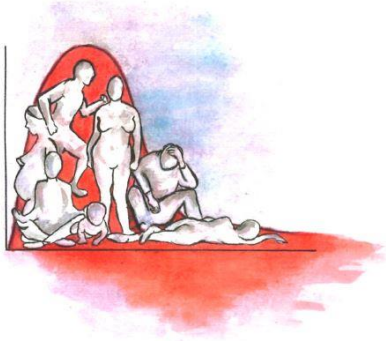




Targeting tacrolimus exposure
Exploring dosing algorithms and new matrices

Marith I. Francke



Samenvatting proefschrift TM.I. Francke

“Targeting tacrolimus exposure: Exploring dosing algorithms and new matrices”

Promotie: 24 januari 2024
Erasmus Universitair Medisch Centrum
Rotterdam

Promotor:
Prof. dr. R. Zietse

Copromotores:
Dr. D.A. Hesselink
Dr. B.C.M. de Winter

Na een niertransplantatie moet een patiënt levenslang afweer-onderdrukkende medicatie gebruiken om afstoting te voorkomen. Tacrolimus is erg effectief in het voorkomen van afstoting, maar kent ook nadelen. Tacrolimus heeft een smalle therapeutische breedte en een grote variabiliteit tussen patiënten wat betreft de farmacokinetiek. Dit maakt het bepalen van de juiste dosering van tacrolimus complex. Momenteel wordt de startdosering van tacrolimus veelal afgestemd op het lichaamsgewicht van de patiënt. Daarna wordt de dosering aangepast op basis van de in het bloed gemeten tacrolimus concentraties (Therapeutic Drug Monitoring; TDM). Echter, het lichaamsgewicht van een patiënt voorspelt niet goed hoeveel tacrolimus een patiënt nodig heeft om de streefconcentratie te bereiken. Hierdoor wordt een groot deel van de patiënten in de vroege fase na transplantatie blootgesteld aan een te lage of een te hoge concentratie van dit geneesmiddel, wat een groter risico geeft op afstoting of toxiciteit. Het doel van het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift is om de tacrolimus behandeling na niertransplantatie te optimaliseren en beter af te stemmen op de behoeftes van een individuele patiënt.

Het eerste deel van dit proefschrift gaat over het beschrijven van de farmacokinetiek van tacrolimus, met als doel de tacrolimus behandeling te personaliseren, en daarmee zowel te lage als te hoge blootstelling aan tacrolimus te voorkomen. De farmacokinetiek van tacrolimus wordt beïnvloed door verschillende factoren. Deze factoren kunnen worden gebruikt om te voorspellen hoeveel tacrolimus een individuele patiënt nodig heeft om de tacrolimus streefconcentratie te bereiken. Onze onderzoeksgroep in het Erasmus MC heeft een doseringsalgoritme ontwikkeld dat de tacrolimus startdosering kan voorspellen op basis van genetische eigenschappen (het *CYP3A4* en *CYP3A5* genotype), de leeftijd, en de lichaamsoppervlakte van een patiënt. In een prospectief onderzoek werd aangetoond dat met het gebruik van dit doseringsalgoritme 58% van de patiënten de tacrolimus streefconcentratie in het bloed



bereikte op de 3e dag na niertransplantatie. In een historisch cohort van niertransplantatiepatiënten die een startdosering kregen op basis van lichaamsgewicht, bereikte slechts 37.4% van de patiënten de tacrolimus streefconcentratie op de 3e dag na niertransplantatie. Het algoritme heeft daarom potentie om te hoge en te lage blootstelling aan tacrolimus in de vroege fase na niertransplantatie te minimaliseren. In een ander onderzoek, werd gesimuleerd wat de tacrolimus concentratie van patiënten zou zijn als ze ook een vervolgdosering op basis van een computermodel zouden krijgen. De conclusie was dat de combinatie van een algoritme-gestuurde startdosering en model-gestuurd vervolg doseren, te hoge en te lage blootstelling aan tacrolimus mogelijk kan voorkomen. Echter, de verwachting is dat het effect van model-gestuurd vervolg doseren toegevoegd aan een algoritme-gestuurde startdosering klein is.

