

Ontwikkeling van een populatiefarmacokinetisch model voor ciclosporine bij kinderen met een niertransplantaat

C.D.M. Hooymans^{a*}, K. Cransberg^b, L.K. van Rossum^c, A.G. Vulto^d, R.E. Aarnoutse^e, E.A.M. Cornelissen^f en R.A.A. Mathôt^g

^a Ten tijde van het onderzoek ziekenhuisapotheker i.o., Erasmus MC, Rotterdam.

^b Kindernefroloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

^c Ziekenhuisapotheker, Atrium MC Parkstad, Heerlen.

^d Ziekenhuisapotheker-farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam.

^e Ziekenhuisapotheker, UMC St Radboud, Nijmegen.

^f Kindernefroloog, UMC St Radboud, Nijmegen.

^g Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: Franciscusziekenhuis Roosendaal, chooymans@fzr.nl.

Kernpunten

- Een populatiefarmacokinetisch model is opgesteld voor ciclosporine bij kinderen met een niertransplantaat.
- Voor *therapeutic drug monitoring* van ciclosporine bij kinderen is een model beschikbaar in MWPharm.
- Significante covariaten voor de klaring zijn leeftijd, soort niertransplantatie, ziekenhuis en geslacht.
- Amlodipine, flucloxacilline, foliumzuur en natriumwaterstofcarbonaat beïnvloeden de farmacokinetiek van ciclosporine.

Ciclosporine is een immunosuppressivum dat bij kinderen en volwassenen wordt gebruikt om afstoting van een niertransplantaat te voorkomen. Ciclosporinespiegels worden gemonitord om acute afstoting van het transplantaat (te lage spiegel) en bijwerkingen (te hoge spiegel) te voorkomen [1, 2]. Voor deze monitoring kunnen dalspiegels (C_0 ; concentratie op tijdstip 0), C_2 -spiegels (concentratie 2 uur na inname) en de AUC (oppervlakte onder de concentratie-tijd-curve) worden gebruikt. De blootstelling (AUC) correleert met de kans op acute afstoting, *graft survival* en nefrotoxiciteit [3, 4]. Om de kinderen zo min mogelijk te belasten, kan voor de bepaling van de AUC_{0-12} een *limited sampling*-methode worden gebruikt, waarbij de blootstelling geschat wordt met een relatief klein aantal bloedmonsters. Bij volwassenen is hiervoor onder meer de maximum a posteriori (MAP) bayesiaanse analyse routinematig in gebruik. Deze methode geeft een betere voorspelling van de 'blootstelling' aan ciclosporine dan alleen dalspiegels [5]. Het doel van dit onderzoek is: populatiefarmacokinetische parameters opstellen voor ciclosporine bij kinderen met een niertransplantaat. Met deze parameters en MAP-bayesiaanse analyse kan de blootstelling aan ciclosporine worden geschat.

Methoden

De onderzoekspopulatie bestond uit 42 jongens en 25 meisjes (leeftijd 3-19 jaar) die een niertransplantatie hadden ondergaan en

Abstract

Development of a population pharmacokinetic model for ciclosporin in children with a renal transplant

Objective

Ciclosporin, an immunosuppressant which is used to prevent rejection after organ transplantation, has a narrow therapeutic window. A population pharmacokinetic (PK) study was performed in children with a renal transplant to study relationships between PK parameters and specific patient characteristics.

Design and methods

Retrospective clinical routine data were obtained from 42 boys and 25 girls with a median age of 11 years (range 3-19 years) and weight of 33 kg (14-80 kg). Population PK parameters were estimated using non-linear mixed effects modelling. PK parameters were normalised to a patient with standard weight of 70 kg using allometric 1/4 power models.

