



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Individualized dosing of calcineurin inhibitors in renal transplantation

Press, R.R.

Citation

Press, R. R. (2011, April 13). *Individualized dosing of calcineurin inhibitors in renal transplantation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16715>

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/1887/16715>

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

Nederlandse Samenvatting

Inleiding

In Nederland zijn 13.000 mensen met eindstadium nierfalen die nierfunctievervangende therapie nodig hebben. Dit aantal neemt jaarlijks toe. Deze patiënten hebben twee levensreddende therapeutische opties: *dialyse* en *nier-transplantatie*. Aangezien dialyse een slechte prognose heeft door complicerende hart- en vaatziekten en door lage kwaliteit van leven, heeft transplantatie een vlucht genomen. Vanaf de eerste Nederlandse transplantatie in 1966 tot nu hebben in ons land inmiddels meer dan 16.000 niertransplantaties plaatsgevonden. Het succes van een niertransplantatie wordt in hoge mate bepaald door de behandeling met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken. Het onderzoek in dit proefschrift heeft betrekking op het optimaliseren van de behandeling met afweeronderdrukkende geneesmiddelen bij niertransplantatie.

Een niertransplantatie houdt in dat een nier van een persoon, de donor, wordt overgeplaatst (getransplanteerd) naar een ontvanger, de nierpatiënt. De donornier kan afkomstig zijn van een overleden persoon (overleden of hersendood) of van een levend verwante (broer/zus/vader/moeder) of onverwante donor (echtgenoot/vriend/onbekende). Het ontvangen orgaan, wordt door het afweersysteem van de ontvanger als lichaamsvreemd gezien, tenzij het afkomstig is van een eeneiige tweeling. De eerste reactie van het afweersysteem van de ontvanger is het openen van de aanval op het vreemde materiaal, de net getransplanteerde nier. Indien we niet zouden ingrijpen zou deze reactie leiden tot afstoting van de gedoneerde nier door de ontvanger.

Afweeronderdrukkende geneesmiddelen (immuunsuppressiva) zijn nodig om een afweerreactie zodanig te onderdrukken dat deze reactie in toom wordt gehouden, maar 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 in-

dividu te worden afgestemd. 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 genetische 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 geneesmiddelen. 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, zogenaamde cytokines, aan afweercellen tegenhouden. Ook worden hoge doseringen van corticosteroiden 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 steroiden zorgen deze middelen voor een uitgebreide afweeronderdrukking.

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 een probleem 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 gemakkelijk af te nemen bloed. Dit is een weerspiegeling 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 heeft daarom een belangrijke toegevoegde waarde om te kunnen voorspellen waardoor patiënten verschillende doseringen nodig hebben en daaraan gekoppeld hoe de dosering kan worden aangepast aan de individuele patiënt. Het eerste deel van het onderzoek is er daarom op gericht om te identificeren welke genetische en omgevingsfactoren 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 kunnen voorspellend zijn voor de startdosering van deze middelen ten tijde van de transplantatie. Hiertoe zijn populatie farmacokinetische modellen ontwikkeld voor ciclosporine A en tacrolimus. Deze wiskundige beschrijving van de farmacologische processen wordt wel aange-merkt met de term farmacometrie en het betreft analyses met zogenaamde niet-lineaire gemengde effecten modellen. Dit betreft een mix van een structureel en een statistisch model. Hiermee wordt structureel beschreven hoe het gedrag van een geneesmiddel is in termen van opname, verdeling en uitscheiding, gebruik makend van parameters zoals verdelingsvolume en geneesmiddel klaring. Daarnaast wordt de variabiliteit in deze parameters binnen en tussen personen in kaart gebracht. In een volgende stap wordt getracht met behulp van een zogenaamd covariaat (voorspellende of verklarende variabele) model deze variabiliteit te verklaren. Met deze modellen voor de calcineurine remmers valt te concluderen dat ciclosporine op basis van lichaamsgewicht gedoseerd kan worden. Daarbij dient wel rekening gehouden te worden met gelijktijdig gebruik van prednisolon in een dosering hoger dan 20 mg, dat de afbraak van ciclosporine met 22% verhoogt 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 leverafbraak 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 voor tacrolimus is een interactie met tacrolimus geïdentificeerd. Een gelijktijdige dosering prednisolon hoger dan 10 mg leidt tot een 15% hogere klaring van tacrolimus.

Een interactie tussen geneesmiddelen is niet voor ieder individu gelijk. De interactie tussen prednisolon en de calcineurineremmers zou kunnen afhangen van de Pregnaan-X-receptor (PXR). Dit eiwit induceert metabolisme eiwitten op het moment van hoge corticosteroid hoeveelheden in het lichaam, bijvoorbeeld tijdens stress. Hiermee wordt de afbraak van overmatige corticosteroiden versneld. Tegelijkertijd kan de afbraak van andere geneesmiddelen daarmee versneld worden, zoals van ciclosporine en tacrolimus tijdens prednisolon therapie. Het valt te verwachten dat verschillen in gevoeligheid voor deze interactie tussen individuen bestaan met een mogelijke genetische basis in het gen *NR1I2* dat codeert voor PXR. Hoewel in de populatie een 38% hogere tacrolimus klaring gevonden werd voor dragers van het *NR1I2*+7635GG genotype verklaarde dit genotype geen verschillen in gevoeligheid voor de interactie met prednisolon.

