



Associazione Italiana per lo Studio del Fegato



Società Italiana di Farmacologia



Società Italiana dei Trapianti d'Organo

Raccomandazioni sul monitoraggio terapeutico (TDM) degli immunosoppressori nel trapianto di fegato negli adulti

A cura di:

AISF (Segretario: Edoardo Giovanni Giannini) Pierluigi Toniutto, Paolo Caraceni, Stefano Ginanni Corradini, Maria Rendina, Riccardo Volpes

SIF (Presidente: Giorgio Cantelli Forti) Romano Danesi, Annalisa Capuano, Emilio Clementi, Dario Cattaneo, Stefano Fogli e Antonello Di Paolo

SITO (Presidente Umberto Cillo), Alfonso W. Avolio, Massimo Rossi, Walter Santaniello

Indice

Premessa	3
Argomento 1	5
Raccomandazione.....	5
Argomento 2	7
Raccomandazione.....	7
Argomento 3	8
Raccomandazione.....	8
Argomento 4	9
Raccomandazione.....	9
Argomento 5	10
Raccomandazione.....	10
Argomento 6	12
Raccomandazione.....	12
Argomento 7	13
Raccomandazione.....	13
Argomento 8	14
Raccomandazione.....	14
Argomento 9	16
Raccomandazione.....	16
Argomento 10	17
Raccomandazione.....	17
Conclusioni	18
Bibliografia	19
Generale	19
Inibitori calcineurina – ciclosporina/tacrolimus	19
Acido micofenolico	20
Inibitori mTOR – sirolimus	21
Inibitori mTOR – everolimus	21
Aspetti analitici sul dosaggio degli immunosoppressori	21

Premessa

Il trattamento immunosoppressivo richiede una terapia individualizzata, basata su molteplici fattori di ordine clinico, biochimico e farmacologico, e necessita del monitoraggio terapeutico delle concentrazioni dei farmaci (TDM¹) nei liquidi biologici nonché di un adeguamento delle dosi in funzione dei rischi di rigetto, infezioni e della eventuale comparsa di tossicità d'organo. Per questi motivi il TDM rappresenta una parte integrante della terapia immunosoppressiva nel trapianto di organi solidi e deve essere eseguito seguendo criteri scientificamente e clinicamente validati. L'obiettivo del TDM non è solo la semplice determinazione delle concentrazioni dei farmaci nel sangue o nel plasma, ma anche quello di fornire uno strumento utile nella gestione clinica personalizzata del paziente trapiantato. Alla luce di questo è stato proposto di sostituire il termine di TDM con quello più completo di Therapeutic Drug Management. Inoltre il TDM dei farmaci immunosoppressori sta evolvendo verso una maggiore complessità avendo oggi disponibili metodi di analisi farmacocinetiche, farmacogenetiche e farmacodinamiche che permettono di prendere in considerazione le diverse variabili che determinano la risposta al farmaco nel singolo individuo. Occorre sottolineare, infatti, che le concentrazioni di farmaco all'interno dell'intervallo terapeutico non garantiscono l'assenza di rigetto o evitano l'insorgenza di tossicità. A fronte di queste complessità, che devono essere affrontate integrando le esperienze professionali disponibili, l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), la Società Italiana di Farmacologia (SIF) e la Società Italiana dei Trapianti d'Organo (SITO) hanno elaborato un documento che possa semplificare le procedure di monitoraggio e, soprattutto, eliminare le disomogeneità di approccio al TDM nei diversi centri clinici. Il documento è articolato in 10 raccomandazioni che coprono la pratica clinica nel paziente con trapianto di fegato.

¹ **Abbreviazioni:**

TDM: monitoraggio terapeutico delle concentrazioni dei farmaci; TAC: tacrolimus; EVE: everolimus; MMF: micofenolato mofetile, CsA: ciclosporina A; SIR: sirolimus; UGT: uridina-glucuronil transferasi; CYP: cytochrome P450 isozyme; LSM: limited sampling strategy.

