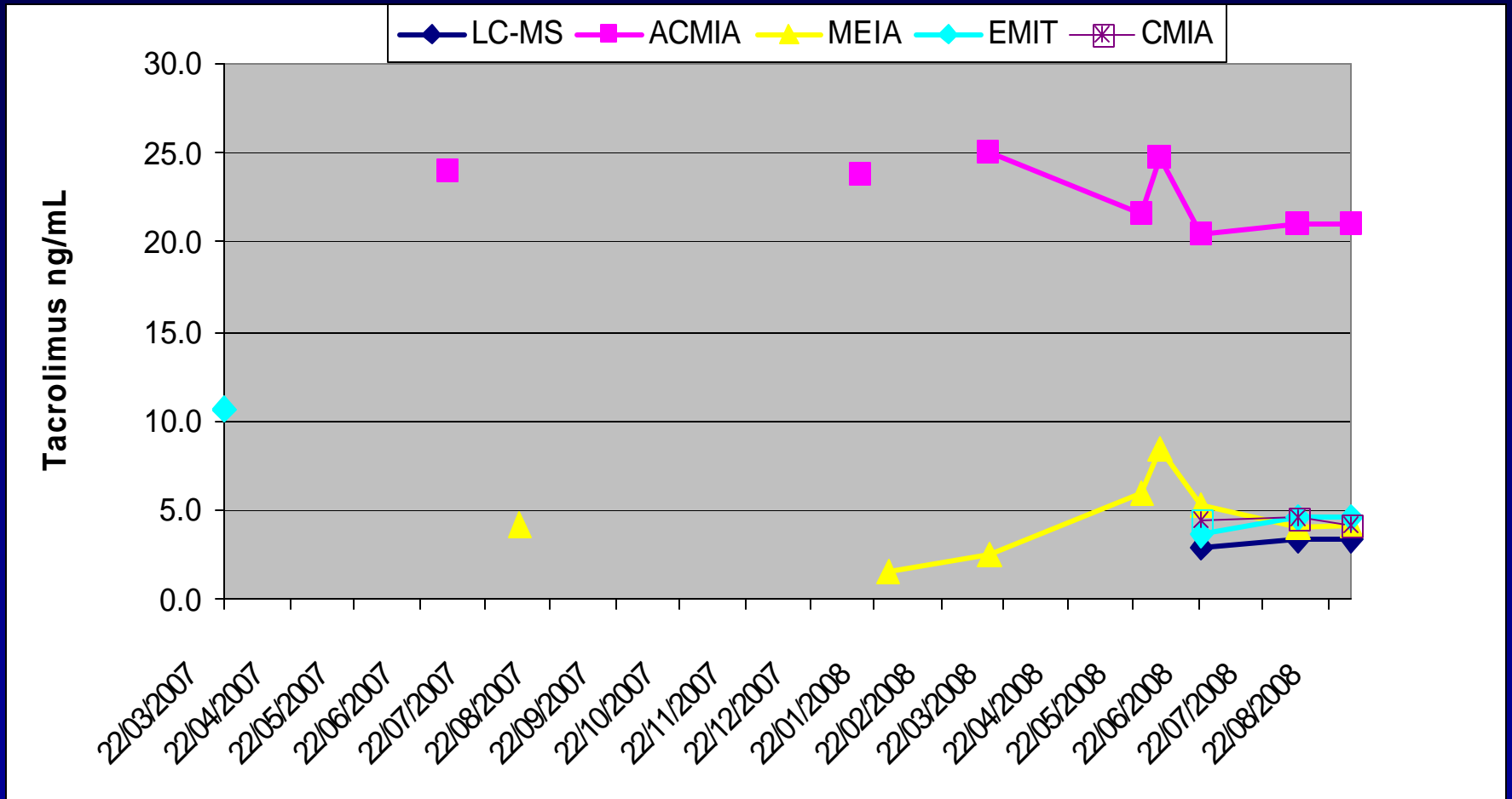
Profilo di monitoraggio - paziente 2



Paziente 3

- Femmina nata nel 2005
- Trapianto di fegato luglio 2006
- Monoterapia
- Livelli FK tra 4 e 8
- Funzione epatica nella norma
- Funzione renale nella norma