Results

The pharmacokinetics of ciclosporin were described by a two-compartment model with time-lagged first order absorption. The volumes of distribution did not change as a function of age whereas clearance (CL) decreased from 48 (l/h)/(70kg) in a 4-year-old patient to 38 (l/h)/(70kg) in an 18-year-old patient ($p < 0.001$). CL in boys was 10% lower than in girls ($p < 0.001$). Co-ingestion of amlodipine decreased clearance with 11% whereas flucloxacillin, folic acid, and sodium hydrogen carbonate use was associated with increased clearance (56%, 26%, 13%) ($p < 0.001$). Introduction of the covariates reduced unexplained inter-patient variability in CL from 34% to 23%.

Conclusion

The higher clearance in younger children can be explained by increased hepatic or intestinal CYP3A activity in this age group and confirms age-specific dosage requirements. Amlodipine and flucloxacillin have been suggested to respectively inhibit and induce CYP3A4 activity.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(4):90-93.

onder behandeling waren in het Erasmus MC-Sophia (Rotterdam) of het UMC St Radboud (Nijmegen). Patiëntgegevens en (routinematig bepaalde) ciclosporinespiegels ($n = 1335$) zijn verzameld over de periode 1999-2007 (tabel 1). De niertransplantaties waren voornamelijk uitgevoerd vanwege aangeboren nier- of urologische afwijkingen en verworven syndromen. Na transplantatie, als het serumcreatininegehalte gehalveerd was, werd een behandeling met tweemaal daags 4 mg/kg ciclosporine gestart (Neoral-capsules of -drank). De dosering werd aangepast op geleide van de bloedspiegel (streef-

Tabel 1
Patiëntkarakteristieken

	Tijd na transplantatie			
	maand 0-3 [□]	maand 4-12 [□]	jaar 1-4 [□]	jaar 5 en later [□]
Man	24	27	31	10
Vrouw	12	16	17	7
Leeftijdsklasse 0-7 jaar	14	15	13	0
Leeftijdsklasse 8-18 jaar	22	28	35	17
Leeftijd (j)	10 ± 5 (3-18)	10 ± 5 (3-18)	11 ± 4 (4-18)	14 ± 3 (9-19)
Gewicht (kg)	33 ± 17 (14-68)	37 ± 18 (16-73)	40 ± 18 (16-98)	50 ± 16 (27-80)
Lengte (cm)	132 ± 29 (85-186)	134 ± 27 (89-187)	138 ± 23 (98-184)	150 ± 15 (128-177)
Ciclosporinebepalingen	379	269	537	150
Serumcreatinine (µmol/l)	101 ± 90 (27-438)	91 ± 60 (35-332)	96 ± 41 (42-270)	115 ± 44 (73-253)
Creatinineklaring [ml/(min · 1,73 m ²)]	73 ± 34 (16-165)	70 ± 21 (18-111)	63 ± 17 (21-110)	57 ± 16 (28-81)
ASAT (IE/l)	23 ± 9 (8-60)	23 ± 12 (5-80)	23 ± 10 (9-68)	21 ± 5 (14-32)
ALAT (IE/l)	33 ± 29 (7-148)	15 ± 7 (5-40)	15 ± 8 (5-44)	14 ± 7 (5-34)
Ciclosporinedosis (mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹)	7,7 ± 1,7 (5,0-12,6)	6,3 ± 2,2 (2,0-12,2)	5,6 ± 2,3 (1,9-11,3)	4,5 ± 1,7 (1,9-7,9)
Overige immunosuppressiva				
Prednison	36	43	48	17
Mycofenolaat mofetil	36	41	36	3
Azathioprine	0	0	0	1
Overige medicatie				
Calciumantagonisten	22	20	16	6
Bètablokkers	6	9	9	6
ACE-remmers	4	7	11	6
Diuretica	13	11	8	4
Antibiotica	39	29	21	5
Antivirale middelen	16	10	0	0
Antimycotica	0	2	0	0
Protonpompremmers	8	3	2	0
H ₂ -receptorantagonisten	0	2	0	0
Vitaminen	9	12	29	11

[□] Voor de beschrijving van de onderzoekspopulatie is per periode van elke patiënt de eerst beschreven waarde genomen. De getallen zijn gemiddelden ± SD en bereik.

waarden: C₀ 150-200 µg/l; na drie maanden: C₀ 100-150 µg/l). Daarnaast kreeg elke patiënt volgens protocol basiliximab, mycofenolaat mofetil en corticosteroïden. De ciclosporinespiegels werden met de volgende methoden bepaald: fluorescentiepolarisatie-immunoassay op een TDx-FLx (Abbott Diagnostics) of *enzyme multiplied immunoassay technique* (EMIT 2000 assay) op een Cobas Mira Plus (Roche Diagnostic Systems).

