



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Improving efficacy and reducing adverse effects of immunosuppression after liver transplantation

Ruijter, B.N.

Citation

Ruijter, B. N. (2026, January 13). *Improving efficacy and reducing adverse effects of immunosuppression after liver transplantation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4289541>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

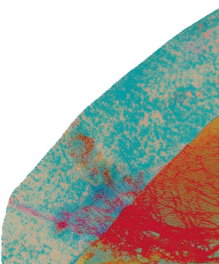
Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4289541>

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



APPENDIX

NEDERLANDSE SAMENVATTING
CURRICULUM VITAE
LIST OF PUBLICATIONS
DANKWOORD



Nederlandstalige samenvatting

Levertransplantatie is een uitstekende behandeling voor patiënten met een eind stadium leverziekte en kan zelfs succesvol worden toegepast bij bepaalde levertumoren. De uitkomsten na levertransplantatie zijn de afgelopen decennia sterk verbeterd, met name door betere chirurgische technieken, de verbeterde preservatie van organen en door verbeteringen in de afweer-onderdrukkende medicatie en in de toegespitste (intensieve) zorg.

De focus van afweer-onderdrukkende medicatie (immunosuppressiva) ligt van oudsher op het voorkomen van afstoting van het donororgaan en het verbeteren van overleving. De afgelopen jaren is er echter steeds meer aandacht ontstaan voor de bijwerkingen van de medicatie en de noodzaak om behandelingen meer te individualiseren. De studies in dit proefschrift beschrijven meerdere aspecten van de effectiviteit en monitoring van immunosuppressiva na levertransplantatie en van preventie van bijwerkingen die aan deze medicatie gerelateerd zijn.

Sinds de jaren 80 worden de zogenaamde calcineurineremmers (ciclosporine en tacrolimus) als eerste keuze immunosuppressiva gebruikt na levertransplantatie. Adequate dosering van deze middelen is aan de ene kant essentieel ter preventie van afstoting en daarmee van transplantaat falen, aan de andere kant voorkomt een niet te hoge dosering bijwerkingen op de korte en lange termijn. Voor calcineurineremmers kan door middel van bloedafnames op verschillende tijdstippen een zogenaamde AUC (area under the curve) worden berekend, waarmee de expositie van het geneesmiddel uitstekend kan worden bepaald. Echter, deze methode is in de dagelijkse praktijk omslachtig, waardoor de meeste transplantatiecentra gebruik maken van dalspiegel bepalingen. Voor ciclosporine is echter eerder aangetoond dat een twee-uurs spiegel na inname beter overeenkomt met de AUC en dat varen hierop leidt tot betere klinische uitkomsten.

Er zijn meerdere studies gedaan om te achterhalen welke calcineurineremmer leidt tot betere klinische uitkomsten. Hieruit blijkt een lichte voorkeur voor tacrolimus, maar een deel van die studies is verricht met oude formuleringen van deze medicatie en bij de meeste studies is monitoring met dalspiegels gebruikt voor zowel tacrolimus als ciclosporine.

In dit proefschrift is de rol van ciclosporine en tacrolimus na levertransplantatie in twee studies verder onderzocht:

- Allereerst hebben we een studie gedaan (de zogenaamde DELTA trial) waarbij patiënten na levertransplantatie door het lot werden verdeeld (gerandomiseerd) in twee groepen. De eerste groep werd behandeld

met ciclosporine en gemonitord door middel van twee-uurs spiegels. De andere groep werd behandeld met tacrolimus en gemonitord door middel van dalspiegels.

De belangrijkste uitkomst is dat bij het gebruik van tacrolimus er na één jaar minder afstoting en een betere overleving was dan bij het gebruik van ciclosporine.

- Daarnaast hebben we een zogenaamde meta-analyse verricht waarbij we zowel de DELTA trial als reeds bestaande studies naar het gebruik van tacrolimus en ciclosporine –met moderne samenstelling van de capsules– na levertransplantatie hebben onderzocht naar verschillen in uitkomsten. De resultaten laten zien dat één jaar na levertransplantatie tacrolimus superieur was ten opzichte van ciclosporine in het reduceren van sterfte en in het voorkomen van afstoting en van hypertensie (hoge bloeddruk). Het gebruik van ciclosporine leidde echter tot minder post-transplantatie diabetes mellitus (suikerziekte).

