

Metabolic and pharmacokinetic aspects of tacrolimus in renal transplantaion

Citation for published version (APA):

van Duijnhoven, E. M. (2002). *Metabolic and pharmacokinetic aspects of tacrolimus in renal transplantaion*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20020705ed>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20020705ed](https://doi.org/10.26481/dis.20020705ed)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Niertransplantatie heeft zich in de twintigste eeuw ontwikkeld van een experimentele behandeling in de jaren zestig met een hoge mortaliteit toegankelijk voor een beperkt aantal sterk geselecteerde patiënten, tot een voorkeursbehandeling voor patiënten met kunstnierbehandeling in verband met zogenaamde terminale nierinsufficiëntie aan het eind van de tachtiger jaren. Na een succesvolle transplantatie verbetert de kwaliteit van leven en neemt tevens de levensverwachting toe.

Echter tien jaar na transplantatie functioneert nog slechts ongeveer de helft van alle donornieren. Dit verlies aan getransplanteerde nieren wordt veroorzaakt door niet goed meer functioneren van de getransplanteerde nier (chronische transplantaatdisfunctie) en nog frequenter door overlijden van de patiënt met een goed functionerende transplantaatnier. Dit overlijden wordt meestal veroorzaakt door hart- en vaatziekten.

Van ± 1980 tot ± 1995 bestond de onderhouds-immunosuppressieve therapie (medicijnen die de afweer onderdrukken en daarmee moeten voorkomen dat de transplantaatnier wordt afgestoten) vrijwel voor alle patiënten uit cyclosporine met corticosteroiden en azathioprine. Vanaf 1995 kwamen er een aantal nieuwe immunosuppressiva ter beschikking: tacrolimus, een middel te gebruiken als hoeksteen van de behandeling en mycophenolate mofetil, en sirolimus, te gebruiken als toegevoegde medicijnen.

Wanneer tacrolimus werd gegeven in plaats van cyclosporine, bleken acute afstotingen belangrijk minder vaak voor te komen. Dit gold zowel voor corticosteroid-gevoelige als voor corticosteroid-ongevoelige afstotingen. Vanwege het feit dat acute afstotingen en met name corticosteroid-ongevoelige acute afstotingen in verband gebracht werden met een hoger risico op chronische transplantaatdisfunctie, werd verwacht dat het gebruik van tacrolimus zou leiden tot een betere transplantatoeverleving dan bij gebruik van cyclosporine het geval was. Inmiddels zijn er sterke aanwijzingen gevonden dat deze verwachtingen gerechtvaardigd waren. Daarnaast leidde het gebruik van tacrolimus in plaats van cyclosporine tot een verbetering van de vetten in het bloed en tot een lagere bloeddruk. Ook deze factoren worden in verband gebracht met chronische transplantaatdisfunctie en tevens met sterfte ten gevolge van hart- en vaatziekten na transplantatie. Bij gebruik van tacrolimus werd echter vastgesteld dat diabetes mellitus (suikerziekte) na transplantatie (posttransplantatie diabetes mellitus = PTDM) vaker voorkwam dan bij gebruik van cyclosporine het geval was. Dit zou de eerder genoemde mogelijke voordelen ten aanzien van overleving van de

transplantaatnier en ten aanzien van de patiëntenoverleving weer teniet kunnen doen.

Posttransplantatie diabetes mellitus

In het algemeen zijn er drie verschillende manieren waarop PTDM kan ontstaan: verminderde of afwezige insulineproductie door de alvleesklier, toegenomen ongevoeligheid voor insuline (insulineresistentie), of een combinatie van deze. Met behulp van nuchtere bloedwaarden van glucose en insuline gecombineerd met een intraveneuze glucose-tolerantie-test (IVGTT) is het mogelijk om de manier waarop PTDM ontstaat nauwkeuriger vast te stellen. Met behulp van de nuchtere bloedwaarden kan de insulineresistentie berekend worden, en met behulp van de waarden verkregen door middel van de IVGTT, kan de insulineproductie worden berekend. Bovendien is het mogelijk om het gezamenlijke effect van deze beide factoren op de verdwijnsnelheid van een bolus glucose uit de bloedbaan te bepalen (insuline-sensitiviteitsindex = k_G).

