

23

การตรวจติดตาม และการวัดระดับยา ทาโครลิมัสในเวชปฏิบัติ (therapeutic drug monitoring of tacrolimus in clinical practice)

สุวสิน อุดมกาญจนนันท์

ในปัจจุบันยา tacrolimus เป็นยาที่ถูกใช้อย่างแพร่หลาย โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยานี้เป็นหลักคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation) และผู้ป่วยที่มีโรคจากระบบภูมิคุ้มกันทำงานผิดปกติ (immune-mediated disease) อย่างไรก็ตามการใช้ยา tacrolimus จำเป็นต้องได้รับการตรวจติดตามวัดระดับยาอย่างใกล้ชิด (therapeutic drug monitoring) เนื่องจากเป็นยาที่มี therapeutic index แคบและระดับยาที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกายไม่แตกต่างจากระดับยาที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง⁽¹⁾ ในบทความนี้ได้รวบรวมข้อมูลของหลักการทำ therapeutic drug monitoring สำหรับยา tacrolimus ในปัจจุบัน โดยยกตัวอย่างการใช้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะเป็นกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่าง อย่างไรก็ตามหลักการของการทำ therapeutic drug monitoring นี้สามารถปรับและประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ได้ตามความเหมาะสม

1. หลักการของ Therapeutic drug monitoring

การทำ therapeutic drug monitoring มีความสำคัญและจำเป็นในยาที่มีคุณสมบัติดังต่อไปนี้⁽¹⁻³⁾

1.1 มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนระหว่างระดับยาในร่างกายและ biological effect ของยานั้น ๆ ต่อร่างกายไม่ว่าจะเป็นประสิทธิภาพ (efficacy) หรือพิษของยาต่อร่างกาย (toxicity)

1.2 ความแตกต่างของระดับยาระหว่างระดับยาที่ทำให้เกิด toxicity และระดับยาที่ effective ต่อการรักษาโรคนั้นน้อย หรือเรียกว่ามี narrow therapeutic index

1.3 ไม่สามารถวัดผลของการรักษาหรือผลของยานั้นได้นอกเหนือจากการวัดระดับยาในร่างกาย เช่น ยาลดความดันโลหิตส่วนใหญ่ไม่จำเป็นต้องวัดระดับยาในเลือดเนื่องจากดูประสิทธิภาพจากระดับความดันได้ (ในขนาดยาที่แนะนำ) หรือยาลดน้ำตาลในเลือดซึ่งสามารถวัดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยไม่ต้องวัดระดับยา

1.4 มีความแตกต่างของระดับยาในผู้ป่วยแต่ละรายอย่างมาก เมื่อให้ยาในขนาดเท่า ๆ กัน (high inter-patient variability) ซึ่งทำให้ผลของยาต่อร่างกายในผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันและไม่สามารถคาดเดาได้อย่างแม่นยำโดยไม่ใช้การทำ therapeutic drug monitoring

1.5 มีความแตกต่างของระดับยาในผู้ป่วยรายเดียวกันน้อยเมื่อได้รับยาในขนาดเท่า ๆ กัน (low intra-patient variability) เนื่องจากการทำ therapeutic drug monitoring ที่ดีและมีประสิทธิภาพนั้นขึ้นอยู่กับ การประมาณระดับยาในผู้ป่วยครั้งต่อ ๆ ไปได้อย่างแม่นยำ หากผู้ป่วยมี intra-patient variability มาก การทำนายระดับยานั้น ๆ ก็จะทำให้ยากและปราศจากความแม่นยำ

1.6 ยานี้จำเป็นต้องเป็นยาที่ผู้ป่วยได้รับในระยะเวลานานพอที่จะได้รับประโยชน์จากการตรวจติดตามด้วยการ ทำ therapeutic drug monitoring แตกต่างจากยาที่ได้ในระยะสั้น ๆ ซึ่งการตรวจติดตามระดับยาอาจจะได้ผลไม่ทันกับการหยุดใช้ยา

1.7 วิธีการวัดระดับยานั้นเป็นวิธีมาตรฐานที่ได้รับการรับรองในระดับนานาชาติและสามารถทำซ้ำได้อย่างแม่นยำ (accurate and precise)

