



Universiteit
Leiden
The Netherlands

**Monitoring immunosuppression after liver transplantation :
development of individualized Bayesian limited sampling monitoring**
Langers, P.

Citation

Langers, P. (2012, January 31). *Monitoring immunosuppression after liver transplantation : development of individualized Bayesian limited sampling monitoring*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/18423>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/18423>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

P. Langers en B. van Hoek

Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Na orthotopische levertransplantatie worden afweeronderdrukkende medicijnen (immuunsuppressiva) gegeven om afstoting van de donor-lever tegen te gaan. Deze medicijnen hebben hun werking de afgelopen decennia bewezen door een verlaging van het aantal (acute) afstotingen (rejecties) na transplantatie.

Een groep van deze immuunsuppressiva is die van de calcineurine-remmers, waartoe cyclosporine en tacrolimus behoren. Een kenmerk van deze medicijnen is hun nauwe therapeutische breedte. Onderdosering kan leiden tot rejectie en overdosering kan leiden tot het optreden van bijwerkingen, waarvan nierfunctiestoornissen de belangrijkste zijn. Adequate dosering van deze medicijnen is daarom uiterst belangrijk. De dosering van cyclosporine en tacrolimus gebeurt op basis van het principe van "therapeutic drug monitoring" (TDM). Dit houdt in dat op basis van de gemeten concentratie van het medicijn in het bloed de dosering zodanig wordt aangepast. De monitoring van cyclosporine en tacrolimus gebeurde voornamelijk op basis van de dalspiegel van de medicijnen. Dit is de concentratie gemeten net voor inname van de medicijnen (C₀), welke dus laag is. Voor mycophenolate mofetil is men het er nog niet over eens of het principe van TDM een duidelijke meerwaarde op zou leveren of niet.

Cyclosporine

De afgelopen jaren verschenen artikelen in de literatuur dat het beter zou zijn om cyclosporine niet te monitoren op dalspiegel (C₀) maar op basis van de concentratie 2 uur na inname van dit medicijn (C₂). Dit tijdstip zou de totale systemische blootstelling van cyclosporine over de periode van 12 uur na inname van dit medicijn beter weerspiegelen. Vanwege deze aanbevelingen besloten wij onze levertransplantatie patiënten om te zetten van C₀ naar C₂ monitoring (**hoofdstuk 2**). Na deze omzetting bleek 68% van de patiënten een lagere dosis cyclosporine nodig te hebben en bij de overige 32% bleef de dosis gelijk. Er werd een significante verbetering van de nierfunctie waargenomen en kleine veranderingen in systolische- en gemiddelde ochtend-bloeddrukken bij degenen bij wie de dosis verlaagd was.

De correlatie van C₂ met de oppervlakte onder de concentratie-tijd-grafiek (area under the curve, AUC) was beter dan van C₀ met de AUC ($r^2 = 0.75$ versus $r^2 = 0.64$). Wat opviel was dat er een duidelijke variabiliteit was binnen patiënten (intra-patiënt variabiliteit), terwijl patiënten op dezelfde dosering cyclosporine stonden. Hierdoor wordt de C₂-monitoring bemoeilijkt en dit kan leiden tot onnodige dosisaanpassingen, wat niet goed is voor patiënten, maar ook een onnodige belasting van artsen en verpleegkundigen. Het was storend dat 13 van de 21 patiënten van wie de dosering verlaagd was, nadat ze 2 keer met een C₂ binnen de target range zaten, met dezelfde dosis een AUC hadden onder de AUC target range. Hiervan ontwikkelden er 2 zelfs een rejectie. Het feit dat 11 van de 13 patiënten geen rejectie ontwikkelden geeft aan dat veel patiënten lagere AUCs dan geadviseerd tolereren. Totaal hadden 17 van de 31

patiënten AUCs buiten de range. De AUC target range die wij hanteren in de kliniek, gebaseerd op de algemeen geaccepteerde cyclosporine dalspiegel concentraties van 90 – 125 µg/L, is 2900 – 3800 h.µg/L.