Het mechanisme verantwoordelijk voor het ontstaan van PTDM tijdens op tacrolimus gebaseerde immunosuppressie was onduidelijk. Bij dierstudies en experimentele studies werd een afname van de insulineproductie vastgesteld, terwijl klinische onderzoeken bij mensen na transplantatie tevens een toename in de insulineresistentie vaststelden. Bij deze onderzoeken na transplantatie gebruikten de patiënten niet alleen tacrolimus maar eveneens corticosteroïden. Deze laatste kunnen ook de suikerstofwisseling (het glucosemetabolisme) beïnvloeden.

Er waren reeds verscheidene risicofactoren voor PTDM beschreven, o.a. genetische factoren, hogere leeftijd, overgewicht, en hogere doseringen van calcineurine-inhibitoren (tacrolimus en cyclosporine) en van corticosteroïden. De relatieve bijdrage van al deze factoren was echter niet bekend. In het eerste deel van dit proefschrift (**Hoofdstuk 2 - 5**) zijn de relatieve bijdragen van aanleg, calcineurine-inhibitoren en corticosteroïden bestudeerd. De insulineresistentie werd berekend met behulp van de basale (nuchtere) waarden van glucose, insuline en C-peptide. Berekeningen van de toename van het oppervlak van het gebied onder de curve van C-peptide en insuline werden gebruikt om de insulineproductie vast te stellen. Het belang van zowel insulineresistentie als insulineproductie op het glucosemetabolisme wordt weergegeven in de insuline-sensitiviteitsindex (k_G). Deze werd berekend door lineaire regressie van de natuurlijke logaritme van de glucosewaarden tussen 10 en 30 (of 60) minuten na toediening van een intraveneuze bolus glucose (**Hoofdstuk 1**).

Transplantatiepatiënten gebruiken gewoonlijk een combinatie van meerdere immunosuppressieve medicijnen. Zoals reeds eerder vermeld, worden niet alleen de calcineurine-inhibitoren tacrolimus en cyclosporine geassocieerd met stoornissen in het glucosemetabolisme, maar geldt dit ook voor corticosteroïden. In **Hoofdstuk 2** werd de rol van tacrolimus in stoornissen van het glucosemetabolisme onderzocht. Omdat dialysepatiënten werden onderzocht konden foutieve conclusies veroorzaakt door gelijktijdig gebruik van corticosteroïden worden voorkomen. Na orale toediening (inname via de mond) van tacrolimus, daalde de insuline-sensitiviteitsindex (k_G) significant. Deze daling van de k_G trad bij vrijwel iedere patiënt op en veranderde met de hoogte van de tacrolimusdalspiegels. Deze daling werd veroorzaakt door een significante afname van de insulineproductie. De insulineresistentie veranderde niet. Een significant verband tussen insulineproductie en leeftijd, geslacht, of body mass index (gewicht gedeeld door lengte in het kwadraat) werd niet gevonden.

Voorts bleek het mogelijk om al voor transplantatie vast te stellen welke patiënten risico lopen op het ontwikkelen van PTDM na transplantatie. Vóór transplantatie had bijna een derde van de dialysepatiënten een k_G -waarde in het laagnormale gebied of hier nog onder. Ongeveer de helft van deze patiënten ontwikkelde na de transplantatie PTDM. Geen van de patiënten met hogere k_G -waarden, en dus een betere hormonale alvleesklierfunctie, ontwikkelde PTDM. Daarom kan gesteld worden dat het door middel van IVGTT's uitgevoerd voor transplantatie mogelijk is om vast te stellen welke patiënten het risico lopen om PTDM te ontwikkelen na transplantatie. Bij dergelijke patiënten is het zinvol om medicamenten die de kans op diabetes mellitus kunnen vergroten (de calcineurine-inhibitoren tacrolimus en cyclosporine en corticosteroïden) te vermijden. De werkzaamheid en bijwerkingen van dergelijke schema's, bestaande uit onlangs ontwikkelde immunosuppressiva, zijn echter op dit moment nog onvoldoende duidelijk.