2. Pharmacokinetics ของการใช้ยา tacrolimus ในเวชปฏิบัติ

ยา tacrolimus เป็นยามาตรฐานในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่ใช้สำหรับป้องกันการเกิดปฏิเสธเนื้อเยื่อที่ได้รับการปลูกถ่าย (acute rejection) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ และทำให้สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย (patient survival) และอวัยวะปลูกถ่ายได้ (graft survival)⁽⁴⁻⁶⁾ โดยผู้เขียนได้รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยพบว่าการใช้ยา tacrolimus เป็นยาหลักในการปลูกถ่ายไตนั้นสามารถลดการเกิด graft loss ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 44 ปี (ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทย) (adjusted hazard ratio 0.79) และลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 44 ปี (adjusted hazard ratio 0.69) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ cyclosporine A ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ตัวแรกก่อนที่จะมีการผลิตยา tacrolimus⁽⁷⁾ นอกจากการใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะแล้ว ยา tacrolimus ยังมีที่ใช้ในโรค immune-mediated disease อื่น ๆ เช่น inflammatory bowel disease, autoimmune hepatitis, immune-mediated glomerulonephritis, immune-mediated nephrotic syndrome เป็นต้น^(1, 8-12)

ยา tacrolimus เป็นยาที่ถูกดูดซึมได้น้อยจากระบบทางเดินอาหารโดยมี oral availability อยู่ที่ประมาณร้อยละ 30⁽¹³⁾ ตัวยาเป็น substrate ของ P-glycoprotein (หรือเรียกอีกชื่อว่า ABCB1) ซึ่งเป็น efflux transporter ที่นำยาออกจากเซลล์ในร่างกาย และ cytochrome P450 3A4 และ 3A5 (CYP3A4 และ CYP3A5) ซึ่งเป็น metabolize enzyme ในการสลายยา tacrolimus ไปสู่ inactive metabolites ซึ่งทั้ง

P-glycoprotein และ CYP3A4/CYP3A5 ต่างก็มีการแสดงออก (expression) อยู่ที่เซลล์ในระบบทางเดินอาหารและเป็นสาเหตุให้ oral bioavailability ของ tacrolimus น้อย^(14, 15) เมื่อ tacrolimus ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้วจะมีการกระจายเข้าไปสู่เซลล์ต่าง ๆ โดยจับกับ FK-binding protein-12 (FKBP-12) ซึ่งเป็น intracellular protein ในเซลล์ของร่างกาย โดยมีปริมาณมากในเม็ดเลือดแดงซึ่ง tacrolimus ส่วนใหญ่ที่ถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารจะกระจายอยู่ในเม็ดเลือดแดงเหล่านี้หรือคิดเป็นร้อยละ 80 ของ tacrolimus ในร่างกายทั้งหมด นอกจากนั้นร้อยละ 15 ของ tacrolimus จะจับตัวกับ plasma protein และมีส่วนน้อยประมาณร้อยละ 5 เป็น free form ใน plasma⁽¹⁶⁾

สำหรับการ metabolism ของ tacrolimus นั้นขึ้นอยู่กับ CYP3A4 และ CYP3A5 ที่ตับ ซึ่งเป็น enzyme ที่มี genetic polymorphism และส่งผลให้การ metabolism ของ tacrolimus ในร่างกายของผู้ป่วยแต่ละคนช้า-เร็วแตกต่างกัน โดยสามารถแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่ม fast, intermediate และ poor metabolizer⁽¹⁵⁾ การขับออกของ tacrolimus metabolites ผ่านทาง biliary tract เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 95) โดยมีส่วนน้อยขับผ่านไต⁽¹⁵⁾

3. การตรวจติดตามระดับยา tacrolimus

การทำ therapeutic drug monitoring ของ tacrolimus ในปัจจุบันนี้ใช้วิธีการตรวจวัดระดับยาในเลือด ณ เวลาก่อนรับประทานยามื้อเช้า (trough concentration, C_0) เป็นหลัก อย่างไรก็ตามวิธีการตรวจ trough concentration ไม่ได้เป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการประเมิน tacrolimus exposure แต่มีข้อดีคือทำได้ง่ายในเวชปฏิบัติทั่วไป โดยวิธีการที่ดีที่สุดในการประเมิน tacrolimus exposure ต่อร่างกายคือการวัดระดับยาหลายครั้งใน 12 ชั่วโมงและนำมาสร้างกราฟความสัมพันธ์ concentration-time curve เพื่อคำนวณพื้นที่ใต้กราฟออกมาเป็น 12-hour area under the concentration-time curve (12-hour AUC) ซึ่งวิธีการวัดเช่นนี้ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากต้องเจาะเลือดหลายครั้งและใช้เวลาในการตรวจนาน โดยทั่วไปการใช้ trough concentration มีข้อมูลว่าสัมพันธ์กับ 12-hour AUC ในระดับที่ใช้ในเวชปฏิบัติได้ คือมี correlation coefficient (r) ที่ประมาณ 0.7^(17, 18) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายก็สามารถเกิด acute rejection ได้ถึงแม้จะมีระดับ trough concentration ที่อยู่ในระดับเหมาะสม เป็นข้อบ่งบอกหนึ่งว่าการใช้ trough concentration อาจจะไม่ใช่วิธีการวัด tacrolimus exposure ที่ดีที่สุดในผู้ป่วยทุกราย⁽¹⁹⁾

