

Pilotstudy naar farmacokinetiek bij sublinguale en rectale toediening van tacrolimus

A. van de Plas^{a*}, J. Dackus^b, M. Christiaans^b, L. Stolk^a, J. van Hooff^b en C. Neef^a

^a Afdeling klinische farmacie en toxicologie, academisch ziekenhuis Maastricht

^b Afdeling interne geneeskunde, academisch ziekenhuis Maastricht

* Correspondentie: avdp@kfls.azm.nl

Kernpunten

- Tacrolimus heeft na orale toediening een lage en zeer variabele biologische beschikbaarheid.
- Sublinguale toediening is geen geschikte alternatieve toedieningsweg voor tacrolimus.
- Rectale toediening kan een alternatief zijn voor orale en intraveneuze toediening van tacrolimus.

Het immunosuppressivum tacrolimus wordt veelvuldig toegepast voor onder andere profylaxe en behandeling van afstoting na een orgaantransplantatie. Tacrolimus heeft een nauwe therapeutische marge en bovendien een grote intra- en interindividuele variabiliteit in farmacokinetiek. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is laag en zeer variabel (gemiddeld 25%; spreiding 4-93%) [1]. Tacrolimus moet op een lege maag ingenomen worden en regelmatig moeten bloedspiegels bepaald worden. Naast de gebruikelijke orale toedieningsvorm is ook een intraveneuze toedieningsvorm beschikbaar. Het gebruik van de intraveneuze toedieningsvorm is beperkt omdat het risico op bijwerkingen ervan verhoogd is.

Het doel van deze pilotstudy was de farmacokinetiek van sublinguale en rectale toediening van tacrolimus te onderzoeken. De sublinguale toediening is onderzocht in navolging van een onderzoek door Reams e.a. [2, 3]. In dit onderzoek bleken therapeutische dalspiegels (10-17 µg/l) bereikt te worden bij longtransplantatiepatiënten na tweemaaldaagse sublinguale toediening van 0,04 mg/kg tacrolimus. Door een toevalsbevinding in ons laboratorium is rectale toediening van tacrolimus aan het onderzoek toegevoegd. Na rectale toediening van zetpillen met 2 mg tacrolimus, bedoeld voor lokale werking bij colitis ulcerosa, waren bloedspiegels aantoonbaar. Rectale opname van tacrolimus is eerder alleen in ratten gerapporteerd [4].

Methoden

Proefpersonen

Sublinguale en rectale toediening van tacrolimus zijn onderzocht bij patiënten die routinematig opgenomen werden voor een niertrans-

Abstract

Pharmacokinetics of sublingual and rectal administration of tacrolimus: a pilot study

Objective

To study the pharmacokinetics of sublingual and rectal administration of tacrolimus. Tacrolimus has a narrow therapeutic index and the oral bioavailability is low and highly variable.

Design

Prospective cross-over pharmacokinetic pilot study in renal transplant patients before transplantation. The study consists of two parts: sublingual and rectal administration.

Methods

Sublingual administration. Three kidney transplant patients were treated with 0.04 mg/kg sublingual tacrolimus two days before transplantation and 0.1 mg/kg oral tacrolimus one day before transplantation. A healthy volunteer and a lung transplant patient with cystic fibrosis have been included additionally.

Rectal administration. Three kidney transplant patients were treated with 0.23-0.27 mg/kg rectal tacrolimus two days before transplantation and 0.1 mg/kg oral tacrolimus one day before transplantation.

Blood samples were taken at t = 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 and 24 hours post dose. Whole blood tacrolimus levels were analyzed by LC-MS-MS.

Results

Sublingual administration. In all three kidney transplant patients, as well as in the healthy volunteer and in the lung transplant patient, sublingual administration of 0.04 mg/kg tacrolimus resulted in subtherapeutic blood levels.

Rectal administration. Rectal administration of 0.23-0.27 mg/kg tacrolimus in three kidney transplant patients resulted in therapeutic blood levels.