Toen het aangetoond was dat het veilig was om corticosteroïden te stoppen bij stabiele niertransplantatiepatiënten, werd het mogelijk de rol van corticosteroïden tijdens gelijktijdig gebruik van tacrolimus bij stoornissen in het glucosemetabolisme te onderzoeken. Dit is beschreven in **Hoofdstuk 3**. Na staken van de corticosteroïden daalde de nuchtere C-peptidewaarden, de insulinewaarden, en de insuline/glucose ratio, wijzend op een afname van de insulineresistentie. De insulineproductie veranderde niet na het staken van de corticosteroïden. De afname in insulineresistentie na het staken van de corticosteroïden zou een afname van de kans op hart- en vaatziekten kunnen betekenen. Een andere belangrijke bevinding van dit onderzoek was de daling van alle vetten in het bloed na het staken van de corticosteroïden. Ook dit zou een afname van hart- en vaatziekten kunnen betekenen. Echter, het is niet duidelijk in hoeverre de vanzelfsprekend gunstige

dalingen van het totaal-cholesterol, LDL-cholesterol en de triglyceriden, teniet kunnen worden gedaan door een gelijktijdige ongunstige daling van het HDL-cholesterol.

Een hoge dosering tacrolimus of cyclosporine was reeds gemeld als risicofactor voor het ontwikkelen van PTDM. In **Hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of stoornissen in het glucosemetabolisme veroorzaakt door tacrolimus omkeerbaar zijn. Een 30% verlaging van de tacrolimus dalspiegel, binnen de streefwaarden, bij patiënten die al meer dan een jaar tacrolimus gebruikten, bleek een significante toename van de insulineproductie met 25% tot 35% te veroorzaken. Hieruit konden we concluderen dat de afname van de insulineproductie veroorzaakt door tacrolimus niet alleen dosisafhankelijk was, maar ook omkeerbaar, zelfs na langdurig gebruik van tacrolimus. De waarneming dat PTDM vaak weer verdwijnt in een latere fase na transplantatie als tacrolimusbloedspiegels veel lager zijn dan in de eerste maanden na transplantatie, ondersteunt deze conclusie.

HbA1c is een geglycosileerde (versuikerde) vorm van hemoglobine, die gebruikt wordt als maat voor de gemiddelde glucoseconcentratie tijdens de afgelopen 2 à 3 maanden. Een hoge HbA1c spiegel wordt in verband gebracht met een grote kans op overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten. In **Hoofdstuk 3** vonden we een significante afname van het HbA1c van ongeveer 10% bij niet-diabetespatiënten na een verlaging van de tacrolimusdalspiegel met 30%. Deze verbetering van het HbA1c betekent dat zover als mogelijke verlaging van tacrolimusbloedspiegels zou kunnen bijdragen aan het voorkomen van en verminderen van hart- en vaatziekten. Dit is niet alleen het geval bij patiënten met PTDM, maar ook bij patiënten met afwijkingen in het glucosemetabolisme die nog niet hebben geleid tot waarneembare diabetes mellitus. Zoals al eerder vermeld waren dergelijke afwijkingen voorafgaand aan de transplantatie in onze onderzoeksgroep reeds bij 30% aanwezig.

Na een 30% verlaging van de tacrolimus dalspiegel binnen de streefwaarden nam de nierfunctie met ongeveer 15% toe (**Hoofdstuk 3**). De nierfunctie heeft een voorspellende waarde voor de lange termijn transplantaatoverleving. Verlaging van tacrolimusspiegels zou daarom bij kunnen dragen aan een verbetering van de lange termijn transplantaatoverleving door enerzijds de nierfunctie te verbeteren en anderzijds het glucosemetabolisme.

In **Hoofdstuk 4** hebben we onderzocht of er verschillen waren in glucosemetabolisme tussen patiënten die tacrolimus en patiënten die cyclosporine als belangrijkste immunosuppressivum kregen. Beide groepen gebruikten een gelijke lage dosering corticosteroïden. Met behulp van IVGTTs werden 12 patiënten, die geloot hadden voor cyclosporine, en 11 patiënten, die geloot hadden voor tacrolimus, onderzocht gedurende de eerste drie jaar na transplantatie. Tevens werd

onderzocht of er blijvende schade aan de hormonale functie van de alvleesklier optrad na langdurig gebruik van één van deze medicijnen. De patiënten werden onderzocht 3 weken, 3 en 6 maanden, en 1, 2 en 3 jaar na transplantatie.