ในผู้ป่วยที่มีปัญหาจาก tacrolimus toxicity หรือ acute rejection ในขณะที่มี trough concentration อยู่ในระดับที่แนะนำ อาจสามารถทำการตรวจประเมิน tacrolimus exposure ได้จาก abbreviated AUC จากการทำ limited sampling strategy (LSS) กล่าวคือใช้การเจาะเลือด 2-4 ครั้ง ณ จุดเวลาต่าง ๆ เพื่อคำนวณหา AUC โดยจากการศึกษาพบว่าค่า AUC ที่ทำนายได้จากการใช้ระดับ tacrolimus concentration 2-4 จุดนี้ใกล้เคียงกับ 12-hour AUC ตามมาตรฐานที่ใช้การเจาะเลือดอย่างน้อย 8 จุด โดยมีค่า coefficient of determination (R^2) ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.9⁽²⁰⁾ (ค่าที่ใกล้เคียง 1.0 บ่งบอกถึงความแม่นยำที่สูงในการทำนาย) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงสมการการทำนาย AUC ของ tacrolimus โดยการคำนวณ abbreviated AUC จาก limited sampling strategy ที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติ

การศึกษา	จุดเวลาที่วัด tacrolimus	สมการเพื่อทำนาย area under the concentration-time curve หรือ AUC (target 125 – 210 ng·h/mL) ⁽²¹⁾	Coefficient of determination (R ²)
Wong et al. 2000 ⁽²²⁾ (Asian population)	C ₀ , C ₁ , C ₂ , C ₄	1.4C ₀ + 0.8C ₁ + 1.6C ₂ + 5.6C ₄ + 10 = AUC	0.98
	C ₀ , C ₂ , C ₄	1.2C ₀ + 2.4C ₂ + 5.6C ₄ + 13.3 = AUC	0.93
	C ₂ , C ₄	2.4C ₂ + 5.9C ₄ + 16.2 = AUC	0.93
Pisitkun et al. 2002 ⁽²³⁾ (Asian population)	C ₀ , C ₂ , C ₄	2.383C ₀ + 1.911C ₂ + 7.582C ₄ - 6.103 = AUC	0.97
	C ₀ , C ₁ , C ₄	3.688C ₀ + 1.355C ₁ + 6.649C ₄ + 3.85 = AUC	0.97
Aumente Rubio et al. 2003 ⁽²⁴⁾ (Caucasian population)	C ₀ , C ₂ , C ₄	4.17C ₀ + 2.29C ₂ + 5.3C ₄ + 0.98 = AUC	0.97
	C ₀ , C ₄	5.52C ₀ + 6.97C ₄ + 3.75 = AUC	0.95
Liu et al. 2016 ⁽²⁵⁾ (Asian population)	C ₀ , C ₁ , C ₂ , C ₄	2.71C ₀ + 1.80C ₁ + 1.99C ₂ + 3.33C ₄ + 7.23 = AUC	0.934
	C ₁ , C ₂ , C ₄ , C ₈	1.73C ₁ + 1.32C ₂ + 3.87C ₄ + 1.75C ₈ + 0.81 = AUC	0.979
	C ₁ , C ₄ , C ₈	2.42C ₁ + 4.69C ₄ + 3.88C ₈ - 0.49 = AUC	0.975
	C ₀ , C ₂ , C ₄	3.65C ₀ + 2.87C ₂ + 3.15C ₄ + 10.78 = AUC	0.918
	C ₀ , C ₁ , C ₄	2.15C ₀ + 2.99C ₁ + 4.84C ₄ + 5.72 = AUC	0.927

นอกจากนั้นในปัจจุบันยังมีการนำ LSS มาใช้ร่วมกับ Bayesian estimation ซึ่งเป็นการใช้ข้อมูล population pharmacokinetics เพื่อทำให้สมการการทำนายมีความแม่นยำมากขึ้น โดยเพิ่มค่า R² ได้มากกว่า 0.95⁽²¹⁾

การตรวจ pharmacodynamic biomarkers ก็เป็นการตรวจวัด tacrolimus exposure เช่นกัน แต่ยังไม่สามารถนำมาใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไปได้เนื่องจากความยุ่งยากในการตรวจ วิธีการตรวจที่ยังไม่เป็นมาตรฐานและไม่สามารถทำได้แพร่หลายทั่วไป ทำให้การตรวจวัด pharmacodynamic biomarkers นี้ยังจำกัดอยู่ในงานวิจัยเท่านั้น เช่น การวัด phosphatase activity ของ calcineurin, การตรวจ nuclear translocation of the nuclear factor of activated T cells (NFAT), NFAT-regulated gene expression และ interleukine-2 เป็นต้น⁽²⁶⁻³⁰⁾

