

# Use of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients

Citation for published version (APA):

Cheung, C. Y. (2009). *Use of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091210cc>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20091210cc](https://doi.org/10.26481/dis.20091210cc)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting

## Samenvatting

In dit proefschrift worden enkele vraagstellingen besproken samenhangend met het gebruik van immunosuppressiva in een groep Chinese ontvangers van een niertransplantatie.

### Tacrolimus en Cyclosporine: effectiviteit en nierfunctie

In hoofdstuk 2 staan de resultaten beschreven van onze studie naar verschillen in klinische uitkomstparameters van 66 postmortale Chinese niertransplantaties behandeld met cyclosporine of tacrolimus. De effectiviteit van deze twee immuunsuppressiva zijn weliswaar vaker onderzocht, maar die studies hebben als nadeel dat er tussen beide onderzoeksgroepen ook verschillen bestaan in de herkomst van de donornier. Daarnaast werden die studies vaak in verschillende centra uitgevoerd. In onze studie is dit vermeden door randomisatie van beide nieren van dezelfde donor naar de twee behandelingsarmen en het transplanteren in één transplantatiecentrum. Zo'n studie werd niet eerder verricht. Tevens werd de dosering geoptimaliseerd van zowel cyclosporine als tacrolimus door deze te baseren op verkorte AUC (area under the curve)-berekeningen en niet op alleen dalspiegels. De resultaten van de studie tonen een halvering van het relatieve risico op het optreden van acute rejectie in patiënten die met tacrolimus werden behandeld. Dit verschil was in deze studie statistisch niet significant, mogelijk samenhangend met het relatief geringe aantal geïncludeerde patiënten en het gematigde rejectiepercentage. In een - nog niet gepubliceerde - vervolgstudie waarin 76 patiënten gedurende tenminste zes jaar vervolgd werden, was het acute rejectie percentage wel statistisch significant verschillend: tacrolimus 18.4% t.o.v. cyclosporine 42.1%.

Tevens werd in deze studie aangetoond dat patiënten die behandeld werden met tacrolimus – i.p.v. cyclosporine - vanaf zes maanden na transplantatie een betere nierfunctie hebben en dat de nierfunctie ook minder verslechterde (Hoofdstuk 2). Essentieel hierbij is dat door de directe vergelijking van de functie van beide nieren van één donor donor- en centrumbias uitgesloten zijn en dat de verschillen in nierfunctie direct toe te schrijven zijn aan verschillen in het gebruikte immunosuppressivum. In de nog niet gepubliceerde vervolgstudie werd aangetoond dat dit verschil tot zes jaar follow-up blijft bestaan.

Mogelijke verklaringen voor het gevonden verschil zijn een lagere nefrotoxiciteit van tacrolimus en/of verminderde efficiëntie van cyclosporine in het vermijden van (subklinische) rejectie, eventueel leidend tot chronische transplantaat disfunctie.

Een recente grote studie, de ELITE-Symphony studie, bevestigt de betere nierfunctie in tacrolimus-behandelde patiënten op 1 jaar na transplantatie.

## Interleukin-2 receptor antagonist

Het is aangetoond dat het toevoegen van interleukine-2 receptor antagonist (basiliximab of daclizumab) aan een cyclosporine-bevattend immuunsuppressief schema het optreden van biopsie-bewezen resectie met 30-40% wordt gereduceerd. Dit was nog niet onderzocht in gerandomiseerde studies bij het gebruik van een tacrolimus-bevattende immuunsuppressief schema. In hoofdstuk 3 is een prospectieve studie beschreven naar de effectiviteit en veiligheid van het toevoegen van daclizumab aan Chinese ontvangers van een 1<sup>e</sup> postmortale niertransplantatie behandeld met tacrolimus, azathioprine en prednisolon. De incidentie van het optreden van acute resectie was niet significant verschillend tussen beide groep: 19% in de controle-groep en 11% indien daclizumab was toegevoegd. Er waren ook geen verschillen in het optreden van infecties, cardiovasculaire bijwerkingen en transplantaat- en patiëntoverleving. Geconcludeerd werd, dat niet aangetoond is dat het toevoegen van daclizumab aan bovengenoemd immuunsuppressief schema aan patiënten met een laag immunologisch risico op acute afstoting zinvol is.

## Hyperglycemie en metabool syndroom

In hoofdstuk 4 en 5 wordt gekeken naar het optreden van hyperglycemie en het metabool syndroom in een populatie Chinese ontvangers van een niertransplantatie.

In een groep van 119 Chinese niertransplantatie patiënten behandeld met 7.5 mg prednisolon en cyclosporine of tacrolimus, werd cross-sectioneel gekeken naar het percentage patiënten met een abnormale glucose metabolisme (AGM) volgens de ADA (American Diabetes Association)-criteria. Bij patiënten die niet bekend waren met Post Transplantatie Diabetes Mellitus en een nuchter glucose >5.6 mmol/l hadden werd een orale glucose tolerantie test (OGTT) verricht. De resultaten van deze studie staan beschreven in hoofdstuk 4. Het percentage patiënten met AGM was 38% in de tacrolimus groep en 27% in de cyclosporine groep (verschil niet statistisch significant). Dit percentage komt overeen met het percentage dat in Kaukasische patiënten is gevonden.

In hoofdstuk 5 werd de incidentie van het metabool syndroom cross-sectioneel gemeten in een Chinese groep ontvangers van een niertransplantatie. Bekend is dat dit percentage in ontvangers van een niertransplantaat hoger is dan in de algehele bevolking en in Kaukasiers varieert van 38-63%. Het optreden van het metabool syndroom is geassocieerd met een verminderde nierfunctie en atherosclerotische ziektes. In deze groep patiënten was het percentage patiënten met een metabool syndroom 32%.