Het enige significante verschil tussen de tacrolimus- en cyclosporinegroep tijdens dit drie jaar durende vervolgonderzoek, was een ongeveer 50% lagere insulineproductie drie weken na transplantatie in de tacrolimusgroep. Dit komt overeen met de klinische waarneming dat verschillen in het ontstaan van PTDM tussen op cyclosporine en tacrolimus gebaseerde immunosuppressie met name optreden in de eerste maanden na transplantatie en steeds geringer worden en na een jaar niet meer significant zijn. In de eerste maanden na transplantatie zijn de tacrolimusdoseringen en de streefspiegels veel hoger dan in de latere periode. Deze hogere spiegels vormen de meest waarschijnlijke verklaring voor de significant lagere insulineproductie en het vaker voorkomen van PTDM in de eerste maanden na transplantatie. Ook de veel hogere doseringen corticosteroiden in de eerste maanden na transplantatie in vergelijking met doseringen in de latere periode kunnen bijdragen aan het frequenter voorkomen van PTDM in de eerste maanden na transplantatie.

Bij beide groepen was er een tendens tot verbetering van het glucosemetabolisme (insuline-sensitiviteitsindex) in de eerste zes maanden na transplantatie. Dit ondanks een gelijktijdige toename van de insulineresistentie, vermoedelijk veroorzaakt door een toename van het lichaamsgewicht in de eerste maanden na transplantatie.

Na de eerste zes maanden na transplantatie waren er in het geheel geen veranderingen meer in enige van de parameters (maatstaven) voor glucosemetabolisme. Dit wijst erop dat langdurig gebruik van geen van deze beide middelen leidt tot blijvende schade aan de β -cellen (de cellen die insuline maken) in de alvleesklier. Dit is in tegenspraak met een onderzoek waarbij gevonden werd dat de kans op PTDM toeneemt met de tijd verstreken sinds de transplantatie. Naar onze mening zijn de late gevallen van diabetes mellitus na transplantatie doorgaans veroorzaakt door mechanismen die ook verantwoordelijk zijn voor type 2 diabetes mellitus (“ouderdomssuikerziekte”) in de algemene populatie (zoals ouderdom en overgewicht) en stonden deze waarschijnlijk niet direct in verband met de immunosuppressie of met de transplantatie. De waarneming dat 30% van onze dialysepatiënten al een lage insulineproductie had voordat tacrolimus werd gestart, en dat het lichaamsgewicht bij de meeste patiënten toeneemt na een succesvolle transplantatie, onderstrepen deze veronderstelling.

In **Hoofdstuk 5** wordt een patiënte beschreven die twee jaar na transplantatie PTDM ontwikkelde, in aansluiting aan een hepatitis C infectie. In het eerste jaar na transplantatie werd herhaaldelijk een volledig normale hormonale alvleesklier-

functie vastgesteld. Daarna kreeg ze een hepatitis C infectie en ontstond PTDM. Tijdens de acute infectie bleek de insulineresistentie toe te nemen. Echter toen de hepatitis C infectie wat minder actief werd, en de PTDM al weer verdwenen was, bleek er niet alleen sprake van een toegenomen insulineresistentie, maar bleek er tevens sprake te zijn van een sterk gedaalde insulineproductie. Deze laatste waarneming suggereert een direct effect van het hepatitis C virus op de insulineproductie. Deze verminderde productie bleef alle vier de jaren, waarin patiënte na het verdwijnen van de PTDM gevolgd werd, bestaan.

Bij patiënten bij wie zich onverwacht laat na transplantatie PTDM voordoet moet een infectie, vooral hepatitis C en op grond van literatuurgegevens ook cytomegalovirus, overwogen worden.

Beleid bij posttransplantatie diabetes mellitus

Op grond van de onderzoeken beschreven in Hoofdstuk 2, 3, 4 en 5 hebben we een aantal beleidsrichtlijnen opgesteld gericht op verbetering van het glucosemetabolisme bij niertransplantatiepatiënten die behandeld worden met tacrolimus als basis-immunosuppressivum. Pijlers van dit beleid zijn afbouwen en staken van de corticosteroiden en vervolgens verminderen van de tacrolimusdosering. De exacte uitvoering van deze maatregelen is beschreven in **Hoofdstuk 8**.

