



Samenvatting proefschrift D.J.A.R. Moes

“Optimizing Immunosuppression with mTOR inhibitors in renal transplant recipients”

**Promotie: 18 november 2014
Universiteit Leiden**

Promotor:
Prof. dr. H-J. Guchelaar
Prof. dr. J.W. de Fijter

Momenteel is niertransplantatie de aangewezen behandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen. Ondanks de lage incidentie van acute resectie en succesvolle resectie behandeling in het eerste jaar na niertransplantatie laten de lange termijn uitkomsten na niertransplantatie nog te wensen over. Een van de factoren die overleving beïnvloed is optimale immunosuppressieve behandeling. Het onderzoek dat in dit proefschrift gepresenteerd wordt is gericht op het optimaliseren van immunosuppressieve therapie bij niertransplantatiepatiënten en in het bijzonder de immunosuppressieve therapie met de mTOR-remmer everolimus. Dit is gedaan door het identificeren van farmacologische en farmacogenetische factoren die de farmacokinetiek en dynamiek beïnvloeden, zoals bijwerkingen en prognose van de patiënt. De mTOR-remmers zijn een relatief nieuwe therapeutische groep in het veld van niertransplantatie en hebben in recente studies hun effectiviteit aangetoond. Het belangrijkste voordeel ten opzichte van de calcineurine remmers ciclosporine en tacrolimus is het relatieve gebrek aan nefrotoxiciteit. In Hoofdstuk 2 wordt in een systematische review de kennis van de klinische farmacokinetiek en dynamiek van de mTORremmers bij niertransplantatie aan het begin van dit promotie project beschreven. De smalle therapeutische breedte van de mTOR-remmers, in combinatie met een hoge variabiliteit in farmacokinetiek, maakt therapeutische geneesmiddel monitoring (TDM) van essentieel belang voor het individualiseren van de dosering en daarmee het voorkomen van toxiciteit of resectie. Om deze reden is het zeer belangrijk om een betrouwbare en nauwkeurige bioanalytische bepalingsmethode te gebruiken. In Hoofdstuk 3 zijn de verschillen tussen de meest gebruikte analytische bepalingsmethodes voor het meten van everolimus concentratie in volbloed en het effect daarvan op het dosering advies onderzocht. De resultaten toonden aan dat de analysemethoden Fluorescent Polymerization Immuno Assay (FPIA) en Liquid Chromatography tandem Mass Spectrometry (LCMS/ MS) niet één op één uitwissel-