4. ผลของระดับยา tacrolimus ต่อการป้องกันการเกิด rejection และ toxicity

ถึงแม้ว่า tacrolimus จะเป็นยาที่ถูกใช้กันอย่างแพร่หลาย แต่ความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดหรือ trough concentration กับ effect ของยาต่อผู้ป่วยยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนว่าระดับยาช่วงที่ปลอดภัยและได้ประสิทธิภาพสูงสุดของ tacrolimus ในเลือดเป็นเท่าใด⁽³¹⁾ โดยเป้าหมายของช่วงระดับ trough concentration หรือ AUC ที่ใช้ในทางเวชปฏิบัตินั้นนำมาจากการศึกษาขนาดใหญ่ในอดีต ซึ่งเป้าหมายของ trough concentration ในช่วงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะมักจะแตกต่างกันไปตามช่วงเวลาหลังการปลูกถ่าย โดยเมื่อเวลาผ่านไปนานขึ้นเป้าหมายของ trough concentration ก็จะลดลง ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับสูตรยาทดภูมิที่ใช้ร่วมด้วย ข้อมูลจากการศึกษาในยุคที่มีการใช้ยา tacrolimus ร่วมกับยาทดภูมิ mycophenolate และ prednisolone ซึ่งเป็นสูตรมาตรฐานที่ใช้ใน solid organ transplantation ในปัจจุบันแนะนำให้ปรับ trough concentration ของ tacrolimus ในช่วง 1-2 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายที่ 8-12 ng/mL หลังจากนั้นสามารถลด trough concentration ให้อยู่ในช่วง 5-8 ng/mL ต่อไป^(32, 33)

พิษของยา tacrolimus ที่สำคัญคือพิษต่อไต (nephrotoxicity) ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ไตปลูกถ่ายสูญเสียการทำงานและนำไปสู่ allograft loss การศึกษาในอดีตแสดงให้เห็นชัดเจนว่าการใช้ระดับยา trough concentration ในช่วง 10-15 ng/mL จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด nephrotoxicity มากกว่าการใช้ระดับยาที่ 5-10 ng/mL⁽³⁴⁾ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา tacrolimus ในระดับสูงกว่า 10 ng/mL เป็นระยะเวลาดูติดต่อกันนานเกิน 3 เดือนซึ่งจะเพิ่มโอกาสการเกิด nephrotoxicity มากขึ้น นอกจากนั้นพิษของ tacrolimus อื่น ๆ ได้แก่ neurotoxicity (อาการสำคัญคือ tremor), hypertension, diabetes mellitus (จากพิษต่อ islet cells ในตับอ่อน) และ calcineurin inhibitor pain syndrome โดยภาวะเหล่านี้มักเกิดในผู้ป่วยที่มี trough concentration สูงกว่า therapeutic index หรือมี chronic exposure ต่อ tacrolimus ในระดับสูงอย่างยาวนาน นอกจากนั้นยังสามารถพบภาวะ posterior reversible encephalopathy syndrome หรือ thrombotic microangiopathy ซึ่งเป็น idiosyncrasy ซึ่งมีรายงานว่าอาจจะไม่สัมพันธ์กับระดับของยา tacrolimus⁽³⁵⁻³⁷⁾

สำหรับการใช้ยา tacrolimus ในโรค immune-mediated disease อื่น ๆ นั้นข้อมูลยังไม่ชัดเจนว่าควรจะรักษาระดับ trough concentration ไว้ที่เท่าใด เนื่องจากสูตรยาทดภูมิที่ใช้มักจะมีผลแตกต่างจากการใช้ยาในผู้ป่วย solid organ transplantation และข้อมูลในการศึกษาต่าง ๆ ของโรคหรือภาวะเหล่านี้ไม่ได้มีการเปรียบเทียบระดับยาที่แตกต่างกันในลักษณะ randomized control trial แต่เป็นการศึกษา retrospective หรือ prospective study ยกตัวอย่างคำแนะนำเช่น ข้อเสนอแนะในการรักษาโรค autoimmune hepatitis โดย European Reference Network คือ 6-8 ng/mL จนกว่าจะเข้าสู่ full biochemical remission และลดลงเหลือ 3-5 ng/mL หลังจากนั้น⁽³⁸⁾

5. ปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับยา tacrolimus ที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย

สาเหตุที่มีผลต่อการเกิด inter-patient variability ของ tacrolimus ได้แก่ ปฏิกริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) (ดังแสดงในตารางที่ 2)⁽³⁹⁾ ปริมาณเม็ดเลือดแดงที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่ง