Onze gegevens lieten zien dat C0 monitoring vaak leidt tot overdosering, maar dat C2 monitoring kan leiden tot perioden van onderdosering en zelfs soms rejectie. Omdat de concentratie in het bloed en 12-uurs AUC gerelateerd zijn aan cyclosporine blootstelling in de eerste 4 uur na dosering lijkt het logisch om een verkorte curve te maken waarin deze concentratiepunten voorkomen teneinde overdosering en onderdosering te voorkomen. Een nadeel van deze methode is dat er vaste tijdstippen nodig zijn. De ideale situatie zou zijn om een model te hebben dat flexibel is, zonder de noodzaak van deze vaste punten en dat dit model gebaseerd is op populatie farmacokinetische parameters en op individuele farmacokinetiek.

Vanwege de noodzaak om de monitoring van cyclosporine te verbeteren hebben wij in **hoofdstuk 3** verschillende strategieën ontwikkeld. Eén strategie was met behulp van formules voor tijdstippen en combinaties van tijdstippen waarop bloed werd afgenomen, verkregen met behulp van regressie analyses (limited sampling formulas, LSF). De andere strategie was het ontwikkelen van een model, dat gebaseerd is op verkorte curves met een beperkt aantal tijdstippen (limited sampling models, LSM). Dit model is gebaseerd op geïndividualiseerde populatie farmacokinetiek en op Bayesiaanse kansen. De modellen met tijdstippen 0+2h, 0+1+2h, 0+1+3h, 0+2+3h en 0+1+2+3h lieten zeer goede correlaties zien met de gouden standaard AUC van 0-12 uur. Het model met alleen tijdstip C0 was ook nog beter dan de 'gewone' C0 en C2, zonder gebruik te maken van het model. Opvallend was dat het tijdstip C0 bijna altijd nodig was om een goede correlatie te krijgen.

Het model gebruikt dosering, de tijd van bloedafname, het gewicht van de patiënt en de doseringsintervallen. Zowel de kinetiek van de populatie als van het individu zitten in het model. De gegevens worden in de computer ingevoerd en een eventuele dosiswijziging wordt geadviseerd. Dit model is veel flexibeler dan de limited sampling formulas (LSF), waarbij de bloedafname exact op tijd moet gebeuren.

Het lijkt erop dat dit model met verschillende tijdstippen veel tijd en organisatie kost, maar we hebben de ervaring dat dit in de praktijk erg mee valt en dat de voordelen van deze methode duidelijk zijn. Het model met de tijdstippen 0+1+2+3h was superieur boven de andere modellen ($r^2 = 0.96$) en dit model hebben we geïntroduceerd in onze kliniek.

Omdat het wellicht mogelijk zou zijn om bij een toenemend aantal waarnemingen per patiënt het aantal bloedafnames per bezoek te verkleinen op de lange termijn, zonder daarbij betrouwbaarheid te verliezen, hebben we in **hoofdstuk 4** ons model 0+1+2+3h geëvalueerd, na dit gedurende 18 maanden te hebben gebruikt. Wat opviel was dat er zowel tussen als binnen patiënten een duidelijk verschil was in de tijd tot het bereiken

van de hoogste cyclosporine concentratie (piek-concentratie). Deze variatie kan mogelijk worden veroorzaakt door voedsel of door andere medicatie. Met behulp van ons model met meerdere bloedafname momenten is de kans op het missen van deze variabiliteit en dus op een verkeerd berekende AUC een stuk kleiner.

Na de wijziging van C2-monitoring naar LSM 0+1+2+3h was er gemiddeld gezien geen verschil in cyclosporine dosis, nierfunctie (creatinine klaring) en aantal rejections. Een aantal patiënten eindigde onder de ondergrens van de 'target-AUC', maar ondanks het niet verhogen van de dosis vanwege een slechte nierfunctie volgde er meestal geen rejections.