baar waren en dat bepaling van everolimus bloedconcentraties met behulp FPIA resulteert in systematisch hogere (23% gemiddeld) everolimus concentraties in vergelijking met LC-MS/MS. Het gebruik van FPIA als analysemethode kan bovendien leiden tot klinisch relevante verschillen in het everolimus dosering advies en introduceert tevens hogere intrapatiënt variabiliteit. Om deze redenen is LC-MS/MS een geschiktere methode dan de FPIA methode voor de controle van everolimus therapie bij niertransplantatie patiënten. TDM van everolimus wordt uitgevoerd op basis van ofwel dalspiegels of monitoring van de zogenaamde oppervlakte onder concentratie tijd curve (AUC). Farmacogenetica kan een waardevolle aanvulling zijn op TDM om de gewenste geneesmiddelblootstelling zo snel mogelijk te realiseren door de initiële dosering te individualiseren. Vooral geneesmiddelen met een lange halfwaardetijd zoals everolimus lopen het risico om op te hoge of te lage blootstelling uit te komen omdat het bereiken van de stabiele doelconcentratie meer tijd kost. Polymorfismen in genen die coderen voor metaboliserende enzymen kunnen daarom nuttig zijn voor het optimaliseren van immunosuppressieve therapie. In Hoofdstuk 4 wordt een populatie farmacokinetisch model van everolimus in een immunosuppressief regime zonder calcineurine-remmer ontwikkeld en worden potentieel voorspellende factoren voor de farmacokinetiek zoals farmacogenetica verkend. De farmacokinetiek van everolimus werd niet significant beïnvloed door genetische polymorfismen in coderende genen voor de enzymen CYP3A5, CYP2C8, PXR of de geneesmiddel transporter ABCB1 (ook bekend als P-glycoproteïne). Deze polymorfismen kunnen daarom niet worden gebruikt voor de individualisering van de initiële everolimus dosis. Ten slotte is een zogenaamd limited sampling model ontwikkeld dat artsen in staat stelt om de everolimus blootstelling met zo weinig mogelijk ongemak voor de patiënt toch nauwkeurig te voorspellen. Door de dalspiegel en een spiegel 2 uur na de gift te gebruiken in het ontwikkelde limited sampling model wordt een klinische relevante verbetering van de voorspellende prestaties ten opzichte van de dalspiegel monitoring behaald. Ondanks de bewezen werkzaamheid en nauwkeurige monitoring van de therapie is everolimus ook geassocieerd met een aantal ernstige bijwerkingen en een relatief hoog aantal patiënten dat stopt met de therapie. In Hoofdstuk 5 worden potentiële risicofactoren zoals demografische factoren, onderliggende ziekte, transplantatie gerelateerde factoren, nierfunctie en gemiddelde everolimus blootstelling voor de meest ernstige bijwerking van mTOR-remmers, niet-infectieuze interstitiële pneumonitis, geëvalueerd in een case-control studie. Er werden geen risicofactoren geïdentificeerd in deze analyse. In een meer geavanceerde time-to-event analyse (Hoofdstuk 6), werden risicofactoren voor het staken van de therapie en de bijwerkingen; niet-infectieuze interstitiële pneumonie, infectie en diabetes mellitus onderzocht in een groep niertransplantatiepatiënten die werden behandeld met een immunosuppressief regime van everolimus en pred-nisolon. Risicofactoren voor het moeten staken van de everolimus therapie waren een te hoge everolimus blootstelling en hoge leeftijd. De initiële dosis van 3 mg tweemaal daags is vermoedelijk te hoog gezien de hoge initiële blootstelling, de hoge frequentie van het staken van de therapie en lage incidentie van acute resectie. Als risicofactoren voor de gevaarlijke bijwerking niet-infectieuze interstitiële pneumonitis werd te hoge everolimus blootstelling en het PXR (NR1 | 2) (-24113G> A): AA genotype gevonden. Voor het