มีผลต่อการกระจายตัวของยา และพันธุกรรม โดยเฉพาะ single-nucleotide polymorphisms (SNPs) ของ CYP3A4 และ CYP3A5 โดย CYP3A5 เป็นยีนที่มีผลมากที่สุดซึ่ง SNPs ที่มีมากที่สุดใมนุชนุษย์คือ *CYP3A5*1* และ *CYP3A5*3* ผู้ที่มี genotype เป็น *CYP3A5*1/*1* และ *CYP3A5*1/*3* จัดเป็นผู้ที่มีการ metabolism ของยา tacrolimus เร็วหรือ rapid metabolizers ซึ่งจากการศึกษาพบว่าต้องใช้ยาขนาดสูงขึ้น 1.5-2 เท่า เพื่อที่จะได้ระดับ trough concentration ที่เท่ากันกับผู้ที่ เป็น *CYP3A5*3/*3* genotype หรือ poor metabolizers⁽⁴⁰⁾

ตารางที่ 2. drug-drug interaction ที่สำคัญต่อยา tacrolimus

Drug class	CYP3A inducer (Decrease tacrolimus level)	CYP3A inhibitor (Increase tacrolimus level)
Antiviral	Efavirenz, nevirapine	Protease inhibitors, elbasvir
Antimycobacterial	Rifampicin	Isoniazid
Antibacterial	-	Erythromycin, clarithromycin (not azithromycin), ciprofloxacin
Antifungal	Griseofulvin	Azoles antifungal
Anticonvulsant	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	-
Corticosteroid	Dexamethasone	Methylprednisolone
Others	Pioglitazone	Calcium channel blockers, omeprazole, metoclopramide, theophylline, amiodarone, ethinylestradiol, cannabidiol

นอกจาก CYP3A5 แล้ว CYP3A4 ก็ยังมีผลต่อ tacrolimus metabolism อีกด้วย โดยจัดว่า *CYP3A4*1/*1* เป็นกลุ่ม expressor และ *CYP3A4*1/*22* และ *CYP3A4*22/*22* เป็น non-expressor แต่ การพิจารณา metabolism ของ CYP3A4 นั้นจำเป็นต้องนำ CYP3A5 เข้าร่วมพิจารณาด้วยเสมอ กล่าวคือ *CYP3A4*1/*1* ร่วมกับการมี *CYP3A5*1/*1* หรือ *CYP3A5*1/*3* จัดเป็น rapid metabolizers ในขณะที่ *CYP3A4*1/*22* หรือ *CYP3A4*22/*22* ร่วมกับการมี *CYP3A5*3/*3* จัดเป็น slow metabolizers และรูปแบบการ combination อื่น ๆ ของ CYP3A4 และ CYP3A5 จัดเป็น intermediate metabolizers⁽⁴¹⁾

การศึกษา randomized control trial ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าการปรับขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus โดยอาศัยข้อมูลของ CYP3A5 เหล่านี้ช่วยให้ผู้ป่วยมีระดับ trough concentration ของ tacrolimus ที่เข้าสู่ therapeutic range เร็วกว่าการปรับขนาดยาตามน้ำหนักตัวตามปกติ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบประโยชน์ในแง่ของการลดการเกิด acute rejection หรือสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย หรืออวัยวะปลูกถ่ายได้

ผู้เขียนได้ทำการศึกษาแ่งม่อนอื่นของ CYP3A5 genotype ต่อ clinical outcome ของ kidney transplantation โดยเฉพาะ tacrolimus-nephrotoxicity โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี CYP3A5 expressors ได้แก่ $CYP3A5^*1/*1$ หรือ $CYP3A5^*1/*3$ และได้รับไตปลูกถ่ายจากผู้บริจาคที่เป็น $CYP3A5^*3/*3$ จะเพิ่มโอกาสการเกิด tacrolimus-nephrotoxicity มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับ donor-recipient combination อื่น ๆ⁽⁴⁵⁾ โดยมีสมมติฐานว่าผู้บริจาคที่เป็น $CYP3A5^*3/*3$ หรือ slow metabolizer นั้นในเนื้อไตปลูกถ่ายก็จะมี genotype ชนิดเดียวกัน เมื่อไตปลูกถ่ายนี้อยู่ในร่างกายของผู้ป่วยที่เป็น rapid metabolizers ซึ่งต้องใช้ยา tacrolimus ในขนาดยาสูงเพื่อให้ได้ trough concentration ที่อยู่ใน therapeutic range ยา tacrolimus ที่มีขนาดสูงนี้ก็สามารถถูกส่งไปที่ไตปลูกถ่ายได้เช่นกัน แต่ไตปลูกถ่ายที่เป็น slow metabolizer นั้นไม่สามารถกำจัดยาออกได้ทันเท่ากับที่ร่างกายของผู้ป่วยกำจัดได้ (CYP3A5 mismatch) จึงอาจจะทำให้เกิด intra-allograft tacrolimus accumulation และนำไปสู่ tacrolimus-nephrotoxicity ตามมา อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อวัด intraallograft tacrolimus ในการยืนยันสมมติฐานนี้ต่อไป

