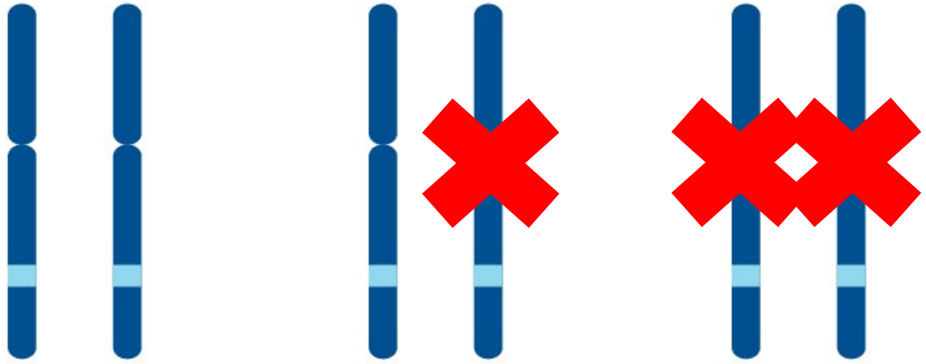
Efecto del genotipo de CYP3A5 de donante y receptor en la farmacocinética de tacrolimus tras el trasplante de hígado

Ana Pascual-Dapena

Hospital Clínic de Barcelona

CYP3A5 y la farmacocinética del tacrolimus

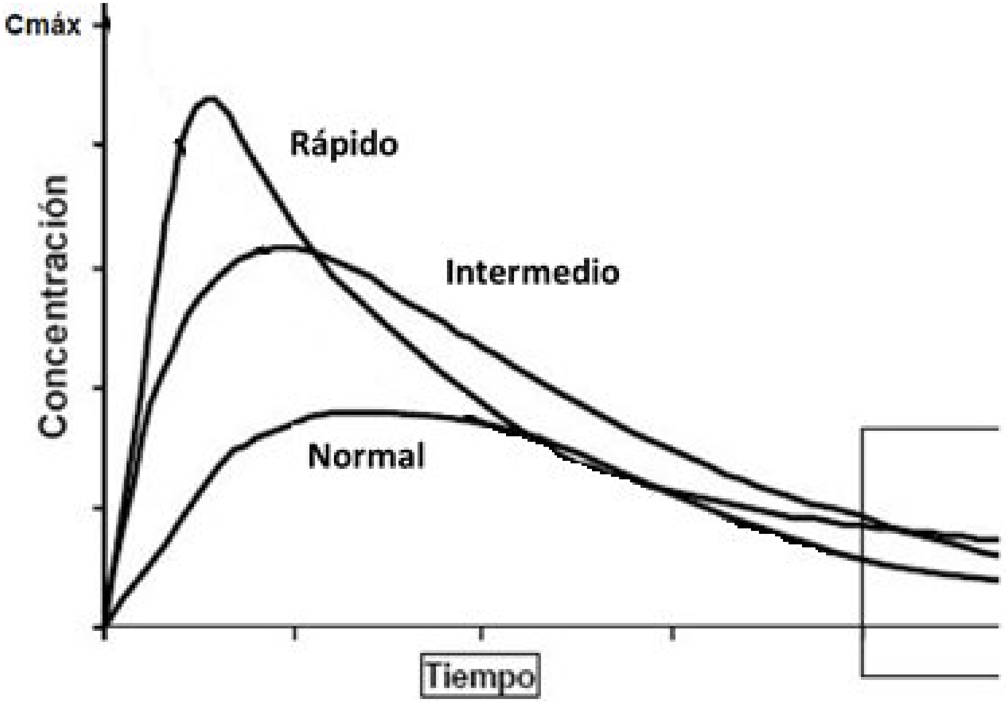
CYP3A5*1*1 | CYP3A5*1*3 | CYP3A5*3*3