Argomento 1

Indicazioni cliniche del monitoraggio terapeutico (TDM) di ciclosporina A (CsA), tacrolimus (TAC), everolimus (EVE) e micofenolato mofetile (MMF)

Raccomandazione

Il TDM degli immunosoppressori si applica, **in modo programmato**, secondo la normale pratica clinica di follow-up del paziente trapiantato (vedi Argomento 8) oppure, **in modo non programmato**, in condizioni clinicamente rilevanti come, ad esempio, le seguenti:

- 1) se esiste il sospetto di reazioni avverse farmaco-specifiche;**
- 2) se è stata iniziata o sospesa** (dopo un periodo di somministrazione a dosi stabili dell'immunosoppressore) **l'assunzione di uno o più farmaci, fitoterapici o bevande che possano interferire con il metabolismo e l'eliminazione dell'immunosoppressore.**

I farmaci e gli alimenti che possono aumentare i livelli ematici degli inibitori della calcineurina e di mTOR sono, generalmente, gli inibitori dell'enzima CYP3A4 ed in particolare:

- macrolidi: claritromicina, eritromicina, azitromicina;
- antifungini: fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, clotrimazolo;
- calcio-antagonisti: verapamil, diltiazem, nifedipina;
- procinetici: metoclopramide;
- antivirali: inibitori delle proteasi virali utilizzati per il trattamento dell'infezione da HIV e HCV e boosters (es. cobicistat);
- succo di pompelmo.

I farmaci ed i fitoterapici che possono diminuire i livelli ematici degli inibitori della calcineurina e di mTOR sono, generalmente, gli induttori dell'enzima CYP3A4 tra cui:

- antibiotici: rifampicina, rifabutina

- antiepilettici: fenitoina, fenobarbital, carbamazepina
- fitoterapici: *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni)

3) se si manifesta deterioramento/recupero delle funzioni renale e/o epatica;

4) se si sospetta la non aderenza alla terapia (irregolarità nella frequenza di assunzione o del dosaggio del farmaco);

5) se è stata modificata dal clinico la posologia (vedi anche Argomento 9);

6) se si è proceduto alla conversione da farmaco *originator* a farmaco generico. Nel caso specifico è consigliabile iniziare con il generico o sostituire il farmaco *originator* con il farmaco generico quando le concentrazioni di immunosoppressore sono stabili. Nel caso di passaggio da farmaco *originator* a generico è raccomandabile l'esecuzione di un TDM prima di introdurre il farmaco generico, da ripetere dopo una settimana di trattamento con generico e 1-2 volte a settimana per il primo mese dopo l'introduzione del generico. Indagini più approfondite (es. AUC) possono essere eseguite in situazioni di particolare complessità quando il TDM non fornisce risultati esaurienti;

7) se si sono manifestati disturbi gastroenterici acuti (vomito, diarrea);

8) se si è reso necessario il ricovero per complicanze o nuove patologie che possano interferire con la regolarità del trattamento (es. eventi cardiovascolari acuti).

In relazione a particolari esigenze cliniche (es. monoterapia per insufficienza renale moderata-grave) può essere indicato effettuare anche il monitoraggio dei livelli di micofenolato mofetile (**MMF**) qualora disponibile.

Nel **TDM non programmato**, la frequenza del monitoraggio andrebbe concordata tra clinico e il farmacologo clinico.