6. ความผันผวนของ tacrolimus ในผู้ป่วยรายเดียวกันเมื่อวัดระดับยาที่ช่วงเวลาต่างกัน

ในภาวะทั่วไป tacrolimus เป็นยาที่มี intra-patient variability ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 20) การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับและไตที่มี medication adherence ร้อยละ 99.9 พบว่า intra-patient variability อยู่ที่ร้อยละ 14-17 เท่านั้นแสดงให้เห็นว่าสาเหตุหลักของการเกิด intra-patient variability ที่สูงคือ medical non-adherence⁽⁴⁶⁾ เช่นการรับประทานยาไม่ตรงเวลา การรับประทานยาใกล้กับมื้ออาหารจนเกิดการรบกวนการดูดซึมของยา เป็นต้น นอกจากนั้นสาเหตุที่พบได้อื่น ๆ เช่น ภาวะซีด, ภาวะ albumin ในเลือดต่ำ, การมี gut dysmotility⁽⁴⁷⁾ รวมไปถึง drug-drug interaction ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลเสียของการมี intra-patient variability ที่สูงคือผู้ป่วยจะมีช่วงเวลาที่มียาระดับยา tacrolimus ในระดับที่สูงหรือต่ำกว่า therapeutic range จนเป็นความเสี่ยงที่ทำให้เกิด toxicity หรือ acute rejection ได้มากขึ้นตามลำดับ จากการศึกษาในอดีตพบว่า intra-patient variability ที่สูงมีความสัมพันธ์กับ acute rejection, การเกิด donor-specific antibody, การมีค่าการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ลดลง, การมี tacrolimus-nephrotoxicity ที่มากขึ้น และเพิ่มอัตราการสูญเสียอวัยวะปลูกถ่าย⁽⁴⁸⁻⁵²⁾

วิธีการแก้ไขปัญห intra-patient variability ในปัจจุบันคือการเพิ่ม medication adherence ซึ่งหมายรวมถึงการบริหารยาที่ถูกต้องในทุกวัน เวลาของการบริหารยา อาหารที่รับประทานซึ่งควรจะใกล้เคียงกันในแต่ละวันเพื่อให้การดูดซึม tacrolimus ใกล้เคียงกัน โดยอาจใช้ drug-dosing software หรือ remote drug monitoring software ในการช่วยเหลือผู้ป่วยที่มีปัญหา intra-patient variability สูง^(49, 53) การศึกษาในอดีตแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา tacrolimus ที่เป็น once-daily formula หรือ extended-release แทนการใช้ twice-daily tacrolimus นั้นมีรายงานว่าสามารถลด intra-patient variability ได้ซึ่งคาดว่าจะเป็นการเพิ่ม medication adherence มากกว่าเป็นผลจากตัวยาโดยตรง⁽⁵³⁾

7. การวัดระดับยา tacrolimus ใน matrix อื่นนอกจากเลือด

ในปัจจุบันถึงแม้การวัด whole blood concentration จะเป็นมาตรฐานในการตรวจระดับ tacrolimus concentration แต่จากการศึกษาในอดีตพบว่าระดับยาใน whole blood ไม่ได้เป็นตัวแทนที่ดีที่สุดสำหรับการตรวจติดตามระดับยา tacrolimus เนื่องจากยังมีผู้ป่วยบางรายที่มีปัญหา acute rejection ได้ถึงแม้จะมี whole blood concentration ที่อยู่ใน therapeutic range แล้ว ดังนั้นจึงมีแนวคิดในการวัดระดับยา tacrolimus ภายในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันหรือ intracellular tacrolimus concentration เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus นั้นคือการยับยั้ง calcineurin enzyme ภายในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายโดยเฉพาะ lymphocytes หรือ monocytes ซึ่งรวมอยู่ใน peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) ซึ่งน่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิด rejection ดีกว่า whole blood concentration (ซึ่ง tacrolimus ส่วนใหญ่จับอยู่กับเม็ดเลือดแดง)⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ การศึกษาของ Capron และคณะเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่า intracellular tacrolimus concentration ที่ต่ำใน PBMCs มีความสัมพันธ์กับการเกิด rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย⁽⁵⁴⁾ อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวยังไม่พบความสัมพันธ์ของ intracellular tacrolimus concentration กับการเกิด rejection ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายตับและไต⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ ซึ่งยังจำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติม โดยเฉพาะการวัดระดับ intracellular tacrolimus concentration ใน specific population ของ PBMCs เช่นการวัดใน T cells หรือ monocytes ซึ่งเป็นเซลล์ที่สำคัญในการเกิด allorecognition และ acute rejection

