

Proton Pompa İnhibitorlarının İmmünsüpresif İlaçlarla Etkileşimi (Transplant Hastalarında)

Mehmet ÇELİKBILEK¹, Haldun SELÇUK²

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, Yozgat
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Proton pompa inhibitörleri (PPI) peptik ülser hastalığı, kronik non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve eroziv özofajit gibi gastrointestinal sistem hastalıklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (1,2). Peptik ülser hastalığı organ transplantasyonu sonrası sık görülmekte ve bu hastalar asit inhibisyonu yapan ilaçları uzun dönem kullanmaktadır (3). Genel olarak iyi tolere edilmekle birlikte ilaç etkileşimleri bildirilmiştir. Transplantasyon yapılan hastalarda verilen immünsüpresif ilaçlar ve PPI'ların etkileşimi olabilmektedir. Immünsüpresiflerin kan düzeylerinin azalması organ rejeksiyonuna neden olabilmektedir (4).

PPI'lar birçok mekanizmaya farklı ilaçlarla etkileşim gösterebilmektedir. Temel olarak PPI'ların diğer ilaçlarla etkileşimi, gastrik pH'sını yükselterek, renal atılım üzerinden ve sitokrom P450 (CYP) sistemi üzerinden olabilmektedir (2). Bu makalede solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kullanılan immünsüpresif ilaçlarla PPI'ların etkileşimi ele alınmıştır.

TAKROLİMUS

Takrolimus dar bir terapötik aralığa sahip immünsupresan olarak kullanılan bir ajandır. Takrolimus temel olarak karaci-

ğer ve intestinal CYP3A4 ile CYP3A5 yoluyla metabolize edilmektedir. Takrolimus'un farmakogenetiğinde CYP3A5 daha etkin rol almaktadır (5). PPI'lar CYP2C19, CYP3A4 ve CYP3A5 enzimleriyle metabolize edilmektedirler (6). Ortak enzimleri kullanan bu iki ilaç grubunda etkileşim beklenebilir.

CYP2C19 gen varyantı olan hastalarda olmayanlara göre klinik olarak önemli PPI ve takrolimus etkileşimi görülmüştür. Hosohata ve ark. tarafından karaciğer transplantlı hastalarda yapılan bir çalışmada CYP2C19 enzimlarındaki mutasyonlarda omeprazol kullanımı ile takrolimus düzeyleri artmaktadır (5). Karaciğer transplantlı hastalarda yapılan vaka kontrolü bir çalışmada CYP2C19 ve CYP3A5 genotiplerinden bağımsız olarak rabeprazolin takrolimus ile güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (3). Ayrıca unutulmamalıdır ki vericinin karaciğerinde bulunan metabolize edici enzimlerin ve alıcıının intestinal yüzdeki enzim gruplarının genetik yapısı farklılık gösterebilmektedir. Bu da ilaç etkileşimlerini karmaşık hale getirmektedir (5).

CYP2C19 gen varyantlarını taşıyan renal transplant hastalarında CYP3A4 ve CYP3A5 üzerinden PPI ve takrolimus arasında ilaç etkileşimi olabilmektedir ve takrolimus düzeyi yüksel-

mektedir. Homa ve ark. tarafından yapılan bir renal transplantlı vaka çalışmasında verilen lansoprazol sonrası takrolimus düzeylerinde artış saptanırken rabeprazol ile bu etki gözlenmemiştir. Bu hastada yapılan gen analizinde CYP2C19'da PPI metabolizmasında orta düzeyde etkinliğe sahip heterozigot mutasyon saptanmıştır. Karaciğerde CYP sisteminden farklı enzimatik olmayan yollarla metabolize edilebilen rabeprazol bu mutasyondan etkilenmemiş ve takrolimus ile etkileşmemiştir. Homa ve ark. rabeprazolun transplant hastalarında takrolimus ile etkileşmeden kullanılabilceğini belirtmişlerdir (7). Benzer bir vakada CYP2C19 gen varyantlarını taşıyan bir renal transplant hastasında lansoprazole sekonder takrolimus kan düzeyinde yükselme gözlenmiştir (8). Miura ve arkadaşları tarafından renal transplantlı hastalarda yapılan bir çalışmada CYP2C19 gen varyantı olan zayıf metabolize edici hastalarda eğer CYP3A5*3/*3 genotipi varsa rabeprazol ve lansoprazolun takrolimusla etkileşerek takrolimus düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (9). Aynı grubun renal transplantlı 1. yılını doldurmuş hastalarda yaptığı başka bir çalışmada lansoprazol alan grupta daha yüksek takrolimus düzeyleri saptanmıştır (10). Renal transplantlı normal metabolize edici CYP2C19 enzime sahip bir hastada omeprazol ve esomeprazol ile etkileşim görülürken lansoprazol ile görülmemiştir (11).

Özellikle CYP2C19 zayıf metabolize edici mutasyona sahip hastalarda PPI ve takrolimus etkileşimi olmaktadır. Organ transplanti yapılan ve immünsüpresyon için takrolimus kullanan hastalara PPI başlanacaksa veya değiştirilecekse bu hastalar takrolimus kan düzeyleri açısından yakın takip edilmelidir ve gerektiğinde verilen takrolimus dozu düşük tutulmalıdır.