Argomento 2

Informazioni da inserire nel modulo richiesta

Raccomandazione

Il modulo dovrebbe contenere (vedi Appendice 1):

- data della richiesta;
- nome/cognome del/a paziente, data di nascita, M/F;
- organo/i trapiantati e data del trapianto;
- farmaco/i da sottoporre a TDM e dosi/die somministrate;
- data e orario dell'ultima dose assunta;
- altre terapie in corso con immunosoppressori o con altre categorie di farmaci potenzialmente interferenti (vedi Argomento 1) con relative posologie (per gli immunosoppressori riportare, con data, anche l'ultimo cambio di posologia e l'ultimo valore di TDM);
- se anormali, data e valori di transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubinemia totale e diretta, INR, albumina, creatinina e clearance stimata della creatinina;
- specificare se la richiesta riguarda un follow-up di routine (TDM programmato) o una eventuale indicazione clinica al TDM non programmato (vedi Argomento 1).

Argomento 3

Matrice biologica su cui effettuare le analisi e modalità di conservazione del campione

Raccomandazione

Raccogliere il sangue in provette contenenti, preferibilmente, EDTA come anticoagulante (per informazioni dettagliate su raccolta del campione si rimanda alle specifiche del laboratorio di riferimento). La matrice è sangue intero per dosaggio di CsA, EVE, TAC e plasma per MMF. Il plasma si ottiene per centrifugazione oppure per sedimentazione per 4-5 ore a 4 °C e prelievo del plasma sovrastante la parte corpuscolata.

Se l'analisi viene effettuata immediatamente il campione viene conservato preferibilmente a 4 °C.

Se l'analisi è differita il campione viene conservato a -20 °C (NB: per il dosaggio di MMF è fondamentale separare il plasma dalla parte corpuscolata prima del congelamento) e successivamente scongelato, se l'analisi viene svolta presso lo stesso laboratorio, oppure spedito preferibilmente in ghiaccio secco, se l'analisi viene svolta presso altra struttura.

Argomento 4

Metodo di analisi e laboratori abilitati ad eseguire i tests

Raccomandazione

I metodi maggiormente utilizzati sono l'**immunometrico** (per CsA, EVE e TAC è preferibile il pretrattamento del campione per liberare i farmaci dagli eritrociti) o **cromatografici** (es., LC/MS/MS o HPLC/UV). Per quanto riguarda la validazione dei metodi analitici devono essere seguite le linee guida EMA (Guideline on bioanalytical method validation - EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 rev. 1 del 21/7/2011) oppure devono essere utilizzati reagenti CE-IVD. I laboratori devono essere preferibilmente certificati (ISO), oppure accreditati e partecipare a controllo di qualità (preferibilmente VEQ o Analytical Services International [<http://www.bioanalytics.co.uk/index.html>]).

È importante ricordare che le metodiche analitiche prevedono una variabilità intrinseca ($\leq 15\%$) e che l'esecuzione del TDM anche nello stesso paziente ma presso laboratori diversi, o con metodi strumentali diversi può manifestare variazioni significative dei risultati dell'analisi. Come indicazione generale, in presenza di un valore di TDM apparentemente aberrante, si consiglia di ripetere il dosaggio su un prelievo diverso e/o interrogare il paziente sull'orario di assunzione prima di procedere ad un aggiustamento posologico. Se il dato anormale ed inatteso è stato ottenuto con un metodo immunometrico sarebbe opportuno confermare il dato con una metodica cromatografica.

Nota: è importante sottolineare che i metodi immunometrici utilizzati per la quantificazione di EVE/SIR possono dare una reattività crociata significativa con campioni contenenti SIR. Per questo motivo tali metodiche non possono essere utilizzate per il TDM di pazienti sottoposti recentemente ad un passaggio da SIR a EVE o viceversa.

Argomento 5

Informazioni contenute nel referto ed intervallo terapeutico di riferimento degli immunosoppressori

Raccomandazione

Il referto deve riportare (vedi Allegato 2):

- valore di concentrazione e tempo del prelievo relativamente all'ultima assunzione (es. C_0 , C_2 , etc);
- matrice utilizzata (es., plasma, sangue intero);
- metodo analitico (es., immunometrico o cromatografico);
- intervallo terapeutico di concentrazioni nel paziente stabile relativamente al tempo trascorso dall'inizio della terapia immunosoppressiva.

