Janusinfo
REGION STOCKHOLM

Kräkningar och läkemedelsadministrering/-koncentrationer

Sammanfattning

Det finns förhållandevis litet litteratur om hur dosering av immunosuppressiva läkemedel bör hanteras i samband med kräkningar trots att det är vanligt med gastrointestinala biverkningar efter organtransplantation. Om kräkning sker inom 30 minuter efter intag av läkemedlen, är det osannolikt att betydande mängder hunnit absorberas och en ny full dos kan ges. Om kräkning sker senare än så, är det sannolikt att en viss mängd av dosen absorberats. De flesta av de aktuella läkemedlen når maximal plasma-/blodkoncentration 1–2 timmar efter intaget, varför kräkning senare än 2 timmar efter intaget sannolikt inte har någon större inverkan på den totala exponeringen. Vid gastropares kan detta resonemang vara ogiltigt, varför varje fall måste bedömas individuellt och läkemedelskoncentrationerna noggrant monitoreras hos patienter med kräkningar.

Symtom från mag-tarmkanalen vid organtransplantation (1–9)

Många patienter som genomgår organtransplantation har ofta annan samsjuklighet som till exempel gastrointestinala sjukdomar. Dessa finns antigen före transplantationen eller tillkommer efter. Detta kan påverka överlevnad och utveckling av till exempel tarmsjukdom efter transplantationen (8). Andra faktorer som har beskrivits kunna spela in är bland annat ras och åldersrelaterade faktorer (8).

Illamående, kräkningar, smärtor från magtarmkanalen samt diarré förekommer hos en stor andel av de patienter som har genomgått organtransplantation (7). Studier har visat att incidensen av GI-störningar är vanligare hos patienter som får njurtransplantationer än hos den allmänna befolkningen (8).

De flesta immunosuppressiva läkemedel som används i samband med organtransplantation metaboliseras i hög utsträckning i mag-tarmkanalen. Gastrointestinala komplikationer som till ex. kräkningar, diarré och gastropares kan därför påverka exponeringen för dessa läkemedel (7, 8). De flesta av de aktuella läkemedlen når maximal plasma-/blodkoncentration 1–2 timmar efter intaget (7).

Time to reach the maximum concentration, oral bioavailability, interference of food intake and polymorphism of metabolizing enzymes of the different immunosuppressive agents.

		T_{max}	Oral bioavailability	Interference of food intake	Polymorphisms affecting metabolism
Tacrolimus	Regular	1–2 h [106]	20–25% [107]	Fatty meal decreases exposure with 33% [108]	*CYP3A4*22* [109]
	Prolonged-release	2–3 h [112,113]	20–25%[a] [113]	Food decreases exposure with 25% [112]	*CYP3A5* [110]
	LCP	6 h [114]	26–33% [114]	Food decreases exposure with 55% [115]	*POR*28*[b] [111]
Sirolimus		1.5–2 h [116]	15% [117]	Fatty meal increases exposure with 35% [118]	*CYP3A5* [119]
Everolimus		1–2 h [120]	16% [120]	Fatty meal decreases exposure with 16% [121]	CYP3A4*22 [122]
Cyclosporine (microemulsion)		1.5–2 h [123]	40% [124]	Fatty meal decreases exposure with 15% [124]	CYP3A4*22 [122]
Steroids		1–3 h [125]	90% [125]	No effect on exposure [125]	None
Mycophenolate mofetil		1–2 h [29]	81–87% [10,29]	No effect on exposure [29]	None
Enteric-coated mycophenolate sodium		1.5–2.75 h [29]	72% [28]	No effect on exposure [29]	None
Azathioprine		1–2 h [126]	47% [126]	Unknown	None

LCP: prolonged-release with LifeCyclePharma delivery technology.
[a] Investigated with the regular formulation.
[b] Only in *CYP3A5* expressers.

Tabell med Tmax, oral biotillgänglighet, födas påverkan av läkemedelsabsorptionen samt vilka CYPenzymer sin påverkar metabolismen av immunosuppresiva läkemedel som används efter organtransplantation (7).