Farmacokinetische onderzoeken

Het tweede deel van het proefschrift richt zich op vragen betreffende farmacokinetische aspecten van tacrolimus. Bij farmacokinetiek wordt bekeken hoe een geneesmiddel zich gedraagt in het lichaam. Voorbeelden hiervan zijn: hoe snel en hoeveel wordt er opgenomen uit de darm? Waar komt het dan in het lichaam terecht? Welk deel van de totale hoeveelheid van het medicament in het lichaam is verantwoordelijk voor de werking? Hoe wordt het middel afgebroken en hoe wordt het verwijderd uit het lichaam?

De basale farmacokinetische aspecten van tacrolimus worden besproken in **Hoofdstuk 1**. Er is een grote variatie tussen personen in opname (absorptie), mogelijk ten gevolge van een belangrijke omzetting (metabolisatie) in de darm door cytochroom P450. Na opname bindt tacrolimus aan hemoglobine en albumine in het bloed en verdeelt het zich verder in het lichaam. Er is slechts een zeer klein ongebonden gedeelte in het bloed aanwezig wat verantwoordelijk is voor de immunosuppressieve werking en ook voor de bijwerkingen.

De uitscheiding vindt plaats via omzetting in de lever door het cytochroom P450-enzym. De totale blootstelling kan het nauwkeurigst worden gemeten door middel van farmacokinetische profielen. Hierbij worden op meerdere tijdstippen tacrolimusspiegels bepaald vanaf een tijdstip onmiddellijk voorafgaand aan de

inname van een ochtenddosering tot aan het tijdstip voorafgaand aan de inname van de daarop volgende avonddosering. De totale blootstelling kan dan worden berekend door de spiegels tegen de tijd uit te zetten in een grafiek en vervolgens de oppervlakte onder de concentratie-tijd-curve (AUC) te berekenen. Omdat het klinisch onmogelijk is om bij iedere patiënt dergelijke farmacokinetische profielen uit te voeren werd er een maat gezocht die goed overeenkwam met de AUC. Het vrij sterke verband tussen AUC en dalspiegelconcentraties van tacrolimus in volbloed leidden tot het gebruik van dalspiegels als maat voor de totale blootstelling en daardoor tevens als maat voor doseringsaanpassingen.

Bij levertransplantatiepatiënten werden grote verschillen tussen personen in farmacokinetische profielen beschreven. In **Hoofdstuk 6a** hebben we onderzocht of dergelijke grote verschillen tussen farmacokinetische profielen zich ook voordoen bij niertransplantatiekandidaten, en indien dit het geval is of er dan nog verschillen bestaan tussen diabetes mellitus patiënten en patiënten zonder diabetes mellitus. Dit laatste omdat bij patiënten met diabetes mellitus stoornissen in de maagontlediging kunnen voorkomen die de opname van tacrolimus zou kunnen beïnvloeden. Zoals bij levertransplantatiepatiënten waren er ook hier grote verschillen tussen de transplantatiekandidaten, met maximale AUCs vier tot zeven maal zo hoog als minimale AUCs. Deze verschillen waren iets uitgesprokener voor diabetes mellitus patiënten. Hoewel het maken van farmacokinetische profielen tijdrovend en kostbaar is, lijkt het uiterst waardevol om patiënten met een te hoge blootstelling aan tacrolimus (hetgeen de nierfunctie negatief zal beïnvloeden) en met een te lage blootstelling aan tacrolimus (een risicofactor voor afstoting) op te sporen.

Bij gezonde vrijwilligers en bij levertransplantatiepatiënten beïnvloedde de aanwezigheid van vetrijk of koolhydraatrijk voedsel de orale biologische beschikbaarheid (het werkzame gedeelte van de ingenomen dosis) van tacrolimus. Daarom werd alle patiënten geadviseerd om niets te eten of drinken van twee uur voor tot één uur na de tweemaal daagse inname van tacrolimus. Dit betekende dat er gedurende zes uur per dag geen voedsel of drinken genuttigd kon worden! Of deze onplezierige maatregelen ook noodzakelijk waren voor niertransplantatiepatiënten, die bovendien een in het algemeen minder vetrijk Europees ontbijt gebruikten was onbekend.