## Pharmacogenetica

Tacrolimus heeft een grote inter- en intraindividuele variatie in de dosering ter bereiken van de streefwaarde. Daarom is hierbij Therapeutic Drug Monitoring (TDM) nodig. Door voorafgaand aan de transplantatie de factoren te kennen die (een deel van) deze variatie verklaren, kan de dosering tacrolimus beter geïndividualiseerd worden met een geringere kans op onder- of overdosering. Ook kan daarmee in een later stadium beter voorspeld worden wanneer TDM nodig is, bijv. bij de introductie van een geneesmiddel waarvan bekend is dat dit de absorptie of metabolisme van tacrolimus verandert.

Enzymsystemen van belang bij de absorptie en metabolisme van tacrolimus zijn met name ABCB1 (MDR-1) en cytochrome P450 (CYP) subtypes 3A4 en 3A5. Door mutaties in de genen hiervan kan de activiteit veranderen. Deze mutaties kunnen in verschillende bevolkingsgroepen in verschillende mate aanwezig zijn.

In dit proefschrift hebben we de correlatie van polymorfismes bestudeerd in relatie tot:

1. Een 2-punts verkorte AUC genormaliseerd voor de dosering ( $dnAUC_{0-12}$ ) in 103 stabiele Chinese ontvangers van een niertransplantaat (Hoofdstuk 6)
2. Een 9-punt  $dnAUC_{0-12}$  in twee groepen Kaukasische ontvangers van een niertransplantaat: 26 vroeg en 37 laat na transplantatie (Hoofdstuk 7)

In hoofdstuk 6, werden de Chinese ontvangers van een niertransplantaat ongeveer drie jaar na transplantatie onderzocht op mutaties in het ABCB1 systeem en de correlatie hiervan met de  $dnAUC_{0-12}$ . Er werd geen correlatie gevonden tussen ABCB1 systeem haplotype en  $dnAUC_{0-12}$ . Patiënten met het 2677TT of 3435TT genotype hadden een significant lagere  $dnAUC_{0-12}$  welke verdween indien het CYP3A polymorfisme werd geïncludeerd in het model. De conclusie was dat de gepubliceerde correlatie tussen mutaties in het ABCB1 systeem en  $dnAUC_{0-12}$  van tacrolimus komt door genetische linkage van het ABCB1 systeem met andere polymorfismes, zoals het CYP3A systeem.

Polymorfisme in CYP3A5 was geassocieerd met de dosis (en  $dnAUC_{0-12}$ ) van tacrolimus. De frequentie van het CYP3A5\*1 polymorfisme is hoger in de Chinese populatie (t.o.v. de Kaukasische populatie) en verklaarde ruim 35% van de variatie in dagelijkse tacrolimus dosis.

In hoofdstuk 7 beschrijven we een onderzoek bij 63 Kaukasische ontvangers van een niertransplantatie waarvan een compleet 9-punts 12-uurs AUC van tacrolimus beschikbaar was: 26 patiënten waren onderzocht binnen 3 maanden na transplantatie en 37 patiënten tenminste 1 jaar na transplantatie. Zij werden getypeerd voor polymorfismes in het ABCB1 systeem en CYP3A.

Noch de individuele polymorfismes van het ABCB1 systeem, noch de ABCB1 haplotypes waren geassocieerd met enige farmacokinetische parameter. Daarentegen hadden dragers van het CYP3A5\*3 allel zowel in de vroege als late groep een significant hogere spiegels ( $dnC_0$ ,  $dnAUC_{0-12}$  en  $dnC_{max}$ ). De frequentie van het CYP3A5\*1 allel was in de vroege groep hoger dan verwacht o.b.v. prevalentie in de bevolking. Gepostuleerd werd dat deze patiënten na transplantatie mogelijk meer problemen hadden met het bereiken van de streefwaardes voor tacrolimus dan homozygote dragers van het CYP3A5\*3 variant. Dit kan van belang zijn in de Chinese bevolking, alwaar het CYP3A5\*1 allel een vaker voorkomt dan in de Kaukasische populatie. Het voorafgaand aan de transplantatie bepalen van de CYP3A5 genotype zou kunnen bijdragen aan het optimaliseren van de initiële tacrolimus dosering.

### Dried Blood Spot in niertransplantatie

Dried blood spot (DBS) wordt frequent toegepast in de neonatologie en is ook toepasbaar bij antimalaria en anti-HIV medicatie. Tot nu toe werd het echter niet toegepast voor TDM van tacrolimus. In hoofdstuk 8 wordt de toepassing van DBS beschreven bij 36 Chinese ontvangers van een niertransplantatie. In totaal waren er 108 DBS monsters afgenomen middels een vingerprik, waarvan slechts twee niet beoordeelbaar waren. De correlatie tussen de bloedwaardes en de berekende verkorte  $AUC_{0-12}$  van monsters verkregen via veneuze bloedafnames (bepaald in Hong Kong) en vingerprik m.b.v. DBS (bepaald in Maastricht) was uitstekend ( $r^2=0.96$ ,  $P<0.0001$ ). De test was reproduceerbaar en de monsters bleven stabiel ondanks de langdurige reis. Het voordeel van DBS voor patiënten is m.n. dat in de thuissituatie op de gewenste tijden een monsterafname plaats kan vinden i.p.v. afname in een ziekenhuis met extra reistijden en wachttijden bij de prikdienst. Bovendien kan de uitslag bekend zijn t.t.v. een poliklinisch bezoek.