optreden van een infectie en het ontstaan van Diabetes Mellitus werden geen significante risicofactoren gevonden. Een lagere initiële dosering en het voorkomen van een te hoge everolimus blootstelling door strikte TDM zal de frequentie van het staken van de therapie en de incidentie van interstitiële pneumonitis waarschijnlijk verlagen. Farmacogenetica wordt momenteel slechts in beperkte mate toegepast in de klinische praktijk bij niertransplantatiepatiënten. In Hoofdstuk 7 zijn de meest veelbelovende polymorfismen (CYP3A5*3 en CYP3A4*22) die gebruikt zouden kunnen worden bij niertransplantatie onderzocht op hun invloed op de farmacokinetiek ciclosporine, everolimus en tacrolimus. De resultaten toonden aan dat CYP3A4*22 geen klinisch relevante invloed heeft op de farmacokinetiek van ciclosporine, everolimus of tacrolimus. Verder bevestigde deze studie dat CYP3A5*3 alleen voor tacrolimus geschikt is als voorspellende marker voor blootstelling. Intensieve TDM blijft echter essentieel vanwege de relatief grote variabiliteit tussen patiënten met hetzelfde genotype. Het CYP3A4 en CYP3A5 gecombineerd genotype leidt niet tot een relevante verbetering van het voorspellend vermogen in vergelijking met het voorspellend vermogen van de individuele polymorfismen. Het nieuw ontdekte CYP3A4*22 of CYP3A gecombineerd genotype zijn daarom niet geschikt om te worden gebruikt voor de aanpassing van de initiële dosering van ciclosporine, tacrolimus of everolimus. Daarnaast worden in Hoofdstuk 8 de bevindingen van de analyse naar het effect van peroxide reductase (POR) en CYP3A5-polymorfismen en hun combinatie op de farmacokinetiek van everolimus gerapporteerd. In tegenstelling tot wat werd gevonden voor tacrolimus, maar in overeenstemming met de bevindingen voor sirolimus blijkt het POR*28 polymorfisme of de combinatie met het CYP3A5 polymorfisme niet een significante en klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van everolimus hebben. Ondanks de lage incidentie van acute resectie in het eerste jaar na transplantatie die zijn behaald met de huidige immunosuppressieve therapie, is de langetermijn uitkomst niet op vergelijkbare wijze verbeterd. Acute resectie is al eerder geïdentificeerd als een risicofactor voor subklinische resectie (SCR). SCR is histologisch gedefinieerde acute resectie en is als zodanig geassocieerd met opeenvolgende interstitiële fibrose en tubulaire atrofie. Dit leidt vervolgens tot progressieve verslechtering van de nierfunctie en een slechtere transplantaat-overleving. In Hoofdstuk 9 zijn risicofactoren geïdentificeerd voor het vertraagd op gang komen van het transplantaat (delayed graft function (DGF)), acute resectie (AR) en SCR bij patiënten die werden behandeld met een immunosuppressief regime met als basis ciclosporine. Farmacologische factoren zoals ciclosporine blootstelling en genetische variabiliteit in de genen die coderen voor relevante farmacokinetische en farmacodynamische eiwitten bleken niet gerelateerd te zijn aan het risico op DGF, AR of SCR. Het ontvangen van een nier van een overleden donor was de dominante risicofactor voor DGF. DGF was vervolgens de primaire risicofactor voor het optreden van AR. Voor SCR bleken de belangrijkste risicofactoren een eerdere doorgemaakt acute resectie-episode en het ontvangen van donor nier van een overleden donor te zijn. Tenslotte werd een significante relatie gevonden tussen de resectiebehandeling met Anti-Thymocyten Globuline (ATG) en een daaropvolgende lagere prevalentie van SCR. Tot slot worden (Hoofdstuk 10) de resultaten van al het uitgevoerde onderzoek bediscussieerd en vervolgens toekomstperspectieven voor het optimaliseren van



immunosuppressieve therapie geschetst. mTOR-remmers vormen een veelbelovende nieuwe groep van immunosuppressieve geneesmiddelen voor onderhoud immunosuppressie op het gebied van niertransplantatie. Ze bieden waarschijnlijk antivirale en nierfunctie sparende voordelen, zonder een verhoging van het risico op acute resectie. Ondanks deze voordelen en intensieve monitoring van de therapie, zijn mTOR-remmers ook bekend om het hoge aantal patiënten wat deze middelen slecht verdraagt en een aantal ernstige bijwerkingen. Zelfs met alle huidige opties van immunosuppressie is de lange termijn uitkomst bij niertransplantatiepatiënten is nog steeds matig. Immunosuppressiva dient derhalve verder geoptimaliseerd te worden door middel van het vinden van de juiste hoeveelheid immuunsuppressie op het juiste moment. Het vinden van nieuwe biomarkers waarmee (subklinische) resectie en toxiciteit vroeg gedetecteerd kan worden zijn daarvoor essentieel. Farmacometrie is de ideale wetenschap voor het bereiken van dit doel. Samenwerkingsverbanden van specialisten in de farmacometrie en nefrologen moeten worden gevormd om een optimaal gebruik van de beschikbare klinische onderzoeksgegevens om uiteindelijk de lange termijn uitkomsten van niertransplantatiepatiënten te kunnen verbeteren.