8. สรุป

ยา tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้นเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะเพิ่มสูงขึ้นและมีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคกลุ่ม immune-mediated disease ต่าง ๆ มากขึ้น แพทย์ที่มีโอกาสได้ดูแลผู้ป่วยเหล่านี้จึงควรมีความรู้ความเข้าใจในการใช้ยา tacrolimus เป็นอย่างดี โดยเฉพาะการทำ therapeutic drug monitoring ซึ่งถือว่าเป็นหัวใจสำคัญในการปรับยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนที่มีปัจจัยต่าง ๆ ส่งผลให้มี inter- และ intra-patient variability ที่แตกต่างกันออกไป การวัด whole blood trough concentration ยังคงเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางรายที่ whole blood trough concentration ไม่สัมพันธ์กับ clinical outcomes อาจพิจารณาทำ LSS เพื่อการประเมิน abbreviated AUC ซึ่งได้ข้อมูลที่ดีกว่าการใช้ whole blood concentration เพียงอย่างเดียว

เอกสารอ้างอิง

1. Udomkarnjananun S, Francke MI, De Winter BCM, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in hepatology and gastroenterology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2021;101756.
2. Freudenberger K, Hilbig U, Gauglitz G. Recent advances in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016;79:257-68.
3. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends Biotechnol*. 2020;38(11):1262-77.
4. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(25):2562-75.
5. Colaneri J. An Overview of Transplant Immunosuppression—History, Principles, and Current Practices in Kidney Transplantation. *Nephrol Nurs J*. 2014;41(6):549-60; quiz 61.
6. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):Cd003961.
7. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Kerr SJ, et al. The First Asian Kidney Transplantation Prediction Models for Long-term Patient and Allograft Survival. *Transplantation*. 2020;104(5):1048-57.
8. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016;11(2):332-43.
9. Cillo U, De Carlis L, Del Gaudio M, et al. Immunosuppressive regimens for adult liver transplant recipients in real-life practice: consensus recommendations from an Italian Working Group. *Hepatology International*. 2020;14(6):930-43.
10. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(1):93-101.
11. Qin HZ, Liu L, Liang SS, et al. Evaluating tacrolimus treatment in idiopathic membranous nephropathy in a cohort of 408 patients. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):2.
12. Ramachandran R, Kumar V, Rathi M, et al. Tacrolimus therapy in adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome due to a focal segmental glomerulosclerosis single-center experience. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1918-24.
13. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(3):141-75.
14. Fukudo M, Yano I, Yoshimura A, et al. Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(5):413-23.
15. Barbarino JM, Staatz CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):563-85.
16. Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, Nand RA, McLachlan AJ. Changes in tacrolimus distribution in blood and plasma protein binding following liver transplantation. *Ther Drug Monit*. 2004;26(5):506-15.
17. Hon YY, Chamberlain CE, Kleiner DE, et al. Evaluation of tacrolimus abbreviated area-under-the-curve monitoring in renal transplant patients who are potentially at risk for adverse events. *Clin Transplant*. 2010;24(4):557-63.
18. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients—importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol*. 1995;2(3):151-5.
19. Tada H, Satoh S, Iinuma M, et al. Chronopharmacokinetics of tacrolimus in kidney transplant recipients:

occurrence of acute rejection. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(8):859-65.

20. Op den Buijsch RA, van de Plas A, Stolk LM, et al. Evaluation of limited sampling strategies for tacrolimus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):1039-44.

21. Scholten EM, Cremers SC, Schoemaker RC, et al. AUC-guided dosing of tacrolimus prevents progressive systemic overexposure in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2005;67(6):2440-7.

22. Wong KM, Shek CC, Chau KF, Li CS. Abbreviated tacrolimus area-under-the-curve monitoring for renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(4):660-6.

23. Pisitkun T, Eiam-Ong S, Chusil S, Praditpornsilpa K, Pansin P, Tungsanga K. The roles of C4 and AUC0-4 in monitoring of tacrolimus in stable kidney transplant patients. *Transplant Proc.* 2002;34(8):3173-5.

24. Aumente Rubio MD, Arizón del Prado JM, López Malo de Molina MD, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in heart transplantation: new strategies of monitoring. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1988-91.

25. Liu XX, Xu BM, Chen H, Song YY, Yang WH, Chen B. Limited Sampling Strategy for the Estimation of Tacrolimus Area Under the Concentration-Time Curve in Chinese Adult Liver Transplant Patients. *Pharmacology.* 2016;98(5-6):229-41.

26. Carr L, Gagez AL, Essig M, Sauvage FL, Marquet P, Gastinel LN. Calcineurin activity assay measurement by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the multiple reaction monitoring mode. *Clin Chem.* 2014;60(2):353-60.

27. Fukudo M, Yano I, Masuda S, et al. Pharmacodynamic analysis of tacrolimus and cyclosporine in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(2):168-81.

28. Bremer S, Vethe NT, Skauby M, et al. NFAT-regulated cytokine gene expression during tacrolimus therapy early after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(11):2494-502.