Kräkningar minskar absorptionen av immunosuppressiva läkemedel speciellt om läkemedlet kräks upp innan det har passerat genom magsäcken och duodenum (7). Hur farmakokinetiken påverkas av kräkningar beror på många faktorer och verkar inte vara entydigt studerat. Eftersom de flesta av de aktuella läkemedlen når maximal plasma-/blodkoncentration 1–2 timmar efter intaget, har kräkning senare än 2 timmar efter intaget sannolikt inte någon större inverkan på den totala exponeringen. Tätare mätning av läkemedelskoncentrationer i blod (takrolimus, ciklosporin, everolimus och sirolimus) eller plasma (till exempel mykofenolsyra) kan därför vara värdefulla för att få data för hur farmakokinetiken påverkas för de patienter som är besvärade av kräkningar eller diarré.

I en review av Tielemans föreslås att i de fall där tabletten eller kapseln kräks upp hel eller om patienten kräks inom 30 minuter efter administrering av läkemedlet kan patienten ta en ny full dos (7). Enligt författarna till artikeln kan läkemedlen i stället administreras intravenöst eller rektalt om det finns lämpliga suppositorier tillgängliga.

Tyvärr finns det enligt FASS inte rektala administreringsformer tillgängliga för prednisolon, everolimus, mykofenolatmofetil eller takrolimus. Mykofenolatmofetil administrerat intravenöst kan orsaka fler gastrointestinala biverkningar än vid peroralt intag (7). Biverkningarna av Mykofenolatmofetil är enligt en amerikansk studie ofta orsak eller bidragande orsak till att patienterna söker vård (8).

Läkemedelsinducerade biverkningar från mag-tarmkanalen finns beskrivna för prednisolon, everolimus, mykofenolatmofetil, ciklosporin och takrolimus. För everolimus, mykofenolatmofetil, ciklosporin och takrolimus klassificeras illamående, kräkningar och diarré mycket vanliga eller vanliga (1–6, 7). Dessa kan förväxlas med gastrointestinala sjukdomar och måste beaktas. I enstaka fall har byte av ett av läkemedlen i en behandlingsregim lett till att patienten blivit fri från gastrointestinala biverkningar (9).

GI adverse effects of various immunosuppressive agents.

	Oral ulcers/stomatitis	Gingival hyperplasia	Nausea /vomiting/dyspepsia	Gastroparesis	Pancreatitis	Chronic diarrhea	Constipation
Tacrolimus	+	0	++	0/+	0/+	++	+
Cyclosporine	0	+	+	+	0/+	+	0
mTOR inhibitors	++	0	++	0	0/+	++	++
Corticosteroids	0	0	+	0	+	0	0
Azathioprine	0	0	+	0	+	0	0
Mycophenolate	+	0/+	++	0	0/+	++	+

Undesirable effects are listed using the following categories: ++ very common (≥1/10); + common (≥1/100 to <1/10); 0/+ uncommon (≥1/1000 to <1/100); 0 rare (<1/1000).

Tabell över gastrointestinala biverkningar av immunosuppresiva läkemedel som används efter organtransplantation (7).

Referenser

1. SPC Ciklosporin IVAX (ciklosporin). Teva. Datum för översyn av produktresumén 2023-01-24.
2. SPC Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning (ciklosporin). Novartis. Datum för översyn av produktresumén 2023-02-08.
3. SPC Prednisolson Pfizer (prednisolon). Pfizer. Datum för översyn av produktresumén 2023-05-25.
4. SPC Certican dispergerbartablett (everolimus). Novartis. Datum för översyn av produktresumén 2022-06-09.
5. SPC Adport (takrolimus). Sandoz. Datum för översyn av produktresumén 2022-07-26.

6. SPC CellCept 1g/5ml pulver till oral suspension (mykofenolatmofetil). Roche Registration. Datum för översyn av produktresumén 2023-03-15.
7. Tielemans MM, van Boekel GAJ, van Gelder T, Tjwa ET, Hilbrands LB. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. Transplant Rev (Orlando). 2019 Apr;33(2):55-63.
8. Jarrett SA, Lo KB, Body C, Kim JJ, Zheng Z, Kundu S, Huang E, Basu A, Flynn M, Dietz-Lindo KA, Shahnavaz N, Christie J. Nausea, Vomiting, and Dyspepsia Following Solid Organ Abdominal Transplant. Cureus. 2022 Apr 19;14(4):e24274.
9. Angleitner P, Arnoldner MA, Zuckermann AO, Aliabadi-Zuckermann AZ. Severe gastroparesis after orthotopic heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2021 Apr 13;59(3):717-719. doi: 10.1093/ejcts/ezaa309.