De farmacokinetische analyses zijn uitgevoerd met de populatiefarmacokinetieksoftware NONMEM (*non-linear mixed effect modeling*, versie 6). De gegevens zijn logaritmisch getransformeerd en gedurende het gehele proces is de methode *first order* (FO) gebruikt [6]. De farmacokinetiek van ciclosporine is beschreven met een lineair tweecompartimentenmodel met eerste-orde-absorptie en -eliminatie (figuur 1). Absorptiesnelheid (K_a), 'dode tijd' na inname (t_{lag}), klaring (CL), intercompartimentele klaring (Q), en verdelingsvolumina van het centrale en perifere compartiment (V₁, V₂) zijn

geschat. Aangezien gegevens zijn gebruikt die na orale toediening zijn verzameld, is voor de volgende parameters de ratio met de biologische beschikbaarheid (F) geschat: CL/F, Q/F, V₁/F en V₂/F. Voor gebruik in het farmacokinetiekprogramma MW-Pharm zijn secundaire farmacokinetische parameters geschat: K_{el} (eliminatiesnelheidsconstante) en k₁₂ en k₂₁ (snelheidsconstanten voor transport tussen de compartimenten 1 en 2 en omgekeerd). Interpatiënt- en residuele variaties zijn geschat met respectievelijk een proportioneel en een additief foutenmodel. De farmacokinetische parameters zijn allometrisch genormaliseerd volgens:

$$CL_i = CL_{70\text{kg}} \cdot (G_i/70)^{0,75}$$

$$V_i = V_{70\text{kg}} \cdot (G_i/70)$$

waarbij CL_i en V_i respectievelijk de klaring en het verdelingsvolume zijn in een individuele patiënt met gewicht G_i, en CL_{70kg} en V_{70kg} de waarden zijn van een standaard patiënt met een lichaamsgewicht van 70 kg [7].

Tabel 2

Populatiefarmacokinetische parameters van ciclosporine

Parameter	Gemiddelde	Interindividuele variatie (%)
t_{lag} (h)	0,32	26
• t_{lag} -tijd na transplantatie (TATX)	0,115	
• t_{lag} -formulering (FORM)	0,828	
K_a (h^{-1})	1,6	156
V_1 (l)	221	68
CL (l/h)	40	23
• CL-leeftijd (AGE)	-0,138	
• CL-categorie niertransplantatie (CTNX)	0,94	
• CL-ziekenhuis (CENT)	0,90	
• CL-geslacht (GEND)	1,10	
• CL-amlodipine (AMLO)	0,89	
• CL-flucloxacilline (FLUC)	1,56	
• CL-foliumzuur (FOLI)	1,26	
• CL-natriumwaterstofcarbonaat (NABI)	1,13	
V_2 (l)	1680	
Q (l/h)	23	
Additieve residuele fout	0,27	

De farmacokinetische parameters zijn genormaliseerd naar een gewicht van 70 kg, $F = 1$