In **Hoofdstuk 6b** werd bij transplantatiekandidaten onderzocht of niet-nuchtere inname van tacrolimus de orale biologische beschikbaarheid zou beïnvloeden. Dit werd zowel voor diabetes mellitus als niet-diabetes mellitus patiënten onderzocht. De patiënten kregen een standaardontbijt met een hoog vetgehalte. Bij gelijktijdige inname met voedsel, daalde de maximaal bereikte concentratie (C_{max}) met 22% bij niet-diabetes patiënten en met 42% bij diabetes patiënten. De tijd tot het bereiken van de maximale concentratie (t_{max}) nam toe met respectievelijk 50% en 100%,

terwijl de AUC onveranderd bleef. Dit wijst erop dat, ondanks tragere opname, de totale blootstelling aan tacrolimus niet beïnvloed wordt door gelijktijdige inname van tacrolimus en voedsel.

In **Hoofdstuk 6c** werden de verschillen tussen niet-nuchtere en nuchtere inname van tacrolimus bestudeerd in niertransplantatiepatiënten. Bovendien werd er bekeken of deze anders waren op verschillende tijdstippen na transplantatie. Opnieuw werd een standaardontbijt met een hoog vetgehalte verstrekt. Wanneer we de nuchtere inname en de niet-nuchtere inname van tacrolimus vergeleken zagen we dat de gemiddelde C_{\max} ongeveer 40% afnam en de gemiddelde t_{\max} ongeveer 40% toenam, maar dat er slechts geringe afnamen in de AUCs werden gevonden: slechts 2% tot 12%. Dit wijst evenals het onderzoek beschreven in Hoofdstuk 6b op vertraagde opname van het medicament verderop in het maagdarmkanaal. Dalingen van de tacrolimusdalspiegels waren in het algemeen meer uitgesproken bij diabetes mellitus patiënten.

In **Hoofdstuk 6d** hebben we onderzocht of tacrolimusdalspiegels binnen de streefwaarden bleven na poliklinische omzetting van nuchtere naar niet-nuchtere inname van tacrolimus. De patiënten mochten hun eigen voedsel kiezen. Zij startten een week voor een routinecontrole. Na deze week werden de dalspiegels bepaald die na een dergelijke periode een nieuwe stabiele waarde bereikt hebben. De tacrolimusdalspiegel veranderde niet significant. Alle dalspiegels bleven bovendien binnen de streefwaarden en er traden geen afstotingen op.

Beleid met betrekking tot niet-nuchtere inname van tacrolimus

Op grond van de onderzoeken beschreven in Hoofdstuk 6 concluderen we dat er weliswaar verschillen tussen niet-nuchtere en nuchtere inname van tacrolimus bestaan, met name bij diabetes mellitus patiënten, maar dat deze verschillen klinisch niet belangrijk zijn omdat alle dalspiegels binnen de streefwaarden bleven en dat daarom levenslange regels met betrekking tot nuchtere inname van tacrolimus niet nodig zijn. Daarom is ons huidige beleid gericht op omzetting naar niet-nuchtere inname van tacrolimus bij alle patiënten. Omdat het geringste verschil tussen de nuchtere en niet-nuchtere AUCs gevonden werd drie weken na transplantatie en slechts 2% bedroeg adviseerden we omzetting naar niet-nuchtere inname van tacrolimus zonder aanpassing van de dosis op dit tijdstip, op voorwaarde dat de tacrolimus dalspiegels voor omzetting binnen de streefwaarden liggen. Bij patiënten die na deze periode tacrolimus nog op nuchtere maag innemen, kan de methode beschreven in Hoofdstuk 6d gevolgd worden, dat wil zeggen omzetting één week voor een routinepoli-bezoek.