È opportuno fare presente che la concentrazione dei farmaci deve essere opportunamente interpretata tenendo in considerazione le variabilità causate da eventuali terapie concomitanti, distanza di tempo dal trapianto, condizione clinica del paziente, comorbidità che possano influenzare la funzionalità epatica e renale oppure dal tipo di indicazione al trapianto. In questo senso è necessario lo scambio di informazioni tra il clinico ed il farmacologo.

Tenendo conto della variabilità delle strategie terapeutiche di immunosoppressione legate a molteplici contesti clinici che possono variare nel singolo paziente, gli intervalli di riferimento delle concentrazioni plasmatiche dei singoli immunosoppressori comunemente utilizzati sono:

- **TAC C_0** : 6-13 ng/mL per la prima settimana, 5-12 ng/mL per le settimane 2-4, 5-10 ng/mL per i mesi 2-3, 3-10 ng/mL dal mese 4 in poi;
- **CsA C_2** : 200-800 ng/mL per la prima settimana, 800-900 ng/mL per le settimane 2-4, 800-900 ng/mL per i mesi 2-3, 700-800 ng/mL per i mesi 4-6, 600-700 ng/mL dal mese 7 in poi;

- **CsA C₀**: 80-120 ng/mL per le settimane 2-4, 70-100 ng/mL per i mesi 2-3, 60-100 ng/mL dal mese 4 in poi;
- **EVE C₀**: 6-10 ng/mL in monoterapia oppure 3-8 ng/mL in combinazione con TAC a basso dosaggio (*target C₀*: 3–5 ng/mL) o con CsA a basso dosaggio (*target C₀*: 2-5 ng/mL);
- **SIR (2) C₀**: 3-8 ng/mL (SIR da solo non eccedere 8 ng/mL; SIR in associazione a TAC non scendere al di sotto di 3 ng/mL);
- **MMF**: il TDM non è comunemente richiesto; tuttavia, in casi selezionati, può essere utile la determinazione dell'area sotto la curva dal tempo 0 a 12 ore (AUC₀₋₁₂); il valore di riferimento è AUC₀₋₁₂ 30-60 mg×h/L in presenza di un inibitore di calcineurina oppure 60-90 mg×h/L in assenza; in alternativa può essere utile la determinazione del valore C₀ il cui intervallo terapeutico corrisponde a 1–3,5 µg/mL.

In sintesi, la dose di farmaco da somministrare dipende sia dai risultati del TDM che dalla valutazione clinica complessiva del paziente che tiene conto delle terapie in corso o recenti e del bilanciamento dei rischi di rigetto/infezioni.

² Sirolimus è indicato per la profilassi del rigetto di trapianto di fegato in condizioni selezionate tra cui 1) il paziente ha sviluppato neurotossicità o nefrotossicità da inibitori di calcineurina nonostante le loro concentrazioni siano all'interno dell'intervallo terapeutico; 2) il paziente ha sviluppato tumore epatico, cutaneo o di altro tipo; 3) il paziente ha sviluppato rigetto refrattario agli altri immunosoppressori e 4) il paziente ha ipersensibilità a inibitori di calcineurina o microangiopatia. Il sirolimus non è impiegato come prima linea di trattamento e deve essere usato con cautela nei primi 3 mesi dopo il trapianto in quanto è associato ad un incremento del rischio di trombosi venosa profonda.

Argomento 6

Figure professionali abilitate alla refertazione

Raccomandazione

Il TDM degli immunosoppressori non deve consistere semplicemente nell'esecuzione tecnica del test ma deve potere offrire al clinico un servizio di consulenza qualificato per suggerimenti riguardanti interazioni farmacologiche ed aggiustamento di dosaggio in presenza di variazioni significative di concentrazione. Per questo motivo il farmacologo clinico o, in sua assenza, figure professionali con competenza documentata nella farmacocinetica dei farmaci immunosoppressori sono i professionisti abilitati alla refertazione.