Conclusion

Sublingual administration is not suitable as an alternative route of administration for tacrolimus. Rectal administration is a possible alternative, but more investigation is needed.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(3):66-68

plantatie. Daarnaast is sublinguale toediening onderzocht bij een gezonde vrijwilliger en een patiënt met cystic fibrose, wachtend op een longtransplantatie. Redenen hiervoor waren ten eerste te onderzoeken of tacrolimus in oplossing beter sublinguaal geabsorbeerd zou worden, en ten tweede het effect te onderzoeken van cystic fibrose op absorptie na sublinguale toediening.

Sublinguale toediening

Drie niertransplantatiepatiënten werden eenmalig behandeld met 0,04 mg/kg tacrolimus sublinguaal twee dagen voor transplantatie en 0,1 mg/kg oraal een dag voor transplantatie. Voor sublinguale toediening werden tacrolimuscapsules geopend en werd de inhoud onder de tong gebracht. De patiënt was geïnstrueerd gedurende een periode van vijftien minuten niet te slikken en na afloop de mond te spoelen met 250 ml water en de restanten uit te spugen. De vrijwilliger kreeg de eerste keer 0,04 mg/kg tacrolimus uit capsules sublinguaal toegediend en de tweede keer 0,04 mg/kg tacrolimus sublinguaal als oplossing voor injectie. De longtransplantatiepatiënt met cystic fibrose kreeg eenmalig 0,04 mg/kg tacrolimus uit capsules sublinguaal toegediend.

Rectale toediening

Zetpillen met 15 mg tacrolimus zijn bereid uit commercieel verkrijgbare Prograft-capsules, met wittepsol H15 als zetpilbasis. Kwaliteitscontroles zijn uitgevoerd volgens GMP-Z.

Drie niertransplantatiepatiënten kregen eenmalig rectaal 0,23-0,27 mg/kg tacrolimus in zetpilvorm toegediend twee dagen voor transplantatie en 0,1 mg/kg oraal een dag voor transplantatie. De rectale dosering was afgeleid van gemeten bloedspiegels na rectale toediening van 2 mg tacrolimus bij patiënten met colitis ulcerosa. De medisch-ethische toetsingscommissie van het academisch ziekenhuis Maastricht had geen bezwaar tegen beide pilotstudy's.

Bloedspiegelbepaling

Bloedspiegels werden afgenomen op $t = 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12$ en 24 uur na inname. De tacrolimusbloedspiegels werden bepaald in volbloed met behulp van HPLC-MS-MS. Aangezien na sublinguale toediening zeer lage bloedspiegels werden gemeten, zijn de monsters nogmaals gemeten met een gevoeliger gevalideerde methode (bepalingsgrens methode 1: $1 \mu\text{g/l}$, methode 2: $0,05 \mu\text{g/l}$).