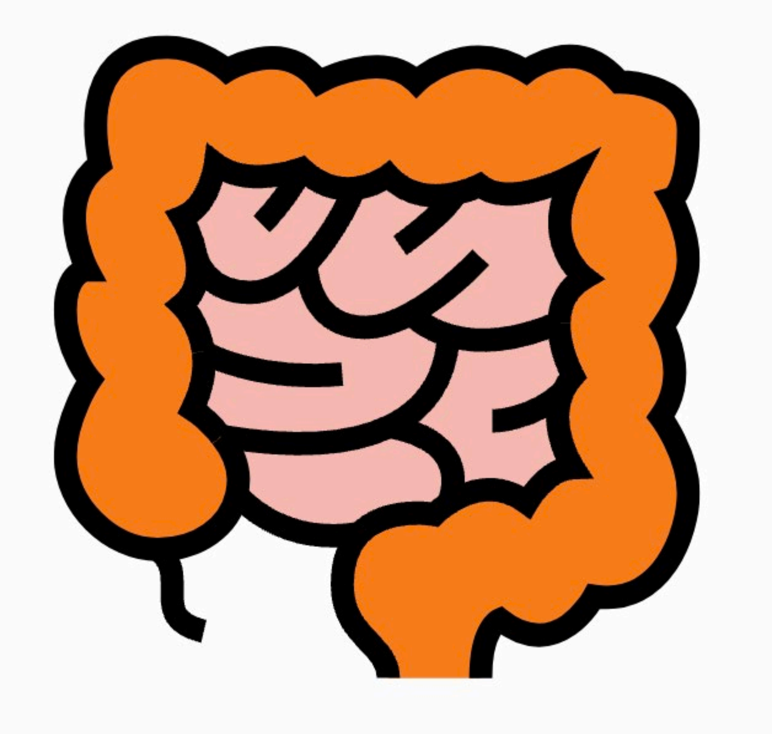
Metabolizadores rápidos | Metabolizadores intermedios | Metabolizadores lentos

Metabolizadores eficientes
=
Extensive metabolizers
Expressors, Normal

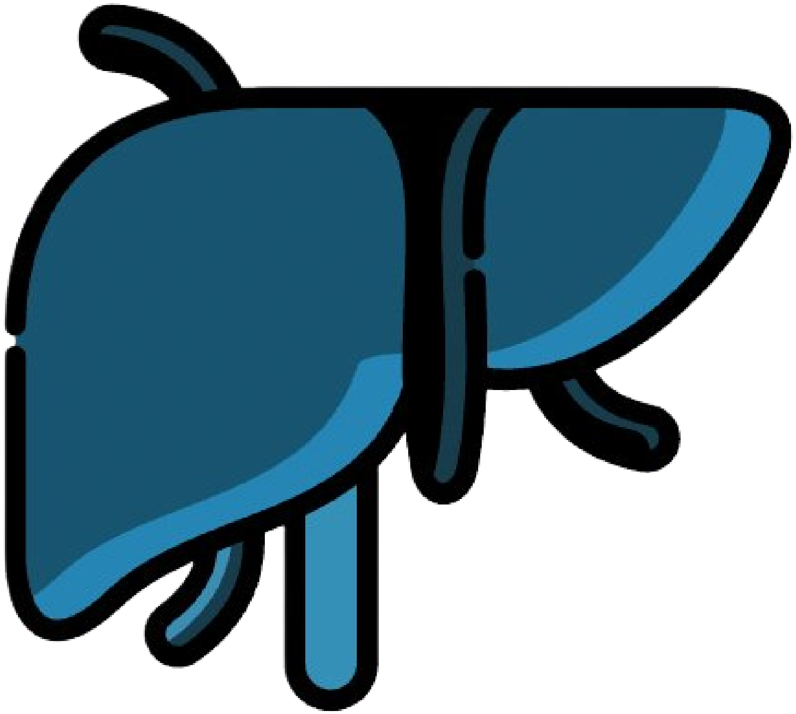
Metabolizadores no eficientes
=
Poor metabolizers
Non-expressors



