



## **Samenvatting proefschrift T.C. Zwart**

“Clinical pharmacometrics to optimize immunosuppressive therapy in kidney transplantation”

**Promotie: 29 september 2022  
Universiteit Leiden**

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

**Copromotor:**  
Dr. D.J.A.R. Moes

Niertransplantatie biedt een unieke behandeloptie voor patiënten met eindstadium nierfalen. Hoewel er in dit veld over de afgelopen decennia een steeds lagere prevalentie van acute rejectie is bewerkstelligd, is de vooruitgang op het gebied van chronische rejectie en de daaraan gerelateerde lange termijn transplantaatoverleving nog altijd beperkt. Eén van de uitdagingen voor het bevorderen van de klinische uitkomsten na niertransplantatie is het bereiken van optimaal gebalanceerde immunosuppressie bij elke individuele patiënt. Dit wordt echter bemoeilijkt door de complexe farmacokinetiek van de orale immunosuppressiva, welke sterk varieert tussen patiënten en binnen patiënten over tijd. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is gericht op het optimaliseren van de immunosuppressieve therapie bij niertransplantatiepatiënten. Dit werd gedaan met behulp van farmacometrische modellen, welke de farmacokinetiek van een geneesmiddel in een populatie op mathematische wijze beschrijven, en klinisch kunnen worden ingezet voor het voorspellen van de individuele dosisbehoefte op basis van patiëntkarakteristieken en eventuele verzamelde farmacokinetische observaties.

In Hoofdstuk 2 werd een literatuur review uitgevoerd met betrekking tot de beschikbare farmacokinetische modellen voor de immunosuppressiva bij niertransplantatie. Het review biedt een uitgangspunt voor toekomstige farmacometrische studies in de niertransplantatiesetting, waarbij modelharmonisatie, exploratie van nieuwe biomarkers, en het realiseren van ondersteunende technische platforms belangrijke aandachtspunten zijn om de inzetbaarheid en klinische meerwaarde van farmacokinetische populatiemodellen in de routine patiëntenzorg verder te brengen.

In Hoofdstuk 3 werd beschreven dat er geen farmacokinetische onderbouwing beschikbaar is voor de huidige vaste doseerstrategie van alemtuzumab bij niertransplantatiepatiënten. Tegelijkertijd wordt in de kliniek aanzienlijke variatie in lymfocytenherstel gezien na alemtuzumab inductietherapie in deze patiëntenpopulatie. In Hoofdstuk 3 werd daarom een farmacokinetisch populatiemodel ontwikkeld voor alemtuzumab, op basis van 362 farmacokinetische observaties bij 61 niertransplan-



tatiepatiënten. We lieten zien dat alemtuzumab substantiële farmacokinetische variatie laat zien in niertransplantatiepatiënten en dat dit potentieel kan worden verminderd met een op lichaamsomvang gebaseerde doseerstrategie. Dit geeft aanleiding tot vervolgonderzoek naar de potentiële klinische meerwaarde van een dergelijke gepersonaliseerde doseerstrategie voor alemtuzumab in de niertransplantatiesetting.

Hoewel in Hoofdstuk 2 werd beschreven dat er verscheidene farmacometrische modellen zijn ontwikkeld voor de immunosuppressiva bij niertransplantatie, kan de noodzaak tot uitgebreide modelvalidatie een dusdanige barrière vormen dat klinische toepassing uiteindelijk uit blijft. In Hoofdstuk 4 werd zodoende een eerder gepubliceerd model voor everolimus gevalideerd in een extern cohort van 173 niertransplantatiepatiënten. Het betrof een semi-mechanistisch farmacokinetisch populatiemodel, waarin prednisolon co-therapie, vetvrij lichaamsgewicht, en hematocriet werden gebruikt om de farmacokinetiek van everolimus te beschrijven. Het model bood tevens opties voor het berekenen van hematocriet-gecorrigeerde volbloedconcentraties, welke mogelijk beter samenhangen met klinische uitkomsten dan standaard everolimus volbloedconcentraties. Onze resultaten lieten zien dat dit model geschikt is voor klinische toepassing, en dat geneesmiddelmonitoring op basis van hematocriet-gecorrigeerde volbloedconcentraties potentie biedt voor een verdere optimalisatie van everolimustherapie in niertransplantatiepatiënten.

Naast monitoring van de immunosuppressiva blootstelling is opvolging van de transplantaatfunctie belangrijk in de behandeling van niertransplantatiepatiënten. Dit betreft onder andere monitoring van de *estimated glomerular filtration rate* (eGFR), welke wordt berekend op basis van het serum creatinine. Serum creatinine en de eGFR laten echter een matige overeenstemming zien met *measured glomerular filtration rate* (mGFR) technieken, welke uit gaan van de klaring van exogene filtratiemarkers en de meest betrouwbare inschatting geven van de nierfunctie. De toepassing van deze mGFR technieken wordt echter beperkt door de noodzaak voor uitgebreide bemonstering tot wel 8 uur na intraveneuze toediening. In Hoofdstuk 5 werd een farmacometrische tool ontwikkeld voor het schatten van de plasmaklaring van de exogene filtratiemarker iohexol in niertransplantatiepatiënten en niertransplantatiedonoren, met als doel het bepalen van de iohexol mGFR te vergemakkelijken. Hiertoe werd eerst een farmacokinetisch populatiemodel voor iohexol ontwikkeld en gevalideerd. Vervolgens lieten we zien dat het model met 3-4 bloedafnames in de eerste 4 uur na toediening de beste mGFR predictie laat zien. Onze farmacometrische tool kan worden toegepast om de klinische toepasbaarheid van iohexol mGFR bepaling te vergemakkelijken. Dit biedt opties tot meer informatieve monitoring van de transplantaatfunctie in niertransplantatie ontvangers, en laagdrempeligere bepaling van de mGFR bij nierdonoren en in de onderzoeksetting.