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. De huidige biomarkers zijn kreatinine voor de nierfunctie en de calcineurineremmerconcentratie voor geneesmiddel effect en toxiciteit. Andere biomarkers gerelateerd aan het immuunsysteem of het effect van geneesmiddelen zijn mogelijk van meerwaarde (**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. Er werd een duidelijke relatie gezien tussen de ciclosporine concentratie in volbloed en de calcineurine activiteit in leukocyten met een basale calcineurine activiteit van 10 pmol/min/mg, een potentie van 223 µg/L en een maximale calcineurine remming van 48% van de basale calcineurine activiteit. Deze zogenaamde response biomarker fluctueert teveel binnen personen, met 38% *intra*-patiënt variatie in de basale calcineurine activiteit in de eerste 6 maanden na transplantatie. Daar tegenover staat maar een geringe variatie tussen personen van 13% in de maximale remming van calcineurine. Het blijkt dat de meetmethode nog niet toereikend is door een slechte reproduceerbaarheid. Dit vormt vooralsnog een belemmering om de dosering per individu op basis van deze marker af te stemmen.

In een volgende onderzoek (**Hoofdstuk 7**) worden de resultaten beschreven van een multi-center studie met 361 transplantatie patiënten op ciclosporine A therapie naar voorspellers van subklinische rejectie (SKR). SKR is gedefinieerd als tekenen van acute rejectie in een routine nierbiopt zonder de aanwezigheid van klinische verschijnselen van nierfunctieachteruitgang. De aanwezigheid van SKR is een belangrijke maat om de afweeronderdrukking af te kunnen bouwen. Bij afwezigheid van SKR zijn er geen belemmeringen om bijvoorbeeld op 6 maanden de hoeveelheid immuunsuppressiva van drie naar twee af te bouwen. Het routine biopt is tot op heden de enige biomarker die inzicht geeft in het immunologische proces ofwel infiltratie van afweercellen in het lichaamsvreemde orgaan. Aangezien het verkrijgen van een biopt met een naald invasief is, is het belangrijk te weten wat nu de factoren zijn die het voorkomen van of het risico op SKR bepalen. Naast demografische en transplantatie gerelateerde factoren werden genetische

en *niet*-genetische factoren onderzocht die gerelateerd zijn aan de kinetiek en dynamiek van ciclosporine A. Genetische variatie in transplantaat ontvangers voor de genen coderend voor metabolisme en transport enzymen werden onderzocht, zoals cytochroom P450 3A5 (metabolisme) en P-glycoproteïne (*ABCB1*). Tevens werd genetische variatie in de genen coderend voor het eiwit calcineurine onderzocht. Het calcineurine eiwit wordt door 3 genen gecodeerd, *PPP3CA*, *PPP3CB* en *PPP3CC*. Deze genen verzorgen de expressie van calcineurine in verschillende weefsels, grofweg respectievelijk voor calcineurine in niertubulus, afweercellen (lymfocyten) en testis. De hypothese is dat genetische variatie in het gen *PPP3CB* gerelateerd zou kunnen zijn aan het voorkomen van SKR. Daartoe is deze variatie in kaart gebracht met behulp van een zogenaamd haploblok wat in dit geval bestaat uit 3 polymorfismen in het *PPP3CB* gen. De subklinische acute reëctie kwam voor in 18% van de patiënten waarvan een nierbiopt was verkregen ($n=275$) en werd vastgesteld in een routine biopt genomen 6 maanden na transplantatie. Er werd geen relatie gevonden tussen de incidentie van SKR en de geselecteerde genetische factoren. Wel waren een eerder doorgemaakte periode van acute afstoting en het ontvangen van een nier van een overleden donor voorspellend voor SKR. Deze individuen hadden een risico van 52% op SKR op 6 maanden tegenover 11% van de mensen die geen acute afstoting hadden doorgemaakt en een nier van een levende donor hebben ontvangen.

Dit proefschrift laat zien hoe krachtig de gebruikte populatie analysemethode is. Ondanks dat enkele factoren geïdentificeerd zijn die de therapie verder kunnen individualiseren, zoals dragerschap van *CYP3A5*^{*1}, liggen er nog veel onontgonnen gebieden. De toekomst ligt in de ontwikkeling van biomarkers die enerzijds het immunologisch risico van een individu bepalen en anderzijds inzage geven in de toxiciteit van de therapie. Met name voor schade aan de nier dienen ook donorkenmerken meegenomen te worden. Daarnaast zouden biomarkers kunnen dienen om de dosering van de geneesmiddelen te individualiseren. Verder dient de farmacometrische analyse techniek binnen het transplantatie onderzoek uitgebouwd te worden met een aanpak die nog meer factoren meeneemt, zoals veranderingen in het immuunsysteem en de combinatie van meerdere geneesmiddelen. Tot slot zijn nauwe samenwerkingen tussen de verschillende transplantatie centra gewenst om tot combinatie van grote hoeveelheden data te komen, die deze analyse techniek nog beter tot zijn recht laten komen.