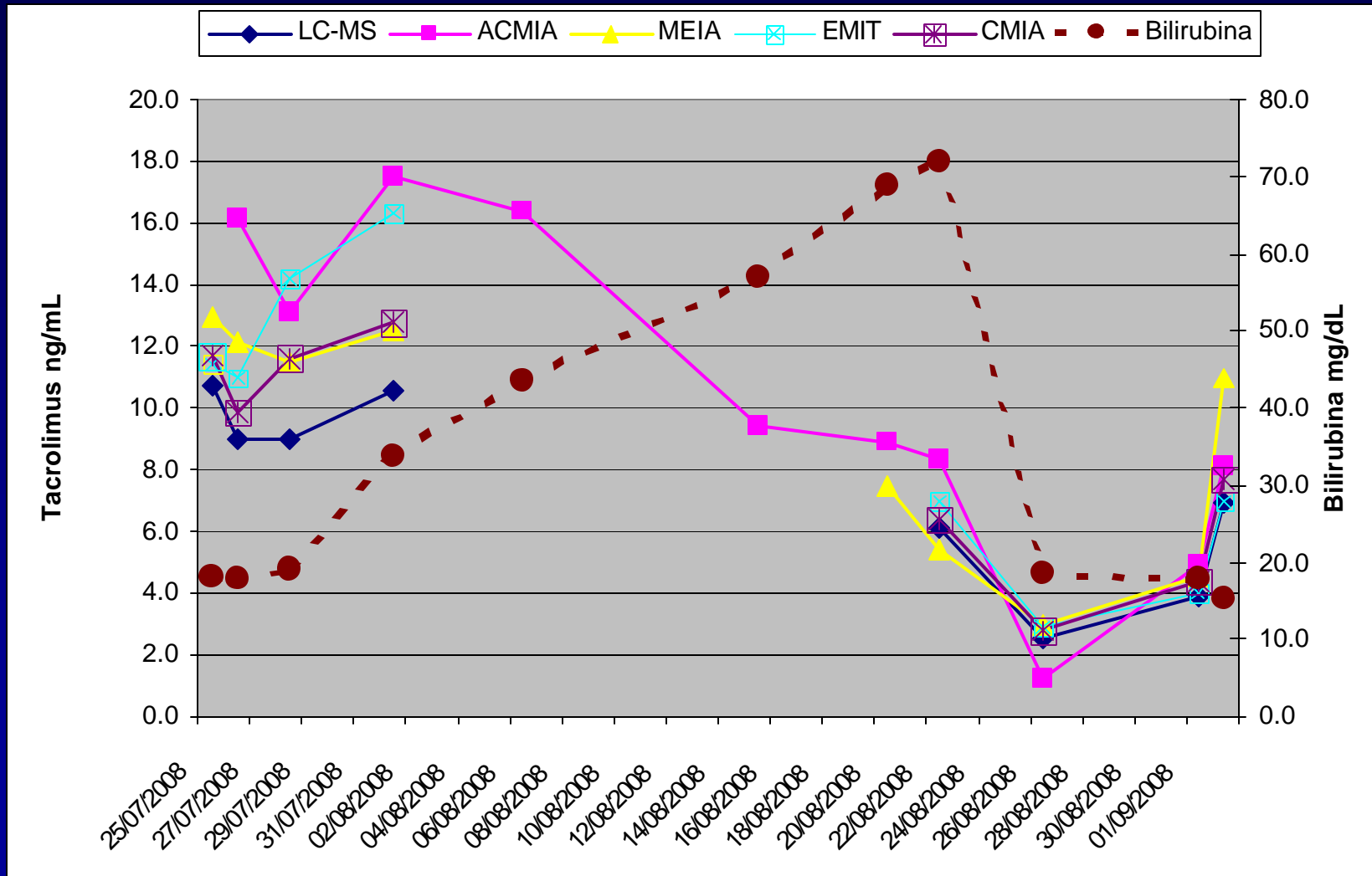
Profilo di monitoraggio - paziente 3



Paziente 4

- Maschio 41 aa
- Trapianto di fegato nel 2007
- Condizioni cliniche compromesse per recidiva HCV nel periodo di osservazione
- Ritrapianto in agosto 2008