MİKOFENOLAT MOFETİL

Mikofenolik asit (MPA) özellikle solid organ naklinde olmak üzere otoimmün hastalıklarda kullanılan immünsüpresan bir ilaçtır. Oral olarak kullanılan iki formu mevuctur. Birincisi ön ilaç olan mikofenolat mofetil (MMF) ve ikincisi ise enterik kaplı mikofenolat sodyumdur (EC-MPS). Oral olarak alınan MMF aktif metaboliti olan MPA'ya serum ve doku esterazları yoluyla hidrolize olur (12). PPI'lar ile MPA etkileşimi konusunda çalışmalar sınırlıdır. Ruprecht ve arkadaşları tarafından pantoprazol alan sağlıklı insanlarda tek doz 1000 mg MMF ve EC-MPS verilmesi sonrası bu iki ilaçın farmakogenetiği incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada pantoprazol ile MMF kullanımında MPA düzeyinin düştüğü fakat EC-MPS kullanı-

mında bu düşüşün gözlenmediği belirtilmiştir. Burada temel etkinin gastrik pH'nın artarak MMF emiliminin azalması olduğu düşünülmektedir. Pantoprazolun MMF üzerine olan bu etkisi ilacın etkin düzeyin altında kalmasına neden olabileceğinden, sonuç olarak tedavi başarısızlığı ve transplantta rejeksyon ihtimali olabileceği belirtilmiştir (13).

Schaier ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sistemik vaskülit nedeniyle MMF düzenli verilen hastalarda pantoprazolun etkisi incelenmiştir. Pantoprazol kullanan grupta kandaki MPA düzeyinde ve immünsüpresif aktivitede düşüş saptanmıştır (14). Bu çalışmada PPI'ların MMF ile birlikte kullanımı ile daha fazla hastalık relapsının olabileceği belirtilmiştir.

Kofler ve ark. tarafından kalp transplant hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada pantoprazolun MPA'nın serum maksimal dozunu düşürdüğü gözlenmiştir. Pantoprazolun bırakılmasıyla MPA düzeylerinde 1.9 kat kadar artış sağlanmıştır. Bu çalışmada da PPI kullanımıyla azalan MPA düzeyleri nedeniyle akut rejeksyonlar ve transplant vaskülopati gelişebileceği belirtilmiştir (15).

Renal transplantlı 1 yılını doldurmuş hastalarda lansoprazol ve rabeprazolun MMF üzerine etkisi incelenmiş ve lansoprazolun 30 mg kullanımla MMF kan düzeylerinin anlamlı şekilde düşüğü görülmüştür (12). Bu çalışmada lansoprazol ile MMF etkileşiminde anlamlı ilişki bulunurken rabeprazol 10 mg verilmesiyle hastalarda MPA kan düzeyleri arasında bir fark bulunamamıştır. Rabeprazolun daha yüksek dozlarda etkileşebilecegi unutulmamalıdır.

PPI'lar ve MMF arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Temel etki pH'nın artması ve MMF'nin çözünmesinin azalması olarak görülmektedir. EC-MPS pH değişimlerinden etkilenmiyor gözükmektedir. Klinik üzerine etkileri incelenmemiş olsa da mevcut çalışmalarla azalmış MMF düzeylerinin organ transplantasyonu hastalarında akut rejeksyon ve nakil başarısızlığına neden olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak, takrolimus ve mikofenolat mofetil ile PPI'lar arasında anlamlı bir ilişki görülmüştür. Yaygın olarak kullanılan PPI'ların verilen takrolimus ve MMF ile etkileşebilecegi unutulmamalıdır. Kullanılan PPI'nin getireceği maddi yükün yanında kan düzeyleri azalan MMF'nin doz artırımı nedeniyle oluşan maddi kayıpta eklenince verilen tedavilerin maliyeti artmaktadır. Tüm bunların göz önüne alınması ve PPI'ların kullanım endikasyonlarının iyi seçilmesi ve sürelerinin optimum düzeyde tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ, Drenth JP. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:405-13.
2. Laria A, Zoli A, Gremese E, Ferraccioli GF. Proton pump inhibitors in rheumatic diseases: clinical practice, drug interactions, bone fractures and risk of infections. *Reumatismo* 2011;63:5-10.
3. Hosohata K, Masuda S, Yonezawa A, et al. Absence of influence of concomitant administration of rabeprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in adult living-donor liver transplant patients: a case-control study. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:458-63.
4. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1196-201.
5. Hosohata K, Masuda S, Katsura T, et al. Impact of intestinal CYP2C19 genotypes on the interaction between tacrolimus and omeprazole, but not lansoprazole, in adult living-donor liver transplant patients. *Drug Metab Dispos* 2009;37:821-6.
6. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013;15:119-31.
7. Homma M, Itagaki F, Yuzawa K, et al. Effects of lansoprazole and rabeprazole on tacrolimus blood concentration: case of a renal transplant recipient with CYP2C19 gene mutation. *Transplantation* 2002;73:303-4.
8. Takahashi K, Motohashi H, Yonezawa A, et al. Lansoprazole-tacrolimus interaction in Japanese transplant recipient with CYP2C19 polymorphism. *Ann Pharmacother* 2004;8:791-4.
9. Miura M, Inoue K, Kagaya H, et al. Influence of rabeprazole and lansoprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in relation to CYP2C19, CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in renal transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos* 2007;28:167-75.
10. Miura M, Niioka T, Kagaya H, et al. Pharmacogenetic determinants for interindividual difference of tacrolimus pharmacokinetics 1 year after renal transplantation. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:208-16.
11. Maguire M, Franz T, Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2012;16:E217-20.
12. Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit* 2008;30:46-51.
13. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1196-201.
14. Schaier M, Scholl C, Scharpf D, et al. Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2061-7.
15. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients-a prospective case-controlled study. *Am J Transplant* 2009;9:1650-6.



Sarlatan Hekim (1652), Gerrit Dou (Rotterdam, Boijmans Van Beuningen Müzesi'nin izni ile kopyalanmıştır).