Metabolismo del tacrolimus: intestinal y hepático



Receptor



Donante

Recomendaciones

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

CPIC GUIDELINES

Table 2 Dosing recommendations for tacrolimus based on *CYP3A5* phenotype

CYP3A5 phenotype[a]	Implications for tacrolimus pharmacologic measures	Therapeutic recommendations[b]	Classification of recommendations[c]
Extensive metabolizer (CYP3A5 expresser)	Lower dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and decreased chance of achieving target tacrolimus concentrations.	Increase starting dose 1.5–2 times recommended starting dose.[d] Total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments.	Strong
Intermediate metabolizer (CYP3A5 expresser)	Lower dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and decreased chance of achieving target tacrolimus concentrations.	Increase starting dose 1.5–2 times recommended starting dose.[a] Total starting dose should not exceed 0.3 mg/kg/day. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments.	Strong
Poor metabolizer (CYP3A5 nonexpresser)	Higher ("normal") dose-adjusted trough concentrations of tacrolimus and increased chance of achieving target tacrolimus concentrations.	Initiate therapy with standard recommended dose. Use therapeutic drug monitoring to guide dose adjustments.	Strong

Recomendaciones

DPWG Guideline for tacrolimus and CYP3A5

PHARMGKB

Dosing Info

Submitted Genotype

CYP3A5: *1/*1

Matched Phenotype

CYP3A5: Normal Metabolizer

Implications

An increase of the initial dose can result in an increased chance of reaching a tacrolimus concentration within the target range before the start of therapeutic drug monitoring. However, there is no direct evidence that this results in improved clinical results. The genetic variation results in an increased conversion of tacrolimus to inactive metabolites and therefore a higher required dose.

Recommendation

LIVER TRANSPLANTATION In addition to the patient's genotype, the metabolism of tacrolimus is also determined by the genotype of the transplanted liver. LIVER is also of the genotype HOMOZYGOUS EXPRESSOR: Use 2.5 times the normal initial dose. Adjustment of the dose should then be based on therapeutic drug monitoring. LIVER has a DIFFERENT genotype: There is insufficient evidence in the literature to support a dose recommendation.

Objetivo y métodos

Servicio de Hepatología

Servicio de Cirugía General y Digestiva

Centro de Diagnóstico Biomédico

- Evaluación en *práctica real* en nuestro programa de trasplante hepático
- Genotipo del **receptor** y del **donante**
- **Tacrolimus: dosis y niveles, ratio C/D**
- Datos basales, laboratorio, medicación concomitante, eventos…
- Inicio inclusión enero 2023 – en curso

Introducción tacrolimus
Child A o no cirrótico: **día 3**

Child B, C, poliquistosis hepatorrenal, reTH, FGE<60mL/min/1.73 m2: **día 5**

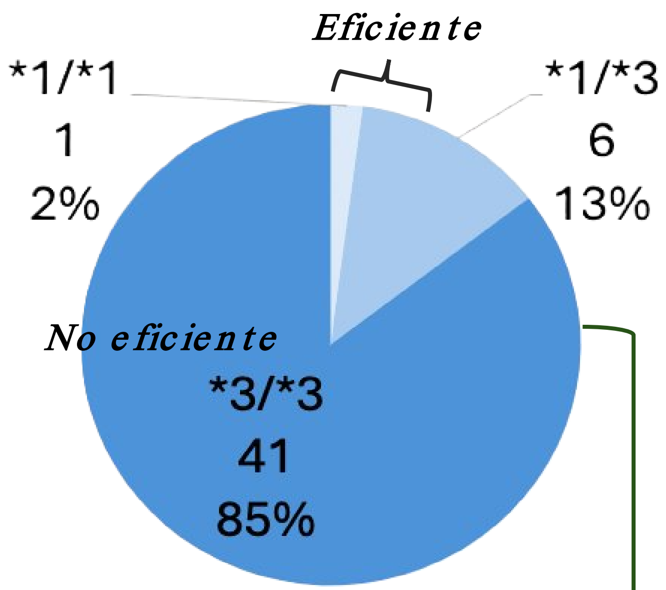
inicio	D7	2º mes	3º mes	6º mes

Resultados

Donante

20 (42%) 28 (58%)

