



## **Samenvatting proefschrift Rogier Press**

“Individualized dosing of calcineurin inhibitors in renal transplantation”

**Promotie: 13 april 2011  
Universiteit Leiden**

**Promotores:**

Prof.dr. Henk-Jan Guchelaar  
Prof.dr. J.W. de Fijter  
Prof.dr. M. Danhof

**Co-promotor:**

Dr. B.A. Ploeger

### **Inleiding**

Afweeronderdrukkende geneesmiddelen (immuunsuppressiva) zijn nodig om een afweerreactie tegen een getransplanteerde nier zodanig te onderdrukken, dat de normale afweer tegen virussen, bacteriën en schimmels zo veel mogelijk in tact blijft. Daarnaast mogen de geneesmiddelen geen of zo min mogelijk schade aan het nieuwe orgaan toebrengen. Deze balans luistert heel nauw en dient zoveel mogelijk op een individu afgestemd te worden. Ieder mens is namelijk uniek en iedere transplantatie ook. Dit betekent dat het risico van een patiënt op afstoting van het orgaan door vele factoren wordt gekenmerkt. Allereerst is het type donatie van belang. Een orgaan van een overleden donor heeft bijvoorbeeld vaak al enige schade opgelopen doordat het een lange tijd (tot 24 uur) buiten het lichaam, op ijs, zonder zuurstof heeft doorgebracht. Verder dienen de immuunsytemen van donor en ontvanger zoveel mogelijk in overeenstemming te zijn. Dit wordt vastgesteld door overeenkomst in het zogenaamde humane leukocyt antigeen systeem (HLA-matching). Daarnaast zijn er nog vele factoren die het risico op schade aan de nier of afstoting bepalen.

Afweeronderdrukking geschiedt doorgaans met een cocktail van middelen. In vele behandelcentra wordt een combinatie van 4 middelen gebruikt. Het doel is meerdere middelen in een relatief lage dosering te geven om de schadelijkheid van ieder middel afzonderlijk te beperken, maar wel een optimale afweeronderdrukking te bewerkstelligen. Allereerst wordt er rondom de transplantatie zogenaamde inductietherapie gegeven waarbij snelle en effectieve afweeronderdrukking wordt bereikt. Daartoe worden blokkers ingezet die de signalen van boodschapperstoffen (cytokines) aan afweercellen tegenhouden. Ook worden hoge doseringen van steroïden gebruikt, veelal prednisolon. In de fase kort na transplantatie voor zolang als nodig, wordt er onderhoudstherapie met afweeronderdrukkende medicatie gegeven.



Doorgaans wordt ook hier prednisolon gegeven in lage doseringen, daarnaast een remmer van de deling van afweercellen, mycofenolzuur. Als hoeksteen van de behandeling worden zogenaamde calcineurineremmers gebruikt. Net als steroïden zorgen deze middelen voor een uitgebreide afweeeronderdrukking.

Er zijn twee calcineurineremmers, ciclosporine A en tacrolimus. Dit zijn middelen met een erg nauwe marge tussen werkzaamheid en schadelijkheid. Indien er te laag gedoseerd wordt is er een groot risico op afstoting van de net getransplanteerde nier. Echter, in het geval van een te hoge dosering zijn deze middelen erg schadelijk, waarbij met name schade aan de getransplanteerde nier complicerend is. Ook vertonen zowel ciclosporine A als tacrolimus grote verschillen in blootstelling en daarmee werkzaamheid bij patiënten, bij eenzelfde dosering. Indien de concentratie in het lichaam wordt gemeten van een geneesmiddel gebeurt dit meestal in het makkelijk te meten bloed. Dit is een reflectie van de blootstelling aan een middel. De calcineurineremmers worden dermate verschillend opgenomen door de darm en verschillend afgebroken door de lever van een persoon, dat iemand die tweemaal daags 1 mg tacrolimus slikt dezelfde blootstelling (concentratie in bloed) in het lichaam kan hebben als bijvoorbeeld iemand die tweemaal daags 15 mg slikt.

Het routinematig meten van de concentratie van deze geneesmiddelen in bloed en het aanpassen van de dosering op basis van streefconcentratie is standaard zorg in de klinische praktijk van de transplantatie-nefroloog en ziekenhuisapotheker. Echter, het kan enige tijd duren voordat een patiënt de streefconcentratie bereikt. Het zou daarom een toegevoegde waarde hebben om te kunnen voorspellen waardoor patiënten verschillende doseringen nodig hebben. Het eerste deel van het onderzoek is er daarom op gericht om te identificeren welke genetische en omgevings factoren dit bepalen.