De verzamelde data stelden ons in staat om de ware variabiliteit in farmacokinetiek van cyclosporine te onderzoeken, welke 15% was. De gemiddelde dosis was 109 mg, wat betekent dat een gemiddelde dosisaanpassing van $109 * 15\% = 16$ mg kan worden veroorzaakt door natuurlijke variatie die niet te vermijden is. Als op basis van de gemiddelde dosis met een 95% betrouwbaarheidsinterval de AUC target range zou worden berekend dan zou deze 2380 – 4390 h.µg/L zijn. Met andere woorden: elke AUC waarde binnen deze range zou verklaard kunnen worden door variabiliteit en zou daarom niet moeten leiden tot een dosiswijziging. De range die wij aanhouden in de kliniek (2900 – 3800 h.µg/L) is veel kleiner en op basis van de huidige gegevens zou het in ieder geval theoretisch beter zijn om een andere range aan te nemen, namelijk 2380 – 3280 h.µg/L. De LSM 0+1+2+3h is dus gezien genoemde variabiliteit mogelijk zelfs te nauwkeurig in het schatten van de systemische blootstelling aan cyclosporine. Daarom onderzochten we de correlatie tussen modellen met 2 of 3 tijdstippen en 5 modellen kwamen er goed uit qua correlatie met AUC_{0-12h} en nauwkeurigheid: 0+2h; 0+3h; 0+1+2h; 0+1+3h and 0+2+3h. De dalspiegel (C₀) komt in alle modellen voor, wat opnieuw het belang van deze waarde aangeeft, maar alleen in combinatie met de andere tijdstippen. Bij het ontwikkelen van de modellen zagen we al eerder een goede relatie van deze 2- en 3-puntsmodellen met de gouden standaard 12-uurs AUC. Ondanks het feit dat LSM 0+1+2h zowel de piek-concentratiepunten 1 en 2 in zich heeft, is de correlatie van dit model niet anders dan LSM 0+2h ($r^2 = 0.84-1.00$ vs $0.81-0.99$). Vanwege het feit dat LSM 0+2h gemakkelijker is toe te passen in de praktijk en vriendelijker is voor de patiënten, doktoren en verpleegkundigen lijkt dit model een optimale balans tussen doelmatigheid en belasting wat betreft de monitoring van cyclosporine.

Tacrolimus

Het monitoren van tacrolimus is in de meeste klinieken, net als aanvankelijk cyclosporine, gebaseerd op het meten van de dalspiegel. Wij hebben in **hoofdstuk 5** laten zien dat C₀ de systemische blootstelling aan tacrolimus in de eerste 12 uur na dosering niet optimaal weergeeft, wat in lijn was met eerdere onderzoeken. Net als

voor cyclosporine hebben we ook voor tacrolimus een farmacokinetisch model ontwikkeld, gebaseerd op populatie gegevens en individuele gegevens van patiënten. De modellen C4 en C6 lieten goede correlaties zien met de gouden standaard 12-uurs AUC in combinatie met uitstekende precisie.

Het voordeel van onze modellen is dat ze flexibel zijn, in tegenstelling tot andere methoden waarbij de bloedafnamen exact op tijd moeten gebeuren, zoals bij de limited sampling formulas (LSF). De LSFs lieten in onze studie overigens, net als de modellen (LSM), goede resultaten zien, maar de modellen waren net wat beter. Een LSF is wel snel met een eenvoudige formule te berekenen. De modellen met meerdere tijdstippen waren over het algemeen genomen iets beter dan de modellen met slechts 1 tijdstip van bloedafname, maar omdat LSM 4h en LSM 6h beiden een correlatie van $r^2 = 0.97$ lieten zien was een meerpunts-model niet nodig. Groot voordeel van zo'n 1-punts model is dat het erg praktisch is, patiënten kunnen thuis de medicatie innemen op de gebruikelijke tijd en zich 4 tot 6 uur later laten prikken in het ziekenhuis. In theorie leidt dit tot minder fouten bij dosering en meting.

Een beperking van onze studie is dat het model is ontwikkeld op basis van 2 kleine groepen patiënten. Vanwege de aanzienlijke schommelingen in de kinetiek van tacrolimus net na de transplantatie raden we niet aan om deze modellen te gebruiken voor patiënten kort na transplantatie.