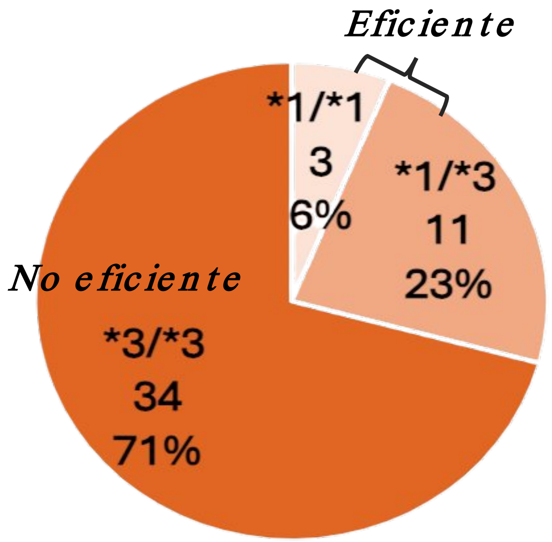
53 años (rango 43-66)



Receptor

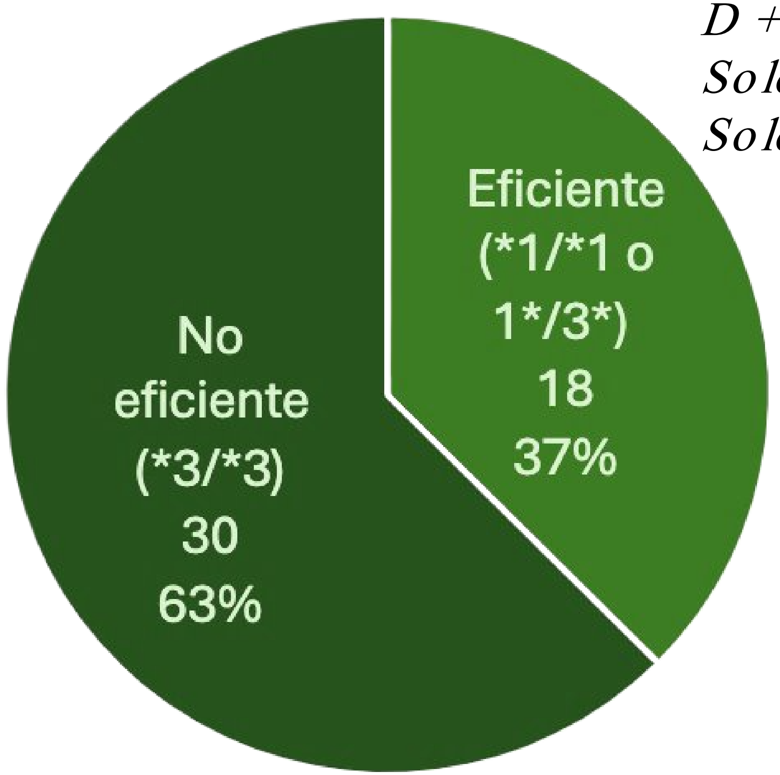
36 (75%) 12 (25%)

59 años (rango 53-63)