Door steeds meer factoren te identificeren, die invloed hebben op de farmacokinetiek van tacrolimus in verschillende populaties, kan de tacrolimus behandeling verder gepersonaliseerd worden. In een onderzoek naar de relatie tussen lichaamssamenstelling en tacrolimus farmacokinetiek, werd gevonden dat de fasehoek de lichaamssamenstellingsparameter is die het beste correleert met de farmacokinetiek van tacrolimus. De fasehoek is een maat voor de hoeveelheid en kwaliteit van cellen en is gecorreleerd met onder andere de voedingstoestand en klinische conditie van patiënten. Het toevoegen van de fasehoek aan het farmacokinetische model verklaart een deel van de variabiliteit in de farmacokinetiek tussen patiënten. Ook is het belangrijk om onderscheid te maken tussen verschillende (sub)populaties van niertransplantatiepatiënten, omdat in verschillende populaties verschillende factoren van belang kunnen zijn. Eén van de onderzoeken uit dit proefschrift toonde dat het doseringsalgoritme, dat was ontwikkeld en prospectief getest in de Nederlandse populatie, moest worden aangepast voor de Tunesische populatie. Hierna kon het model voor deze populatie worden gevalideerd. Daarnaast werd in een literatuuronderzoek de farmacokinetiek van tacrolimus tijdens de zwangerschap wordt beschreven. Tijdens een zwangerschap treden er veel veranderingen op in het lichaam, die de farmacokinetiek, en daarmee de tacrolimus dosis behoefte van een patiënt, kunnen beïnvloeden. Hierdoor is er veelal een verhoogde tacrolimus dosering nodig om dezelfde tacrolimus volbloed concentratie te behouden. Hiertegenover staat dat de vrije fractie van tacrolimus (de hoeveelheid tacrolimus in het bloed die niet gebonden is aan eiwitten, en welke beschouwd wordt als de farmacologisch actieve fractie) in het bloed toeneemt, waardoor een verhoging van de tacrolimus dosis mogelijk onnodig is.

Om de blootstelling aan tacrolimus te monitoren en een tacrolimus concentratie binnen de streefwaarden te bereiken en te behouden, moeten niertransplantatiepatiënten regelmatig de tacrolimus concentratie laten bepalen. In het tweede deel van het proefschrift worden nieuwe manieren onderzocht om de blootstelling aan tacrolimus te monitoren. Op dit moment worden tacrolimus concentraties gemeten in volbloed. Echter, tacrolimus remt afstoting van het transplantaat via calcineurine remming in witte bloedcellen (slechts een deel van de cellen het volbloed). De hypothese was daarom dat de concentratie binnen witte bloedcellen beter de klinische uitkomsten van



een patiënt kan voorspellen dan de concentratie in volbloed. In de onderzoeken werd geen significante correlatie gevonden tussen de intracellulaire concentratie en klinische uitkomsten na niertransplantatie. Op basis van deze resultaten wordt het op dit moment afgeraden om intracellulaire concentraties te gebruiken om de blootstelling aan tacrolimus te monitoren. Echter, de studies hadden een aantal methodologische beperkingen, die mogelijk deze resultaten verklaren. Tot slot hebben we onderzoek gedaan naar het meten van de tacrolimus concentraties en de nierfunctie middels een dried blood spot (DBS) microsampling methode. Het is een patiëntvriendelijke non-invasieve methode, waarbij middels een vingerprik bloed afgenomen van de patiënt. Hierdoor kunnen patiënten het bloed zelf thuis afnemen en opsturen naar het ziekenhuis. Daarnaast biedt de methode nieuwe mogelijkheden voor TDM. Er kan namelijk op meerdere momenten na dosisinname bloed worden afgenomen, waardoor het mogelijk is om een concentratie versus tijd curve (AUC) te schatten en zo een betere schatting kan worden gemaakt van de totale tacrolimus blootstelling over de tijd.

Concluderend vormen de onderzoeken belangrijke stappen in de optimalisering en de personalisering van de tacrolimus behandeling na niertransplantatie, en tonen deze potentie van farmacokinetische modellen en het gebruik van alternatieve matrices voor het monitoren van de blootstelling aan tacrolimus. Idealiter, worden het gebruik van farmacokinetische modellen voor het bepalen van zowel de start- als vervolg doseringen, en het gebruik van alternatieve matrices, zoals intracellulaire tacrolimus concentraties en DBS microsampling, gecombineerd om zo de blootstelling aan tacrolimus te optimaliseren.