29. Steinebrunner N, Sandig C, Sommerer C, et al. Reduced residual gene expression of nuclear factor of activated T cells-regulated genes correlates with the risk of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(3):379-86.

30. Kannegieter NM, Hesselink DA, Dieterich M, de Graav GN, Kraaijeveld R, Baan CC. Analysis of NFATc1 amplification in T cells for pharmacodynamic monitoring of tacrolimus in kidney transplant recipients. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201113.

31. Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, et al. Tacrolimus predose concentrations do not predict the risk of acute rejection after renal transplantation: a pooled analysis from three randomized-controlled clinical trials(+). *Am J Transplant.* 2013;13(5):1253-61.

32. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, et al. Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation.* 2017;101(4S):S1-S56.

33. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1979-91.

34. Lin CC, Chuang FR, Lee CH, et al. The renal-sparing efficacy of basiliximab in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11(10):1258-64.

35. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Virojanawat M, Avihingsanon Y, Praditpornsilpa K. An Unusual Manifestation of Calcineurin Inhibitor-Induced Pain Syndrome in Kidney Transplantation: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2018;19:442-6.

36. Hodnett P, Coyle J, O'Regan K, Maher MM, Fanning N. PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome), a rare complication of tacrolimus therapy. *Emerg Radiol.* 2009;16(6):493-6.

37. Gavrilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Brodsky RA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(10):1355-60.

38. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *Journal of hepatology*. 2020;73(6):1496-506.
39. van Gelder T. Drug interactions with tacrolimus. *Drug Saf*. 2002;25(10):707-12.
40. 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(1):19-24.
41. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261-307.
42. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87(6):721-6.
43. Størset E, Åsberg A, Skauby M, et al. Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients—A Prospective, Randomized Study. *Transplantation*. 2015;99(10):2158-66.
44. Francke MI, Andrews LM, Le HL, et al. Avoiding tacrolimus under- and overexposure with a dosing algorithm for renal transplant recipients: a single arm prospective intervention trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2021.
45. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Chariyavilaskul P, et al. The Cytochrome P450 3A5 Non-Expressor Kidney Allograft as a Risk Factor for Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2018;47(3):182-90.
46. Leino AD, King EC, Jiang W, et al. Assessment of tacrolimus inpatient variability in stable adherent transplant recipients: Establishing baseline values. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(5):1410-20.
47. 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(9):2301-13.
48. Mendoza Rojas A, Hesselink DA, van Besouw NM, Baan CC, van Gelder T. Impact of low tacrolimus exposure and high tacrolimus intra-patient variability on the development of de novo anti-HLA donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(12):1323-31.
49. Gonzales HM, McGillicuddy JW, Rohan V, et al. A comprehensive review of the impact of tacrolimus inpatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(8):1969-83.
50. Kim E, Kim B, Cho J, et al. The Effects of Inpatient Variability in Tacrolimus Concentration on Clinical Outcomes Immediately After Liver Transplantation. *Korean Journal of Clinical Pharmacy*. 2020;30(1):36-43.
51. Del Bello A, Congy-Jolivet N, Danjoux M, et al. 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(16):1795-802.
52. Rayar M, Tron C, Jézéquel C, et al. High Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in the Early Period After Liver Transplantation Is Associated With Poorer Outcomes. *Transplantation*. 2018;102(3):e108-e14.
53. Kuypers DRJ. Inpatient Variability of Tacrolimus Exposure in Solid Organ Transplantation: A Novel Marker for Clinical Outcome. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(2):347-58.
54. Capron A, Lerut J, Latinne D, Rahier J, Haufried V, Wallemacq P. Correlation of tacrolimus levels in peripheral blood mononuclear cells with histological staging of rejection after liver transplantation: preliminary results of a prospective study. *Transplant International*. 2012;25(1):41-7.
55. Lemaître F, Vethe NT, D'Avolio A, et al. Measuring Intracellular Concentrations of Calcineurin Inhibitors: Expert Consensus from the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Expert Panel. *Ther Drug Monit*. 2020;42(5):665-70.
56. Tron C, Woillard JB, Houssel-Debry P, et al. Pharmacogenetic-Whole blood and intracellular pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PG-PK2-PD) relationship of tacrolimus in liver transplant recipients. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230195.

57. Lemaitre F, Blanchet B, Latournerie M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in liver transplant recipients: inside the white blood cells. *Clin Biochem.* 2015;48(6):406-11.
58. Klaasen RA, Bergan S, Bremer S, et al. Longitudinal Study of Tacrolimus in Lymphocytes During the First Year After Kidney Transplantation. *Ther Drug Monit.* 2018;40(5):558-66.
59. Francke MI, Hesselink DA, Li Y, et al. Monitoring the tacrolimus concentration in peripheral blood mononuclear cells of kidney transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2020.