De berekende AUC target range, gebaseerd op C0 (90 – 195 µg/L) is erg breed, wat ook aangeeft dat C0-monitoring niet ideaal is. Bij niertransplantatie wordt een nauwere range aangehouden (100 – 150 µg/L). Momenteel is er in het veld van de levertransplantaties een trend die neigt naar verlaging van de dosis van de (nier aantastende) calcineurineremmers, waarvan tacrolimus er een is. Mede op basis van onze data hebben we de 'AUC targetrange' verlaagd naar 90 – 130 h.µg/L (gebaseerd op een

C0 range van 4 – 8 µg/L). De neiging om over te gaan op lagere ranges onderstreept nog eens het belang van precieze monitoring van tacrolimus. Momenteel verrichten we een studie waarbij de gangbare C0-methode wordt vergeleken met de nieuwe 4-uurs monitoring, met als uitkomstmaten onder andere de nierfunctie, bloeddruk, afstoting en laboratoriumparameters.

Mycophenolate mofetil

Mycophenolate mofetil (MMF) is een afweer onderdrukkend medicament dat veel wordt gebruikt na orgaantransplantatie, waaronder levertransplantatie. In tegenstelling tot cyclosporine en tacrolimus heeft MMF geen schadelijke bijwerkingen voor de nieren. Het gebruik van MMF kan de dosering van tacrolimus en cyclosporine mogelijk verlagen of zelfs geheel overbodig maken. In tegenstelling tot de calcineurineremmers cyclosporine en tacrolimus wordt MMF niet gedoseerd op basis van concentraties van

het medicament in het bloed, maar geldt een vaste dosis, waarbij geen rekening wordt gehouden met bijvoorbeeld albumineconcentratie of creatinine klaring. In de literatuur kwam naar voren dat het mogelijk toch beter zou zijn in plaats van de vaste doseringen over te gaan op TDM.

In **hoofdstuk 6** hebben we het farmacokinetisch gedrag van MMF nader bestudeerd. Tijdens deze studie vonden we een lineaire relatie tussen MMF dosis en de trapezoidale AUC van MPA, de actieve metaboliet van MMF. Er bleek een grote variatie te zijn in de klaring van MPA tussen de patiënten, tot een factor 7 (8.08 – 57.47 L/h).

Tijdens het onderzoeken van deze variabiliteit bleek er een significante inverse relatie te bestaan tussen serum albumine concentratie en klaring van MPA ($r^2 = 0.26$, $p < 0.05$). Dit betekent dat lage albumine concentraties gerelateerd waren aan een toegenomen klaring van MPA. Ook was er een significante relatie tussen creatinine klaring en klaring van MPA ($r^2 = 0.36$, $p < 0.05$).

Op basis van klinische selectie hebben we de beschikbare patiëntenpopulatie verdeeld in 2 groepen. Groep 1 bestond uit patiënten die MMF gebruikten met een calcineurine remmer (CNI) en groep 2 uit patiënten die MMF gebruikten zonder daarnaast een calcineurine remmer te gebruiken. Deze twee groepen zijn gebruikt voor verdere ontwikkeling van limited sampling modellen. Het model met de combinatie van concentratiebepaling van MPA na 0-½-1-2h liet in beide groepen een goede correlatie zien met de trapezoidale AUC (met CNI: $r^2=0.82$, MPE/MAPE 14/24; zonder CNI: $r^2=0.85$, MPE/MAPE 14/20).

Verrassend was de goede correlatie van dalspiegels van MPA met de trapezoidale AUC voor alle patiënten, zonder het gebruik van een limited sampling model, $r^2=0.81$ ($p < 0.05$). Met gebruik van de modellen was de correlatie met de trapezoidale AUC redelijk in groep 1 ($r^2=0.89$), maar in groep 2 was de correlatie minder sterk ($r^2=0.68$).

Met de ontwikkelde modellen op basis van de momenten van bloedafname 0-½-1-2 uur na inname van MMF en het onderscheid in de groepen met/zonder CNI hebben we een goede methode om de dosering van MMF nauwkeuriger te sturen. Dit is met name belangrijk om afstoting van het transplantaat te voorkomen tijdens het verlagen van de dosering van tacrolimus en cyclosporine of zelfs het stoppen van deze CNI's.

Prospectieve validatie van onze modellen en de klinische relevantie van deze modellen worden nader onderzocht.