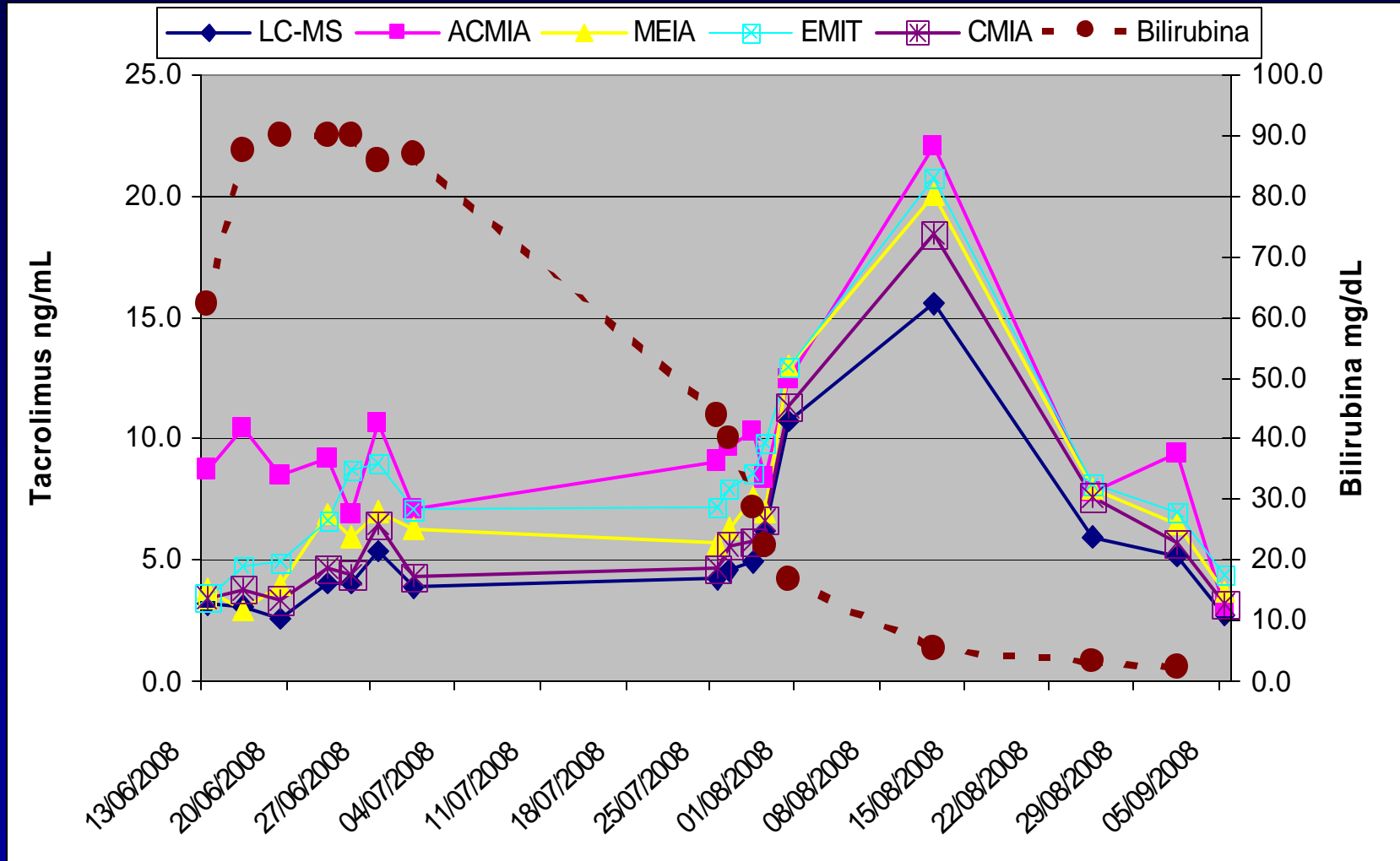
Profilo di monitoraggio - paziente 4



Paziente 5

- Maschio 43 aa
- Trapianto di fegato nel 2007
- Condizioni cliniche compromesse per recidiva HCV nel periodo di osservazione
- Ritrapianto nel settembre 2008

Profilo di monitoraggio - paziente 5



Considerazioni

- Possibili cause per i risultati aberranti:
 - Interferenza da metaboliti¹ (*possibile in 2 casi, non spiega gli altri 3 con differenze costanti e di notevole entità*)
 - Interferenza da altre sostanze / terapie concomitanti? (i casi 4 e 5 presentavano valori elevatissimi di bilirubina, che non sembrano però aver influito)
 - Differente resa del processo di estrazione automatica
- I valori “falsi positivi” di Tacrolimus erano presenti solo con il metodo senza pretrattamento manuale

Soluzioni ???

- Soluzioni analitiche
- Interazione con i clinici