Interactie tussen tacrolimus and corticosteroiden

De eliminatiehalfwaardetijd (de tijd waarin de helft van het geneesmiddel verwijderd is) van tacrolimus is lang, ongeveer 40 uur. Tacrolimus is in bloed grotendeels gebonden aan albumine en hemoglobine. Het ongebonden gedeelte is verantwoordelijk voor de immunosuppressieve werking en is ook het gedeelte dat omgezet wordt. Omzetting vindt plaats via het cytochroom P450 3A4 iso-enzym in de darm en vooral in de lever. Corticosteroiden verhogen de activiteit van het cytochroom P450 3A4 iso-enzym. Vanuit dierproeven en experimentele onderzoeken was een interactie (onderlinge beïnvloeding) tussen tacrolimus en corticosteroiden beschreven. Er waren geen gegevens bekend bij mensen. In **Hoofdstuk 7** hebben we het effect van stoppen van corticosteroiden op de tacrolimusdalspiegels onderzocht. Na het staken van 5 of 10 milligram prednisolon steeg de mediane tacrolimusblootstelling met 40%, en bij individuele patiënten wel tot 200%. Dit effect lijkt dosisafhankelijk, aangezien de toename van de tacrolimusdalspiegel hoger was na het staken van 10 mg dan na het staken van 5 mg prednisolon. Klinisch belangrijke toenames van meer dan 20% werden gevonden bij ongeveer de helft van de patiënten. Het feit dat er bij de overigen geen verhoging van de tacrolimusdalspiegel optrad, kan mogelijk te maken hebben met verschillen in de activiteit van het cytochroom P450 3A4. Op grond van klinische parameters konden we geen onderscheid maken tussen patiënten bij wie de tacrolimusdalspiegel steeg en bij wie dit niet gebeurde. Daarom is het belangrijk om tacrolimusdalspiegels regelmatig te controleren tijdens vermindering van de dosering corticosteroiden. Het is mogelijk dat kort na transplantatie de effecten van verlaging van de in aanvang hogere doseringen corticosteroiden nog veel uitgesprokener zijn. Dit zou een bijkomende verklaring kunnen zijn voor de afnemende behoefte aan tacrolimus in de loop van de tijd.

Evenals cyclosporine, is ook tacrolimus schadelijk voor de nierfunctie. Het veroorzaakt een dosisafhankelijke vaatvernauwing in de nier. In **Hoofdstuk 7** zagen we dat een toename van de tacrolimusdalspiegel na staken van corticosteroiden een toename van het serumkreatinine (een maat voor de nierfunctie; hoe hoger het kreatinine in het bloed, hoe slechter de nierfunctie) veroorzaakte. Dit zou foutief beoordeeld kunnen worden als afstoting! Daarom is kennis van de interactie tussen tacrolimus en corticosteroiden van praktisch belang voor de directe patiëntenzorg.

Tot slot

In het eerste gedeelte van dit proefschrift werd de rol van tacrolimus en corticosteroiden in stoornissen van het glucosemetabolisme beschreven.

Tacrolimus veroorzaakte een omkeerbare afname van de insulineproductie door de alvleesklier, terwijl corticosteroiden in verband werden gebracht met een toename van de insulineresistentie. Corticosteroiden werden tevens in verband gebracht met stoornissen in de vetstofwisseling. Daarom zal staken van corticosteroiden en handhaving van een zo laag mogelijke tacrolimusdalspiegel de vetstofwisseling verbeteren en zal het verstoren van het glucosemetabolisme minimaliseren. Tijdens de afbouwfase van de corticosteroiden moeten de tacrolimusspiegels nauwkeurig bewaakt worden. Een toename van de tacrolimusdalspiegel als gevolg van een interactie tussen tacrolimus en corticosteroiden zal optreden bij ongeveer de helft van de patiënten.

In vergelijking met gebruik van cyclosporine, gaat gebruik van tacrolimus gepaard met minder acute afstotingen, minder hypertensie (hoge bloeddruk) en minder hyperlipidemie (verhoging van de vetten in het bloed). Bovendien wordt tacrolimus, in tegenstelling tot cyclosporine, niet in verband gebracht met hirsutisme (overmatige haargroei) en gingiva-hyperplasie (tandvleswoekering). Wij toonden aan dat op lange termijn het glucosemetabolisme niet significant verschillend was voor patiënten die behandeld werden met cyclosporine in vergelijking met patiënten behandeld met tacrolimus. Daarom is de kans op lange termijn transplantaatdisfunctie en op overlijden ten gevolge van hart- en vaatziekten lager voor patiënten behandeld met tacrolimus dan voor patiënten behandeld met cyclosporine. Gebaseerd op de beschikbare onderzoeken met betrekking tot werkzaamheid van de verschillende immunosuppressieve schema's, en op de onderzoeken in dit proefschrift, heeft tacrolimus de voorkeur als belangrijkste immunosuppressivum bij de onderhoudsbehandeling van nier-transplantatiepatiënten.