Argomento 7

Parametri farmacocinetici di riferimento

Raccomandazione

- C_0 suggerito per CsA, TAC, EVE, ed eventualmente per MMF se non è possibile stimare l'AUC. È utile ricordare che per MMF il C_0 è un predittore meno efficace di esposizione al farmaco rispetto a quanto dimostrato per gli inibitori della calcineurina e di mTOR;
- C_2 per CsA (dipende da pratica locale);
- AUC calcolato con prelievi multipli o con approccio LSM (*limited sampling strategy*) in quest'ultimo caso integrato da modelli di farmacocinetica di popolazione o Bayesiani (è utile fare riferimento a *software* specifici come MW/Pharm - Medeware) ma solo in casi selezionati discussi tra clinico e farmacologo clinico. Sempre in casi selezionati può essere utile la genotipizzazione CYP3A5 (es.: tacrolimus) o UGT (es.: MMF).

Argomento 8

Frequenza del monitoraggio terapeutico

Raccomandazione

Per **CsA, TAC e EVE** nella normale pratica (**TDM programmato**):

- nell'immediato periodo post-trapianto, tutti i giorni o a giorni alterni;
- dopo la dimissione, 1 volta ogni 7-15 giorni per i primi 2 mesi;
- dal 3° al 12° mese, progressivo allungamento dei controlli fino a 1 valutazione al mese;
- dal 12° mese in poi, ogni 3 mesi.

Per i pazienti che assumono **SIR** nella normale pratica di monitoraggio (**TDM programmato**):

- una valutazione durante la prima settimana dopo 7 giorni di terapia;
- dopo la dimissione, 1 volta ogni 10-15 giorni per il primo mese;
- successivamente come per CsA, TAC e EVE.

Nel TDM **non programmato**, da svolgersi **solo** nei casi elencati all'Argomento 1, la frequenza del TDM andrebbe concordata tra clinico e il farmacologo clinico o, in sua assenza, con figura professionale con competenza documentata nella farmacocinetica dei farmaci immunosoppressori. Particolare attenzione deve essere posta nel caso di somministrazione di farmaci che possono interferire con la farmacocinetica degli immunosoppressori. In questo caso andrebbe eseguito un TDM prima di introdurre il farmaco potenzialmente interferente, per poi ripetere il TDM appena raggiunta la nuova condizione di concentrazione allo stato stazionario (C_{ss} , generalmente dopo 5 emivite del farmaco). A questo punto la posologia può essere adattata il TDM viene eseguito secondo necessità fino alla fine della terapia concomitante. Al termine, deve essere ripristinata la

posologia iniziale del farmaco immunosoppressore ed eseguito un TDM di conferma al raggiungimento del nuovo C_{ss} .

Per quanto riguarda i farmaci generici mancano studi che dimostrino in modo inequivocabile la bioequivalenza e la corrispondenza di efficacia terapeutica con il farmaco *originator*. Per questo motivo è consigliabile iniziare da subito o sostituire il farmaco ***originator*** con il farmaco **generico** quando i livelli di immunosoppressione sono stabili e dopo almeno sei mesi dal trapianto di fegato. Nel caso di passaggio da farmaco ***originator*** a **generico** è raccomandabile l'esecuzione di un TDM prima di introdurre il farmaco generico mediante misurazioni di concentrazione (es. C_0 o C_2) da ripetere 1-2 volte a settimana per il primo mese dopo l'introduzione del generico oppure utilizzando strategie di campionamento limitato (LSM - es., C_0 , C_1 , C_2 , C_3 , C_4) da ripetere dopo una settimana di trattamento con il generico. Indagini più approfondite (es. AUC) possono essere eseguite in situazioni di particolare complessità quando il TDM non fornisce risultati esaurienti.