Voor tacrolimus is er een eerdere studie verschenen waaruit bleek dat het meten van een spiegel vier uur na inname beter overeenkomt met de AUC dan de doorgaans gebruikte dalspiegel. Derhalve hebben we een studie gedaan (de FK04 trial) waarin we patiënten met gebruik van tacrolimus na levertransplantatie hebben gerandomiseerd in twee groepen. De eerste groep werd opgevolgd door middel van dalspiegels, de tweede groep door middel van 4-uurs spiegels. Drie maanden na transplantatie was er geen verschil in klinische uitkomsten tussen de twee groepen (zoals nierfunctie, afstoting, orgaanfalen, diabetes en hypertensie). We kunnen derhalve concluderen dat het monitoren van tacrolimus na levertransplantatie met 4-uurs spiegel niet beter is dan met dalspiegels, maar dat het een veilig alternatief lijkt en meer mogelijkheden biedt om patiënten op de polikliniek (bijvoorbeeld in de middag) op te volgen.

Teveel aan immunosuppressiva is een van de valkuilen na levertransplantatie en kan zelfs leiden tot zeldzame complicaties zoals het post-transplantatie lymfoom (PTLD). PTLD is een vorm van lymfeklierkanker en kan leiden tot ernstige ziekte en overlijden. We hebben daarom twee studies gedaan waarin we ons hebben gefocust op het voorkomen van over-immunosuppressie en het effect daarvan op het ontstaan van PTLD.

- In de eerste studie hebben we onderzocht of het routinematig meten van Epstein-Barr virus (EBV) na levertransplantatie gekoppeld aan een behandelstrategie leidt tot minder post-transplantatie lymfoom. We vergeleken een groep patiënten waarin EBV virale 'load' in het bloed routinematig werd gemonitord (in combinatie met behandelstrategie)

met drie groepen waarin dit niet gebeurde. In de EBV monitoring groep werd de hoeveelheid immunosuppressiva verlaagd wanneer het virus (herhaaldelijk) gedetecteerd werd. De resultaten toonden minder PTLD gevallen in deze zogenaamde monitoring groep (ook al was het statistisch net niet significant). We concludeerden dat het actief monitoren van EBV na levertransplantatie mogelijk de meeste gevallen van het ontstaan van PTLD kan voorkomen.

- Omdat ongeveer een derde van alle PTLD's niet EBV gerelateerd is, hebben we gezocht naar andere risicofactoren voor het ontstaan van PTLD na levertransplantatie. Zo toonden we aan dat primaire scleroserende cholangitis (PSC, een chronische galwegziekte die tot galstuwings en leverfalen kan leiden) een risicofactor is voor het ontwikkelen van PTLD na transplantatie. De exacte reden hiervoor is niet bekend, in de studie worden mogelijke verklaringen besproken.

Bacteriële infecties komen veel voor na levertransplantatie en zijn een serieuze bedreiging voor de patiënt, met name in de eerste maanden na transplantatie waarin relatief veel immunosuppressiva worden gegeven. In ons ziekenhuis geven we al vele jaren direct na transplantatie kortdurend een combinatie van antibiotica, zogenaamde selectieve darm decontaminatie (SDD), in de hoop bepaalde infecties (met name Gram-negatieve bacteriën, gist en schimmels) te voorkomen. In de laatste studie van dit proefschrift beschrijven we de mogelijke impact van het routinematig gebruik van SDD binnen het eerste jaar na transplantatie. De resultaten geven een goede indruk van het type infectie en welke bacteriën het meeste worden gekweekt onder dit regime met SDD. Deze resultaten kunnen helpen bij de keuze van aanvullende antibiotische behandeling.

Samenvattend kunnen genoemde studies leiden tot een betere effectiviteit en minder bijwerkingen van immunosuppressiva in het eerste jaar na levertransplantatie.