

Tacrolimus + Flucloxacilline

MFB 7344

Onderbouwend	Stof	Effect	Code								
Veenhof H. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76:1667-73. doi: 10.1007/s00228-020-02968-z. + aanvullende info uit Online Resource* IQR: interquartile range * Electronic supplementary material, ESM 1 https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02968-z#additional-information	tacrolimus + flucloxacilline	-retrospectieve cohort studie: ↓Cmin tacrolimus met 37.5% (IQR 26.4-49.7%) tijdens gebruik flucloxacilline (F): ↑Cmin met 33.7% (IQR 22.5-51.4%) na staken F <table> <tr> <th></th><th>vóór F</th><th>tijdens F</th><th>na F</th></tr> <tr> <td>Cmin tacro (µg/l/mg)</td><td>2.3</td><td>1.3</td><td>1.9</td></tr> </table> Regime: tacrolimus, flucloxacilline (i.v. n=5, oraal n=6); single-center retrospective cohort study, 11 transplantaatontvangers op tacrolimus, 6 kregen F oraal (1.5 – 4 g/dag) en 5 F i.v. 3.12-12 g/dag); 1 van deze 11 kreeg tevens everolimus (zie casus) -casus: kind (11) met lever- en niertransplantaat op tacrolimus en everolimus krijgt F oraal 2 g/dag. Dosisverhoging tacrolimus en everolimus met 1 mg/dag, toch ↓Cmin beide middelen: tacrolimus 2.9→2.3 µg/L en everolimus 5.3→1.5 µg/L herstel Cmin binnen 3 dagen na staken F Auteurs: flucloxacillin possibly has a CYP3A4 and/or P-gp-inducing effect. It is strongly recommended to closely monitor tacrolimus and everolimus trough levels during flucloxacillin treatment and up to 2 weeks after discontinuation of flucloxacillin.		vóór F	tijdens F	na F	Cmin tacro (µg/l/mg)	2.3	1.3	1.9	2A 1E
	vóór F	tijdens F	na F								
Cmin tacro (µg/l/mg)	2.3	1.3	1.9								
Gellatly RM. Journal of Pharmacy Practice and Research. 2019;49:466-70. https://doi.org/10.1002/jppr.1527 *prednisolon: 1 mg/kg/dag, afgebouwd over 2–3 weken post transplantatie tot 20 mg/dag	tacrolimus + flucloxacilline i.v.	4 cases of probable drug interactions in orthotopic heart transplant recipients: subtherapeutic immunosuppressant concentrations and grade 2R rejection (hartbipt). Allen krijgen tevens MMF en prednisolon*, en i.v. F 2 g 4dd voor methicillin-sensitive Staphylococcus aureus infectie; streefwaarde tacrolimus Cmin 10–15 µg/L. #1: man (63) op tacrolimus 1.5 mg 2dd en everolimus, start iv F op dag 25 posttransplantatie, had toen graad 0R rejectie: ↓Cmin tacro 8.3 → 1.1 µg/l op dag 12 F ↓Cmin evero 6.9 → <1.0 µg/l op dag 12 F dag 36 posttransplantatie: graad 2R rejectie. Ondanks behandeling en dosisverhoging bleef Cmin subtherapeutisch met aanhoudende graad 2R rejectie op dag 53; dag 58 posttransplantatie iv F gestaakt, 8 dagen later Cmin in therapeutische range. #2: man (54) op tacrolimus 2 mg 2dd, 14 dagen posttransplantatie start iv F, had toen graad 0R rejectie: ↓Cmin tacro 8 µg/l → 6.3 op dag 10 F ondanks dosisverhoging tacro; 7 dagen na start F graad 2R rejectie. 5 dagen na staken F steeg Cmin tacro naar 20.1 µg/l en graad 0R rejectie. #3: man (32) met steunhart krijgt oraal F, op dag 27 harttransplantatie en iv F, start tacrolimus 3 mg 2dd op dag 1 posttransplantatie:	1-2E								

		dag 3 Cmin tacro 3.2 µg/L, deze bleef subtherapeutisch ondanks dosisverhoging tacro (naar 22 mg/dag); graad 2R rejectie op dag 6; na staken iv F graad 1R rejectie; 14 dagen later streef Cmin bereikt. #4: man (55) op tacrolimus 4 mg 2dd, dag 19 post-transplantatie start iv F, had toen geen aanwijzingen voor rejectie: ↓Cmin tacro 15.9→4.3 µg/L op dag 4 F, deze bleef subtherapeutisch ondanks dosisverhoging naar 8 mg 2dd; graad 2R rejectie op dag 33; ondanks behandeling; graad 1R rejectie op dag 39 bij aanhoudend subtherapeutische Cmin; streef Cmin bereikt op dag 51; na staken iv F supratherapeutische Cmin, dosis tacro verlaagd; 7 dagen na staken iv F streef Cmin. Auteurs: a possible mechanism for the interaction is via pregnane X receptor activation.	
--	--	--	--

Overig	Stof	Effect
SPC Prograft	tacrolimus	flucloxacilline niet genoemd
spc Floxapen	flucloxacilline	tacrolimus of inductie niet genoemd
Huwyler J. Curr Drug Metab 2006;7:119-26. doi: 10.2174/138920006775541534.	flucloxacilline als inductor in vitro	clinical findings indicate that co-administration of F with cyclosporine may reduce the plasma concentrations of cyclosporine. We have explored in the present study if induction of CYP3A4 or P-gp may offer a mechanistic explanation of the observed effects. Incubation of human LS 180 colorectal adenocarcinoma cells with F led to a dose-dependent induction of MDR1 as well as of CYP3A4 mRNA, which was also confirmed in primary human hepatocytes. At high concentrations, F activated the human Pregnane-X-Receptor, PXR, a ligand-dependent transcription factor that is the target of many drugs that induce CYP3A4.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 21-10-21: Periode na Staken flucloxacilline 28 dagen (zoals bij alle inductie-interacties); flucloxacilline activeert de nucleaire pregnaan X receptor (PXR). Dit eiwit induceert de expressie van o.a. CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, UGT1A1-3, GST, SULT2A1, ABCB1 en ABCC2.

Werkgroep Interacties juni 2021: advies: vermijd flucloxacilline, als dat niet kan monitor tacrolimus.

Stockley: niets met tacrolimus.

PubMed: verder niets.

Reactie nefroloog: Veenhof en Gellatly wijzen wel dezelfde kant op en de mate waarin de spiegels worden beïnvloed is aanzienlijk (meer dan 30%). Behandelingen met flucloxacilline kunnen soms wel eens meer dan een maand duren en ik zou er wel voor zijn om hier Ja/Ja te kiezen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	21 oktober 2021