Het tweede deel slaat een andere weg in. Ondanks goede blootstelling ofwel geneesmiddelconcentratie in het lichaam is het voor een groep patiënten nog steeds zo dat er afstotingsreacties optreden of dat er schadelijke bijwerkingen van ciclosporine en tacrolimus zijn. Dit suggereert dat patiënten kunnen verschillen in gevoeligheid voor deze middelen, ofwel een verschil in potentie of effectiviteit van het middel tussen personen. Het zou daarom nuttig zijn om een andere 'marker' dan geneesmiddelconcentratie te kunnen meten in bloed, die dit verschil in gevoeligheid weergeeft. Dit kan bijvoorbeeld het aangrijpingspunt van ciclosporine en tacrolimus zijn, het eiwit calcineurine.

### **Dit proefschrift**

Het inleidende tweede hoofdstuk geeft een beschrijving van de oorzaken van variabiliteit in de blootstelling aan de calcineurineremmers. De nadruk ligt op genetische factoren die (mogelijk) een rol spelen bij de opname en verwerking van ciclosporine en tacrolimus door het menselijk lichaam. Tevens wordt een overzicht gegeven van te onderzoeken genen die een rol spelen bij het aangrijpingspunt van deze middelen in het lichaam. Door verschillen in erfelijk materiaal tussen nier-



ontvangers of hun bijbehorende donoren kan het zo zijn dat een persoon minder gevoelig of juist extreem gevoelig is voor een bepaald geneesmiddel.

De hoofdstukken 3 en 4 richten zich, voor respectievelijk tacrolimus en ciclosporine A, op het vinden van factoren die een rol spelen bij verschillen tussen personen in de mate van opname in de darm en de afbraak door de lever. Deze factoren zouden voorspellend kunnen zijn voor de startdosering van deze middelen ten tijde van de transplantatie. Uit deze hoofdstukken valt te concluderen dat ciclosporine op basis van lichaamsgewicht gedoseerd kan worden, rekening houdend met het feit dat mogelijk prednisolon de leverafbraak verhoogd en daarmee een hogere dosering vereist. Daar staat tegenover dat de tacrolimus dosering beter niet op lichaamsgewicht kan geschieden om snel de juiste blootstelling in bloed te bereiken. CYP3A5\*1, een genetische marker die geassocieerd is met verhoogde afbraak van tacrolimus is wel voorspellend voor de startdosering. Nierontvangers met minimaal 1 allel van CYP3A5\*1 (een van beide DNA strengen) dienen een 50% hogere tacrolimus dosering te krijgen. Ook hier speelt prednisolon een rol.

Vervolgens wordt een oproep gedaan voor een verbeterde en meer geraffineerde manier van therapiebegeleiding bij gebruik van calcineurineremmers. Er moet gedacht worden aan verbeterde meetmethoden en strategieën en metingen dicht bij de plek waar de middelen werken (Hoofdstuk 5).

In de laatste twee hoofdstukken wordt onderzocht of de gevoeligheid voor ciclosporine A verschilt tussen patiënten. Dit wordt gedaan door de remming van het aangrijpingspunt van ciclosporine A te meten, het eiwit calcineurine (Hoofdstuk 6). Na bestudering van 98 niertransplantaat ontvangers gedurende 6 maanden blijkt dit (nog) geen bruikbare aanpak. Deze zogenaamde biomarker fluctueert teveel binnen personen, maar juist te weinig tussen personen. Dit vormt vooralsnog een belemmering om de dosering per individu op basis van deze marker af te stemmen. Het laatste hoofdstuk (Hoofdstuk 7) beschrijft de resultaten van een analyse van 361 transplantatie patiënten op quadrupel therapie, waaronder ciclosporine A, naar farmacologische voorspellers van subklinische acute rejectie. Subklinische acute rejectie is gedefinieerd als tekenen van rejectie in een routine nierbiopt zonder de aanwezigheid van klinische verschijnselen. De subklinische acute rejectie kwam voor in 18% van de patiënten en werd vastgesteld in een routine biopt genomen 6 maanden na transplantatie. Factoren die onderzocht werden zijn genetische variatie in de transplantaat ontvanger voor genen coderend voor calcineurine alpha en beta, het aangrijpingspunt van ciclosporine, cytochroom P450 3A5 (metabolisme) en P-glycoproteïne. Ook zijn een serie van niet genetische factoren onderzocht. Farmacologische factoren (blootstelling en farmacogenetica) waren niet gerelateerd aan subklinische rejectie in deze AUC gecontroleerde populatie. Transplantatie factoren waren wel gerelateerd aan subklinische rejectie, waarbij een eerder doorgemaakte acute rejectie na een transplantatie met een orgaan van een overleden donor, een subklinische rejectie incidentie had van 52% op 6 maanden na niertransplantatie. Daartegenover staat een incidentie van 11% voor patiënten die een

*De publicatie van dit proefschrift werd in 2011 gesponsord met een bijdrage van de Nederlandse Transplantatie Vereniging.*



nier kregen van levende donoren en geen rejectie hebben doorgemaakt (Hoofdstuk 7).

