



Samenvatting proefschrift Dennis A. Hesselink

'Optimization of calcineurin inhibitor treatment after solid organ transplantation'

**Promotie 19 september 2007
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor: Prof. dr. W. Weimar

Copromotor: Dr. T. van Gelder

De calcineurineremmers ciclosporine en tacrolimus vormen de hoeksteen van de immunosuppressieve behandeling na orgaantransplantatie. Deze immunosuppressiva zijn echter verre van ideale geneesmiddelen aangezien zij toxisch zijn en o.a. nierinsufficiëntie, hypertensie, en diabetes mellitus kunnen veroorzaken. Deze bijwerkingen hebben een ongunstige invloed op de overleving van het getransplanteerde orgaan en de patiënt, en verminderen de kwaliteit van leven. Daarnaast is de farmacokinetiek van calcineurineremmers zeer variabel. Dit maakt het klinische gebruik van deze geneesmiddelen moeilijk aangezien éénzelfde dosis bij de ene patiënt kan resulteren in het gewenste effect maar bij een ander kan leiden tot het optreden van bijwerkingen. Het doel van het promotieonderzoek was om mogelijkheden te onderzoeken om de behandeling met calcineurineremmers te verbeteren.

Als eerste werd het doseren van ciclosporine op geleide van bloedspiegels onderzocht. Traditioneel wordt hiervoor de dalspiegel (C_0) gebruikt. Recentelijk is echter gepropageerd om de ciclosporine dosering te baseren op meer geavanceerde metingen van de blootstelling aan dit geneesmiddel, zoals de ciclosporine concentratie 2 uur na inname (C_2) of de "area under the curve" (AUC) van de ciclosporine concentratie uitgezet tegen de tijd gedurende de eerste 4 uur na inname (AUC_{0-4}). Om meer inzicht te krijgen in deze nieuwe doseringsstrategieën werden de ciclosporine C_2 en AUC_{0-4} gemeten in een groep stabiele lever-, hart- en niertransplantatiepatiënten en werd de relatie tussen de ciclosporine blootstelling en het optreden van bijwerkingen onderzocht. Vervolgens werd bij levertransplantatiepatiënten bij wie een "te hoge" C_2 werd gemeten, de dosis gereduceerd. De blootstelling aan ciclosporine bleek niet verschillend te zijn tussen patiënten met en patiënten zonder ciclosporine-gerelateerde bijwerkingen. Bij 38% van de levertransplantaatontvangers werd een "te hoge" blootstelling aan ciclosporine vastgesteld. Echter, een ciclosporine dosisreductie met



als doel het realiseren van de aanbevolen C_2 spiegels resulteerde niet in een verbetering van de nierfunctie, het lipidenspectrum, of de bloeddruk. Eén patiënt kreeg een afstoting en bij 3 andere patiënten keerde de oorspronkelijke ziekte terug in het transplantaat. Deze resultaten tonen aan dat het doseren van ciclosporine op geleide van de C_2 of AUC_{0-4} bij stabiele patiënten geen voordeel biedt boven het doseren op geleide van de C_0 , welke minder belastend is voor een patiënt en minder logistieke problemen met zich meebrengt.

Vervolgens werden farmacokinetische interacties tussen calcineurineremmers en de immunosuppressieve geneesmiddelen prednison en mycofenolaat mofetil (MMF) onderzocht. Niertransplantatiepatiënten die gelijktijdig tacrolimus en prednison gebruikten, bleken een hogere dosis tacrolimus nodig hebben om de gewenste blootstelling aan dit geneesmiddel te krijgen. Deze interactie lijkt klinisch relevant aangezien het afbouwen van de prednison dosering (hetgeen gemeengoed is in veel transplantatiecentra) tot een verhoogde blootstelling aan tacrolimus kan leiden, mogelijk resulterend in toxiciteit. Andersom kan de behandeling van een acute afstoting met een hoge dosis prednison resulteren in een verlaagde tacrolimus expositie. Nauwkeurige controle van de tacrolimus concentraties lijkt derhalve geïndiceerd wanneer de dosering prednison wordt veranderd. Daarnaast blijkt dat gelijktijdig gebruik van ciclosporine en MMF leidt tot een verlaging van de mycofenolzuur concentratie (de actieve metaboliet van MMF), terwijl tacrolimus geen belangrijk effect op de mycofenolzuur concentratie heeft. De MMF dosis van patiënten die gelijktijdig met ciclosporine worden behandeld dient derhalve hoger te zijn dan die van patiënten die tacrolimus gebruiken. In een dierexperiment werd daarna aangetoond dat de interactie tussen ciclosporine en mycofenolzuur wordt veroorzaakt door een ciclosporine-gemedieerde inhibitie van het "multidrug resistance-associated protein 2" waardoor de biliaire excretie van mycofenolzuur-glucuronide (de inactieve mycofenolzuur metaboliet) wordt geremd.

Als laatste werd de farmacogenetica van calcineurineremmers bestudeerd. De farmacokinetiek van deze geneesmiddelen is sterk variabel en deze verschillen zijn toegeschreven aan interindividuele variatie in de expressie van de drug transporter P-glycoproteïne en de cytochroom P450 (CYP) isoenzymen CYP3A4 en CYP3A5 die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van calcineurineremmers. Wij onderzochten de rol van verscheidene genetische variaties (polymorfismen) in de genen die coderen voor CYP3A4, CYP3A5 en P-glycoproteïne in de farmacokinetiek van calcineurineremmers. Onze belangrijkste conclusie is dat personen die het CYP3A5 gen tot expressie brengen ongeveer tweemaal zoveel tacrolimus nodig hebben om hun streefspiegels te bereiken. Deze patiënten hebben in theorie een grotere kans op onderimmunosuppressie en daarmee een hoger risico op het krijgen van een acute afstoting. Genetische screening van (toekomstige) transplantaatontvangers zou patiënten die CYP3A5 tot expressie brengen kunnen identificeren en op voorhand aanleiding kunnen geven tot een aanpassing van de tacrolimus dosis. Met een dergelijke strategie zouden de tacrolimus streefspiegels sneller kunnen worden bereikt. Genetische polymorfismen in CYP3A4, CYP3A5, en MDR-1 bleken geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van ciclosporine te hebben. Derhalve is het genotyperen van transplantaatontvangers op CYP3A en MDR-1 niet behulpzaam bij het vaststellen van de (start)dosis ciclosporine.