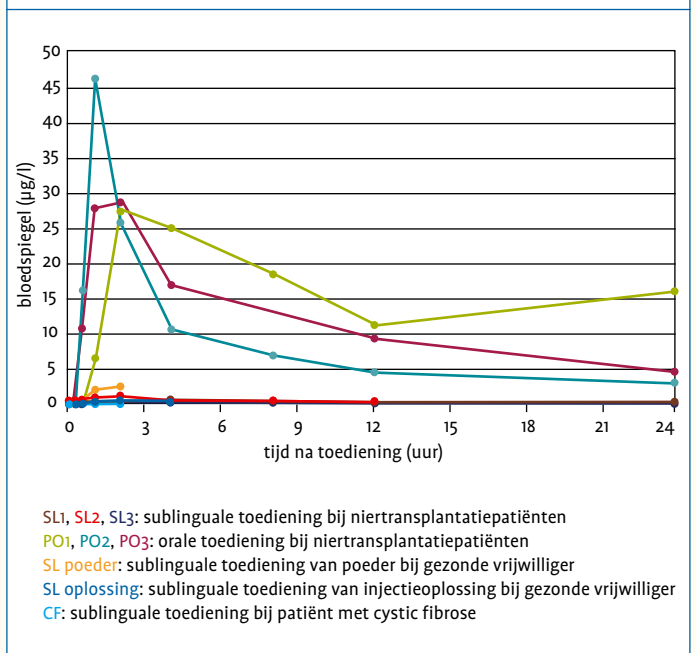
Resultaten

Sublinguale toediening

De resultaten van sublinguale toediening zijn weergegeven in figuur 1: na toediening van 0,04 mg/kg tacrolimus als proefdosis aan drie niertransplantatiepatiënten voor transplantatie werden subtherapeutische tacrolimusspiegels (rond of onder de bepalingsgrens) gemeten. Na orale toediening van 0,1 mg/kg tacrolimus werden therapeutische spiegels gemeten. Bij de gezonde vrijwilliger werden eveneens subtherapeutische tacrolimusspiegels gemeten na sublinguale toediening; zowel na toediening van tacrolimus in poedervorm als in opgeloste vorm als injectieoplossing. Ook bij de longtransplantatiepatiënt met cystic fibrose zijn de spiegels na sublinguale toediening van 0,04 mg/kg tacrolimus als poeder uit

Figuur 1

Concentraties tacrolimus in volbloed na sublinguale toediening



een capsule subtherapeutisch. De sublinguale toediening van tacrolimus uit capsules werd goed verdragen, maar vijftien minuten werd als erg lang ervaren. De sublinguale toediening van tacrolimus als injectieoplossing gaf een brandend gevoel in de mond.

Rectale toediening

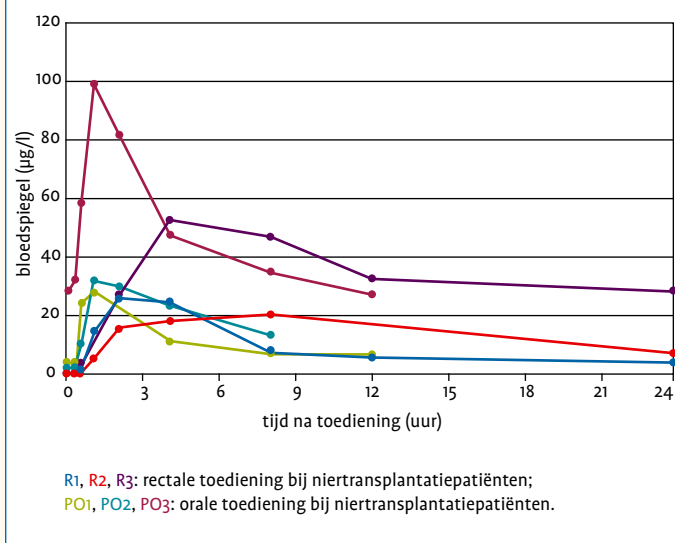
De resultaten van de rectale toediening zijn weergegeven in figuur 2. Na toediening van 0,23-0,27 mg/kg tacrolimus als zetpil en na orale toediening van 0,1 mg/kg tacrolimus als proefdosis aan drie patiënten voor niertransplantatie waren vergelijkbare therapeutische spiegels meetbaar. De maximale spiegel (t_{max}) trad na rectale toediening later op dan na orale toediening en gedurende een langere periode na rectale toediening zijn therapeutische spiegels gemeten. De zetpillen met tacrolimus werden goed verdragen.

Beschouwing

Sublinguale toediening

In tegenstelling tot de onderzoeken van Reams e.a. [2, 3] hebben wij subtherapeutische spiegels gemeten na sublinguale toediening van tacrolimus. De toedieningswijze was dezelfde. Poeder uit een capsule werd onder de tong gebracht. Na correspondentie met Reams e.a. kunnen wij concluderen dat in hun onderzoeken enterale

Figuur 2
Concentraties tacrolimus in volbloed na rectale toediening



absorptie niet uitgesloten kan worden. De longtransplantatiepatiënten waren niet geïnstrueerd niet te slikken na sublinguale toediening en evenmin na afloop de mond te spoelen. In een recent onderzoek van Goorhuis e.a. [5] zijn tacrolimusdalspiegels na buccale toediening bij pediatrische levertransplantatiepatiënten (mediane leeftijd 6 jaar) in de eerste week na transplantatie vergeleken met dalspiegels na toediening via een neussonde. Ook in dit onderzoek waren spiegels na buccale en orale toediening vergelijkbaar. Maar ook hier bleek enterale absorptie niet uit te sluiten.