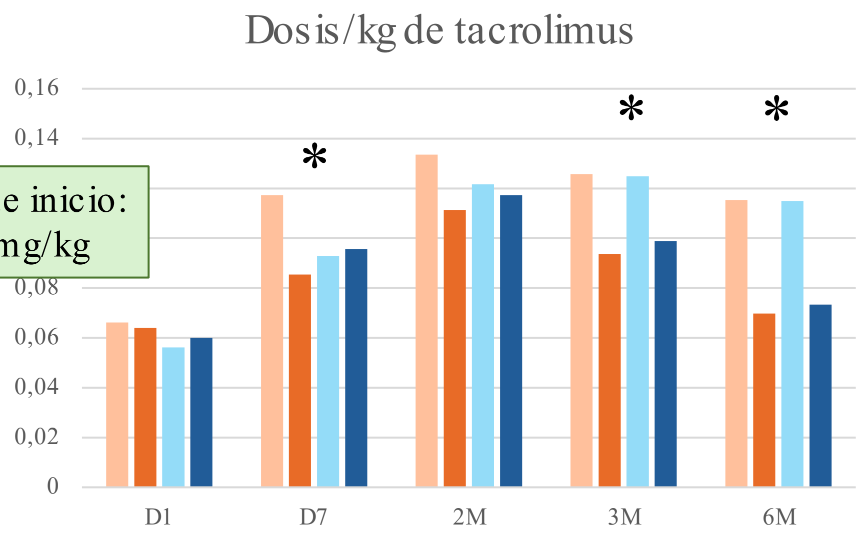
48 parejas Donante-Receptor

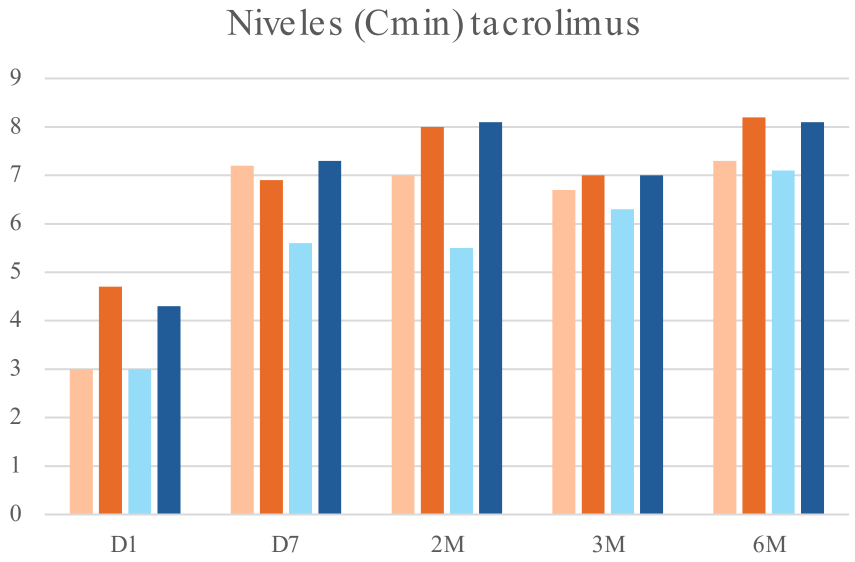
D + R n=3;
Solo D n=4;
Solo R n=11

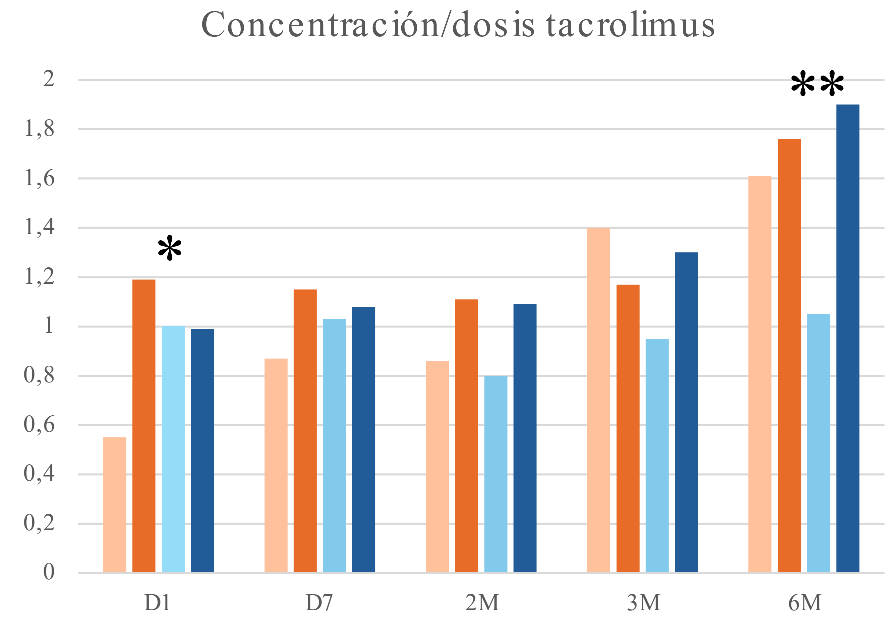


Resultados

Dosis de inicio: 0.06mg/kg





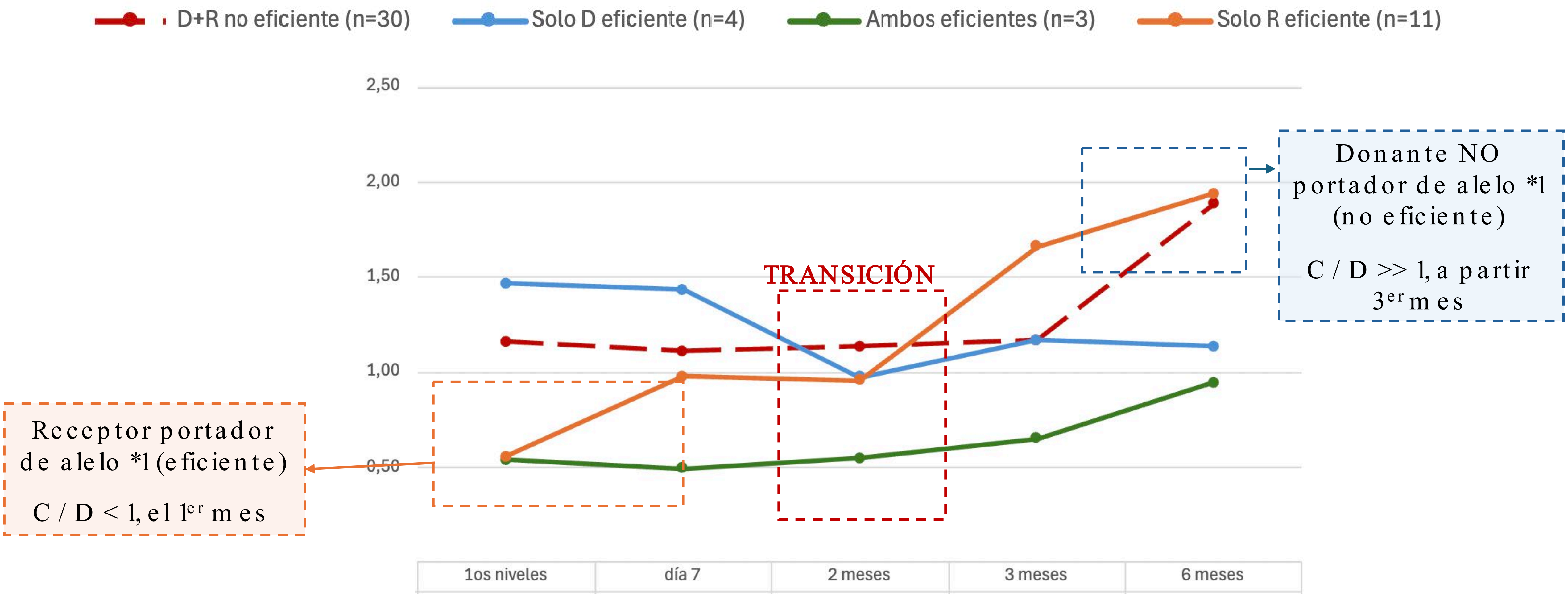


- Receptor eficiente
- Receptor no eficiente
- Donante eficiente
- Donante no eficiente

Clínic Barcelona | Institut de Malalties Digestives i Metabòliques

18º CONGRESO SCT SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT BARCELONA

C/D de tacrolimus según genotipo *CYP3A5* de donante y receptor



Conclusiones preliminares

En práctica real en nuestro programa de trasplante hepático, las dosis y la ratio C/D de tacrolimus se asocian al genotipo de *CYP3A5* en donante y receptor.

Los **receptores** portadores de algún alelo *CYP3A5 *1* (metabolizadores eficientes) muestran una menor C/D en las **primeras semanas** tras el trasplante hepático.

Los que reciben un hígado de un **donante** portador de algún alelo *CYP3A5 *1* (metabolizadores eficientes) muestran una menor C/D a partir del **primer-tercer mes** tras el trasplante hepático.

En los receptores portadores de algún alelo *CYP3A5 *1* (metabolizadores eficientes) cuyo donante es portador de ambos alelos *CYP3A5*3/*3* (metabolizadores no eficientes) se produce un **cambio** de la C/D entre el 1er y 3er mes que aconseja una **mayor vigilancia** para evitar niveles tóxicos.

Futuros pasos

- Incrementar la cohorte de estudio
- Aumentar número de puntos temporales en el primer mes
- Ampliar el análisis (toxicidad, rechazo, ..) e incorporar otras variables
- Incorporar el AUC en casos con C/D en rangos "extremos" para asegurar una adecuada exposición
- ***Posibilidad de crear un modelo y validarlo prospectivamente***