Verder kan de intensieve monitoring in de niertransplantatiesetting een behoorlijke impact hebben op patiënten in de vorm van tijd, reiskosten, en productiviteitsverlies. Tegelijkertijd is er een voortdurende vraag naar steeds intensievere monitoring en meer informatieve biomarkers. Dit resulteert in een lastige afweging tussen de mate van invasiviteit en informativiteit van monitoring. Zodoende werd Hoofdstuk 6 gericht



op het mogelijk maken van hoog-informatieve monitoring met beperkt patiënt-ongemak, door middel van tacrolimus en mycofenolzuur AUC monitoring op afstand. Hiertoe werd een meetmethode ontwikkeld voor de simultane bepaling van tacrolimus, mycofenolzuur, everolimus, sirolimus, en ciclosporine in *dried blood spot* (DBS) monsters. Vervolgens werd de meetmethode klinisch gevalideerd voor tacrolimus en mycofenolzuur, middels een directe vergelijking van gepaarde capillaire DBS monsters en conventionele veneuze EDTA referentiemonsters bij 65 niertransplantatiepatiënten. Onze resultaten lieten zien dat de ontwikkelde DBS methode voor AUC geneesmiddelmonitoring vergelijkbaar is met de EDTA referentiemethode en kan worden toegepast in de klinische praktijk.

In Hoofdstuk 7 werd de meetmethode uit Hoofdstuk 6 verder uitgebreid met iohexol en creatinine, waarmee beoogd werd simultane geneesmiddel- en nierfunctiemonitoring op afstand mogelijk te maken. Tevens werd een alternatieve *microsampling* methode, *volumetric absorptive microsampling* (VAMS), geëvalueerd als aanvulling op de DBS methode. Vergelijkbaar met de studieopzet uit Hoofdstuk 6 bestond de klinische validatie uit een directe vergelijking van meetwaarden in EDTA, DBS, en VAMS monsters, bij 25 niertransplantatiepatiënten. De nieuwe meetmethode liet voornamelijk voor DBS monsters goede resultaten zien, hoewel de resultaten voor iohexol niet adequaat waren om een klinische meerwaarde te bieden ten opzichte van eGFR monitoring. Verder liet de meetmethode over de gehele breedte minder goede resultaten voor VAMS monsters zien, maar kunnen deze nog wel worden overwogen voor patiënten waarbij DBS monsters geen uitkomst bieden. Samenvattend werd de ontwikkelde meetmethode succesvol gevalideerd voor de bepaling van tacrolimus, mycofenolzuur, en creatinine in DBS monsters, wat simultane immunosuppressiva TDM en nierfunctie trend monitoring op afstand mogelijk maakt voor niertransplantatiepatiënten.

In Hoofdstuk 8 werden onze bevindingen bediscussieerd en opties voor vervolgonderzoek besproken. De klinische belofte van de farmacometrie voor *personalized medicine* hangt voornamelijk samen met de mogelijkheden die deze techniek biedt voor modelgestuurde dosisaanpassing, het beschrijven van individuele farmacokinetiek, en haar unieke set aan mogelijkheden voor de exploratie van nieuwe behandelstrategieën. Echter, om deze belofte waar te maken zijn betrouwbare farmacometrische modellen nodig. Een eerste valkuil hierbij is op zichzelf staande modelontwikkeling, waarbij weinig aandacht wordt gegeven aan eerder gepubliceerde modellen. Dit kan de kwaliteit, generaliseerbaarheid, en klinische toepasbaarheid van farmacometrische modellen negatief beïnvloeden. Het opvolgen van *good pharmacometric modelling practices*, aandacht voor de diversiteit van modelontwikkelingscohorten, en adequate modelvalidatie zullen cruciaal zijn om een hogere mate van modelharmonisatie te bereiken. Verder is de voorspellende waarde van farmacometrische modellen sterk afhankelijk van de onderliggende farmacokinetische marker. Hoewel immunosuppressiva monitoring in nagenoeg alle transplantatiecentra wordt uitgevoerd op basis van dalspiegels, zijn er verscheidene alternatieve farmacokinetische- en farmacodynamische markers in ontwikkeling die mogelijk betere relaties laten zien met klinische uitkomsten. Daarbij zal het voornamelijk belangrijk worden om



de patiëntengroepen te identificeren waar intensievere monitoring vereist is, maar tegelijkertijd oog te houden voor de klinische toepasbaarheid van dergelijke alternatieve monitoringmethoden. Ten derde benadrukt de toenemende vraag om intensieve monitoring het belang van de klinische toepasbaarheid van monitoringmethoden. *Microsampling* gecombineerd met farmacometrische toepassingen kunnen helpen om meer informatieve monitoring te bewerkstelligen met beperkt patiëntongemak. Echter, opschaling en automatisering van analysemethoden zullen nodig zijn om dit breed te kunnen implementeren. Ten slotte is een aantal technische hordes aan te wijzen welke de brede implementatie van farmacometrische toepassingen bemoeilijken. Hierin is voornamelijk de benodigde lokale expertise voor het installeren van een betrouwbare farmacometrische workflow een limiterend aspect. Vrij toegankelijke online farmacometrische toepassingen, commerciële *precision dosing platforms*, en een aantal innovatieve modelleringstechnieken die de toepasbaarheid van farmacometrische modellen verbreden bieden veelbelovende opties om deze barrière te omzeilen en de implementatie van farmacometrische toepassingen in de routine zorg verder te brengen.