Aangezien in het onderzoek van Reams e.a. [2, 3] 7 van de 22 patiënten cystic fibrose hadden, is sublinguale toediening van tacrolimus ook onderzocht bij een longtransplantatiepatiënt met cystic fibrose. Omdat bij deze patiënt subtherapeutische tacrolimusconcentraties in het bloed werden gemeten, is de invloed van cystic fibrose op sublinguale opname van tacrolimus minder waarschijnlijk. We kunnen echter geen verklaring geven voor het feit dat Reams e.a. met een lagere sublinguale dosering dan de orale dosering vergelijkbare bloedspiegels hebben gemeten.

Rectale toediening

In een studie van Sakai e.a. [4] is rectale toediening van tacrolimus vergeleken met orale toediening in ratten. Na rectale toediening waren de C_{max} en de AUC_{0-24} respectievelijk ongeveer vier- en zevenvoudig verhoogd. De t_{max} was vergelijkbaar. Deze resultaten

zouden kunnen wijzen op een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus na rectale toediening, die mogelijk verklaard kan worden door omzeiling van het first-pass-effect na rectale toediening.

De dosering (2 mg/kg) die in deze studie is gebruikt, is echter veel hoger dan de dosering die gewoonlijk bij mensen toegepast wordt. In onze studie waren de spiegels na rectale toediening van 0,23-0,27 mg/kg tacrolimus in dezelfde orde van grootte als de spiegels gemeten na orale toediening van 0,1 mg/kg. Na rectale toediening werd tevens een langere t_{max} gemeten en werden langer na toediening hogere spiegels gemeten dan na orale toediening. Bij één patiënt was zelfs na 72 uur na rectale toediening nog een spiegel van 2,6 µg/l aantoonbaar. Mogelijk wordt tacrolimus uit een zetpil vertraagd afgegeven en/of trad stapeling in de rectumwand op, waardoor tacrolimus vertraagd in de circulatie komt.

Conclusie

In tegenstelling tot twee eerdere onderzoeken uit de literatuur hebben wij zeer lage subtherapeutische tacrolimusconcentraties in het bloed gemeten na sublinguale toediening van tacrolimus. Onze hypothese is dat de hogere, therapeutische spiegels in deze eerdere onderzoeken het gevolg waren van enterale absorptie en niet van sublinguale absorptie. Sublinguale toediening van tacrolimus is naar onze mening derhalve niet geschikt als alternatieve toedieningsvorm. Rectale toediening van tacrolimus lijkt daarentegen wel bruikbaar als alternatief voor de orale en intraveneuze toedieningsroutes. De precieze farmacokinetiek van zetpillen met tacrolimus moet echter bij nog meer proefpersonen onderzocht worden.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van A. van de Plas.

LITERATUUR

- 1 Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, et al. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2003;63(12):1247-97.
- 2 Reams D, Rea J, Davis D, et al. Utility of sublingual tacrolimus in cystic fibrosis patients after lung transplantation [abstract]. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(2):207-8.
- 3 Reams BD, Palmer SM. Sublingual tacrolimus for immunosuppression in lung transplantation. A potentially important therapeutic option in cystic fibrosis. *Am J Respir Med*. 2002;1(2):91-8.
- 4 Sakai M, Hobara N, Hokama N, et al. Increased bioavailability of tacrolimus after rectal administration in rats. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(9):1480-2.
- 5 Goorhuis JF, Scheenstra R, Peeters PMJG, et al. Buccal vs. nasogastric tube administration of tacrolimus after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10:74-7.