

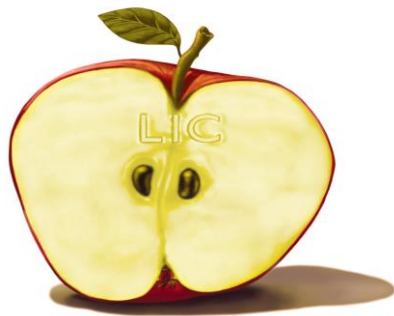
# Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

## Karolic

Karolic ger råd till sjukvårdspersonal inom öppen- och slutenvård då läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna som kommer in till Karolic tas emot av en läkare eller farmaceut. En litteratursökning görs i medicinska databaser och handböcker, varefter insamlat material värderas. Frågeställaren får sedan ett preliminär svar inom överenskommen tid. Frågorna diskuteras på klinikens diskussionsrund, och svar som bedöms relevanta för framtida utredningar läggs in i databasen Drugline, som är fritt tillgänglig via [www.drugline.se](http://www.drugline.se).

*Välkommen att kontakta oss!*



## Vad är känt om vaskulopati som biverkan av takrolimus?

Takrolimus är ett immunosuppressivt läkemedel som är en hämmare av kalcineurin och har föreslagits kunna orsaka vaskulär patologi genom ett flertal mekanismer [1, 4]. Förändrad balans mellan proinflammatoriska och antiinflammatoriska cytokiner, ökad sympatikus tonus och produktion av fria radikaler är mekanismer som lyfts fram. Kalcineurinhämmare har även visats vara potenta vasokonstriktorer genom att påverka nivåerna av vasodilatatorn kväveoxid och vasokonstriktorn endotelin [4].

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), en form av småkärlsmikroangiopati har associerats med behandling av takrolimus [5]. Kalcineurinhämmare som takrolimus har diskuterats vara en bakomliggande orsak till utvecklande av PRES då dess kraftfulla vasokonstriktorförmåga anses bidra till mikrovaskulär skada och dysreglering av cerebral vaskularitet [5]. Seponering av

kalcineurinhämmare leder vanligen till fullständig regress av symtom och av abnormaliteter påvisade genom MR.

Enligt tillverkaren är blödning, tromboemboliska och ischemiska händelser, perifera kärlproblem och hypotensiva kärlproblem som vanliga (1/100, <1/10) biverkningar [1]. Infarkt, djup ventrombos i arm eller ben och chock anges som mindre vanliga (1/1000, <1/100) biverkningar för takrolimus[1].

Vid sökning i WHO:S biverkningsdatabas Vigibase hittas totalt 35000 biverkningsrapporter för takrolimus varav 1700 rapporter som är klassificerade under vascular disorders [2]. Av dessa 1700 rapporter är 20 klassificerade under angiopathy, 20 under vasculitis, 3 under vasculitis necrotizing, 4 under arterial occlusive disease. Inga rapporter kunde hittas under vertebral artery occlusion [2]. Biverkningsrapporterna i Vigibase är inte alltid sambandsbedömda och därmed svårvärderade. I det svenska biverkningsregistret BiSi finns totalt 83 rapporter för takrolimus men inga

klassificerade under vascular disorders [3].

Vid litteratursökning hittas enstaka fallrapporter enligt nedan där vaskulpati rapporterats i samband med takrolimusbehandling.

Spontan koronar arteriell dissektion 5 månader efter levertransplantation finns beskrivet i en fallrapport hos en 55-årig kvinna som behandlats med takrolimus 5mg x2 och prednisolon 15 mg [4].

En 49-årig kvinna med short bowel syndrome genomgick kombinerad lever-, tarm- och pankreastransplantation, utvecklade patienten PRES 8 månader efter insatt takrolimusbehandling som gick i regress efter seponering [5]. En månad senare utvecklade patienten acute cellular rejection (ACR) och tacrolimus återinsattes i lägre dos i kombination med sirolimus varpå PRES recidiverade. Takrolimus seponerades och PRES gick i regress. Doseringen av sirolimus ökades och PRES recidiverade ca 1 månad efter samt gick i regress efter seponering.

Takrolimusbehandling har associerats med cerebral infarkt efter allogen stamcellstransplantation [6]. Det rapporteras om ett fall med reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), ett tillstånd med förträngning av cerebrala artärer och utvecklande av PRES, vilket resulterat i cerebral infarkt efter takrolimusbehandling. En 49-årig kvinna med kronisk myeloisk leukemi insattes på takrolimus en dag innan allogen stamcellstransplantation och drabbades 28 dagar senare av paralytisk av vänster nedre extremitet varpå takrolimus seponerades och symtomen förbättrades. Exakt tidssamband finns ej angivet. MRI samma dag visade en lesion i den posteriora loben förenligt med fynd som vid PRES. Magnetic resonance angiography (MRA) visade även vasokonstriktion i cerebrala basilaris artärer med segmentella multifokala förträngningar. Uppföljande MRI och MRA ca 40 dagar senare visade att både lesionen posterior och vasospasmen gått i regress. En ny lesion i högra parietalloben identifierades dock och bedömdes som en subakut cerebral infarkt. Enligt

artikel författarna resulterade patientens RCVS i cerebral infarkt pga uttalad vasospasm i cerebrala artärer sannolikt pga. takrolimus.

**Sammanfattningsvis** har vaskulopati associerats med behandling av takrolimus. Tänkbara mekanismer är förändrad balans mellan cytokiner och vasokonstriktion. Vi hittar enstaka fallrapporter där posterior reversible encephalopathy syndrome, cerebral infarkt och koronar arteriell dissektion finns beskrivet vid takrolimusbehandling (*drugline 24714*).

---

*Nyheter från läkemedelsinformationscentralen är ett nyhetsbrev som utges kvartalsvis av Karolic, Klinisk farmakologi.*

*Vill du ha referenser till publicerat material se [www.drugline.se](http://www.drugline.se) eller kontakta oss.*

*Du kan närsomhelst välja att avregistrera dig från nyhetsbrevet genom att maila till oss.*