Argomento 9

Modalità di adattamento della terapia sulla base del risultato dell'analisi

Raccomandazione

La modifica posologica non deve basarsi su un singolo valore di concentrazione ma su valutazioni ripetute e sul dato complessivo laboratoristico nonché sulla base delle condizioni cliniche del paziente e della eventuale comparsa di comorbidità che giustifichino una modifica della strategia immunosoppressiva.

In condizioni di C_{ss} del farmaco la dose può essere modificata utilizzando la formula:

nuova posologia = concentrazione target/concentrazione attuale × posologia attuale

Questo algoritmo è piuttosto empirico e dovrebbe essere sostituito con strategie adattative che si basino su parametri di popolazione e approcci bayesiani.

Per i farmaci come SIR caratterizzati da una lunga emivita (oltre le 60 ore), è fondamentale assicurarsi che il TDM sia stato eseguito in condizioni di *steady-state*, ciò per evitare una erronea interpretazione del dato farmacocinetico.

Argomento 10

Appropriatezza delle analisi di concentrazione

Raccomandazione

Il TDM è programmato rispetto alla posologia ed allo stato del paziente per cui **non trova giustificazione**, di norma, il dosaggio in regime di **urgenza**.

Conclusioni

La terapia immunosoppressiva nel trapianto di fegato si distingue da quella utilizzata nel trapianto di altri organi (rene, cuore, intestino) in quanto si può avvalere di associazioni terapeutiche meno intensive (monoterapia invece che duplice terapia oppure duplice terapia invece che triplice terapia) ed utilizza livelli ematici di immunosoppressori generalmente più bassi. Le ragioni di tale minore esigenza di immunosoppressione risiedono da una parte nella minore quantità di antigeni espressi in proporzione sul parenchima epatico rispetto a quanto avviene negli altri organi e dall'altra dal maggior rischio infettivo post-operatorio. Allo stesso momento i pazienti trapiantati di fegato sono più sensibili alla tossicità d'organo per la maggiore prevalenza delle comorbidità (insufficienza renale lieve-moderata, diabete, insufficienza respiratoria lieve). Infine, l'introduzione nella pratica clinica dei farmaci utilizzati per il trattamento e la prevenzione delle recidive virali dopo trapianto (soprattutto da virus HCV) impone grande attenzione al livello dei farmaci immunosoppressori, sia per il transitorio effetto di inibizione del citocromo P450 con conseguente necessità di aggiustamento delle dosi, che per la possibile attivazione immunologica post-trattamento. L'attenzione alle dinamiche di interazione tra immunosoppressori, antibiotici, antimicotici, antivirali e caratteristiche del singolo paziente trapiantato con particolare riferimento alla prevenzione degli episodi di rigetto ed alla gestione del rischio infettivo, trova nel TDM lo strumento idoneo per la personalizzazione della terapia immunosoppressiva nel paziente trapiantato di fegato. A questa finalità è dedicato questo documento che ha lo scopo di rendere omogeneo il controllo della terapia immunosoppressiva attraverso alcune regole condivise a beneficio della continuità assistenziale del paziente trapiantato.

Bibliografia

Generale

Burgess S, Partovi N, Yoshida EM et al. Drug Interactions with direct-acting antivirals for hepatitis C: implications for HIV and transplant patients. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 674-687.

Levitsky J. Next level of immunosuppression: drug/immune monitoring. *Liver Transpl* 2011;17 S3:S60-5.

Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK, Bennett A, Fergusson N, Ramsay T, Knoll GA. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h3163. doi: 10.1136/bmj.h3163.

Transplant Clinical Guidelines of British Columbia - Clinical guidelines for transplant medications (Revised on May 26, 2015). <http://www.transplant.bc.ca/health-professionals/transplant-clinical-guidelines>

Inibitori calcineurina – ciclosporina/tacrolimus

Andrews LM, Riva N, de Winter BC, et al. Dosing algorithms for initiation of immunosuppressive drugs in solid organ transplant recipients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(6):921-36.

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 9-24.

Coilly A, Roche B, Dumortier J, et al. Safety and efficacy of protease inhibitors to treat hepatitis C after liver transplantation: a multicenter experience. *J Hepatol* 2014;60:78–86.

Ekberg H, Mamelok RD, Pearson TC, et al. The challenge of achieving target drug concentrations in clinical trials: experience from the Symphony study. *Transplantation* 2009; 87: 1360-1366.

Gutierrez JA, Carrion AF, Avalos D, et al. Sofosbuvir and simeprevir for treatment of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2015;21(6):823-30.

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.

Masuda S, Inui K. An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther* 2006;112(1):184-98.

Roos K, Gotthardt D, Giese T, et al. Pharmacodynamic monitoring of immunosuppressive effects indicates reduced cyclosporine activity during telaprevir therapy. *Liver Transpl* 2014;20(9):1106-17.

Saab S, Rheem J, Jimenez M, et al. Curing hepatitis C in liver transplant recipients is associated with changes in immunosuppressant use. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4:32-38.

Shuker N, van Gelder T, and Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: causes, consequences for clinical management. *Transplant Rev (Orlando)* 2015; 29: 78-84.

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 Jun 4. doi: 10.1111/ajt.13309.

Srinivas TR, Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Pharmacokinetic principles of immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2005; 5: 207-217.

Staatz CE and Tett SE. Clinical pharmacokinetics of once-daily tacrolimus in solid-organ transplant patients. *Clin Pharmacokinet* 2015 doi: 10.1007/s40262-015-0282-2.

Ting LS, Villeneuve E, Ensom MH. Beyond cyclosporine: a systematic review of limited sampling strategies for other immunosuppressants. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 419-430.

Tischer S, Fontana RJ. Drug-drug interactions with oral anti-HCV agents and idiosyncratic hepatotoxicity in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014;60:872-884.

Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *The Drug Monit* 2009; 31: 139-152.

Zahir H, McCaughan G, Gleeson M, et al. Factors affecting variability in distribution of tacrolimus in liver transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(3):298-309.

Acido micofenolico

Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 13-58.

Gaston RS, Kaplan B, Shah T et al. Fixed- or controlled-dose mycophenolate mofetil with standard- or reduced-dose calcineurin inhibitors: the Optcept trial. *Am J Transplant* 2009; 9: 1607-1619.

Hwang S, Lee SG, Ahn CS, et al. A clinical assessment of mycophenolate drug monitoring after liver transplantation. *Clin Transplant* 2010;24(2):E35-42.

Kuypers DR, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 341-358.

Langers P, Press RR, Inderson A, et al. Limited sampling model for advanced mycophenolic acid therapeutic drug monitoring after liver transplantation. *Ther Drug Monit* 2014;36(2):141-7.

Tredger JM, Brown NW, Adams J, et al. Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. *Liver Transpl* 2004; 10: 492–502.

van Gelder T and Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int* 2015; 28: 508-515.

Inibitori mTOR – sirolimus

Cattaneo D, Merlini S, Pellegrino M et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: effect of concomitant immunosuppressive therapy and optimization of drug dosing. *Am J Transplant* 2004; 4: 1345-1351.

Kreis H, Oberbauer R, Campistol JM et al. Long-term benefits with sirolimus-based therapy after early cyclosporine withdrawal. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 809-817.

Vivarelli M, Vetrone G, Zanello M, et al. Sirolimus as the main immunosuppressant in the early postoperative period following liver transplantation: a report of six cases and review of the literature. *Transpl Int* 2006;19(12):1022-5.

Inibitori mTOR – everolimus

Fischer L, Saliba F, Kaiser GM et al. Three-year outcomes in de novo liver transplant patients receiving everolimus with reduced tacrolimus: follow-up results from a randomized, multicenter study. *Transplantation* 2015; 99: 1455-1462.

Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 83-95.

Kovarik JM, Curtis JJ, Hricik DE et al. Differential pharmacokinetic interaction of tacrolimus and cyclosporine on everolimus. *Transplant Proc* 2006; 38: 3456-3458.

Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW et al. Therapeutic drug monitoring of everolimus: a consensus report. *Ther Drug Monit* 2016;38: 143-169.

Aspetti analitici sul dosaggio degli immunosoppressori

Morris RG, Holt DW, Armstrong et al. Analytic aspects of cyclosporine monitoring, on behalf of the IFCC/IATDMCT Joint Working Group. *Ther Drug Monit* 2004; 26:227-30.

European Medicines Agency. Guideline on bioanalytical method validation, 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf (Accessed November 2012).

Ivanova M, Artusi C, Polo G, et al. High-throughput LC-MS/MS method for monitoring sirolimus and everolimus in the routine clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1151-8.

Said R, Pohanka A, Abdel-Rehim M, et al. Determination of four immunosuppressive drugs in whole blood using MEPS and LC-MS/MS allowing automated sample work-up and analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 897: 42-9.

Agrawal YP, Cid M, Westgard S, et al. Transplant patient classification and tacrolimus assays: more evidence of the need for assay standardization. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 706-9.

Holt DW, Mandelbrot DA, Tortorici MA et al. Long-term evaluation of analytical methods used in sirolimus therapeutic drug monitoring. *Clin Transplant* 2014; 28: 243-51.

Kunicki PK, Pawiński T, Boczek A, et al. A Comparison of the immunochemical methods, PETINIA and EMIT, with that of HPLC-UV for the routine monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 311-8.

Monitoraggio terapeutico dei farmaci immunosoppressori

Dati anagrafici e struttura richiedente

Paziente Sig./Sig.ra (M/F)	
Data di nascita	
Tipo e data del trapianto	
UO richiedente	
Medico richiedente	
Telefono/Fax	

Richiesta analisi

Data richiesta analisi	
Farmaco immunosoppressore e dosi somministrate	
Tempo dall'ultima dose (1)	

Altre informazioni cliniche

Altre terapie in corso (2,3)	
Dati chimico-clinici (4)	
Tipo di TDM (5)	
Note	

(1) C₀, C₂ o altro tempo dall'ultima dose

(2) Riportare posologia

(3) Se immunosoppressori riportare, con data, l'ultimo cambio di posologia e l'ultimo valore di monitoraggio terapeutico

(4) Riportare, **se anormali**, data e valori di transaminasi, gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubinemia totale e diretta, INR, albumina, creatinina e clearance stimata della creatinina

(5) Indicare se programmato (riportare il tempo trascorso dall'inizio della terapia immunosoppressiva) o in urgenza (indicare nelle note le motivazioni cliniche – es.: reazione avversa, interazione farmacologica sospetta)

Monitoraggio terapeutico dei farmaci immunosoppressori

Dati anagrafici e identificativo della richiesta

Paziente Sig./Sig.ra	
Data di nascita	
UO richiedente	
Medico richiedente	
Telefono/Fax	
Data accettazione campione	
N. progressivo/codice identificativo del campione	

Risultato analisi

Data analisi	
Matrice (1)	
Metodo (2)	
Farmaco esaminato e tempo dal prelievo (3)	
Risultato	
Intervallo di riferimento	
Commenti (4)	

(1) Specificare se sangue intero o plasma

(2) Specificare se immunometrico (es., FPIA, MEIA) o cromatografico (es., HPLC-UV, o LC-MS/MS)

(3) Specificare tacrolimus/ciclosporina/everolimus/micofenolato mofetile e C₀, C₂ o altro tempo dall'ultima dose

(4) Fornire, se richiesta oppure in presenza di un risultato anomalo, una valutazione dei risultati dell'analisi