Formules

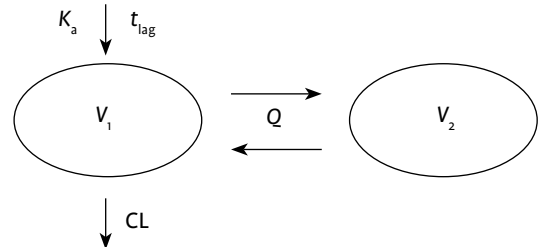
$$t_{lag} = 0,32 \cdot (TATX/314)^{0,115} \cdot 0,83^{FORM}$$

$$CL = 40 \cdot (\text{gewicht}/70)^{0,75} \cdot (AGE/18)^{-0} \cdot 1380,94^{CTNX} \cdot 0,90^{CENT} \cdot 1,10^{GEND} \cdot 0,89^{AMLO} \cdot 1,56^{FLUC} \cdot 1,26^{FOLI} \cdot 1,13^{NABI}$$

waarbij FORM = 0 (capsules) of 1 (drank), CTNX = 0 (congenitale nierafwijking) of 1 (verworven nierafwijking), CENT = 0 (Erasmus MC) of 1 (UMC St Radboud), GEND = 0 (vrouw) of 1 (man), AMLO, FLUC, FOLI, NABI = 0 (geen gebruik) of 1 (gebruik)

Figuur 1

Farmacokinetisch tweecompartimentenmodel voor ciclosporine bij kinderen met een niertransplantaat



K_a : absorptiesnelheid; t_{lag} : 'dode tijd' na inname; CL: klaring; Q : intercompartmentele klaring; V_1 : verdelingsvolume van het centrale compartiment; V_2 : verdelingsvolume van het perifere compartiment

Tabel 3

Populatiefarmacokinetische parameters voor gebruik in MwPharm

Parameters	Gemiddelde	Interindividuele variatie (%)
t_{lag} (h)	0,31	0,14
K_a (h^{-1})	1,9	3,0
V_1/F (l/kg)	3,2	1,4
$K \leq 7$ jaar (h^{-1})	0,26	0,08
$K > 7$ jaar (h^{-1})	0,21	0,06
K12 (h^{-1})	0,083	-
K21 (h^{-1})	0,013	-
Proportionele fout (%)	26	

In de populatieanalyse zijn de relaties onderzocht tussen de farmacokinetiek en specifieke patiëntfactoren, zoals vermeld in tabel 1. De statistische significantie van de relaties is vastgesteld met de *log-likelihood*-test. Een p -waarde $< 0,001$ was indicatief voor statistische significantie. Het populatiemodel is gevalideerd met een *bootstrap*-analyse [8].

Resultaten

De populatiefarmacokinetiek van ciclosporine bij kinderen met een niertransplantaat is adequaat beschreven met een tweecompartimentenmodel (tabel 2). De resultaten van de *bootstrap*-analyse kwamen overeen met die in tabel 2. De klaring CL_{70kg} nam significant af met het stijgen van de leeftijd. Bij gebruik van flucloxacilline, foliumzuur en natriumwaterstofcarbonaat is een verhoogde klaring waargenomen (respectievelijk 56%, 26% en 13%). De klaring van jongens was 10% hoger dan die van meisjes. De klaring was verlaagd

bij gebruik van amlodipine (11%) en bij patiënten met een verworven nieraandoening in vergelijking met andere nieraandoeningen (6%). Daarnaast was de klaring van patiënten in het UMC St Radboud 10% lager dan die van patiënten in het Erasmus MC. Door inclusie van voorafgaande covariaten in het populatiemodel daalde de interpatiëntvariabiliteit van 34% naar 23%. Na toediening van de drank was de t_{lag} 17% (3 minuten) korter dan bij gebruik van capsules. De t_{lag} nam toe met de tijd na transplantatie van 0,18 naar 0,42 uur (respectievelijk 2 en 3522 dagen na transplantatie).

De geschatte populatiefarmacokinetische parameters voor gebruik in MW-Pharm zijn weergegeven in tabel 3.

Beschouwing en conclusie

In dit onderzoek is een populatiefarmacokinetisch model ontwikkeld op basis van routinematig afgenomen ciclosporinespiegels bij kinderen met een niertransplantaat.

In de farmacokinetiek is een aanzienlijke variatie. De absorptiesnelheid (K_a) vertoont een grote interpatiëntvariabiliteit (156%). De K_a beïnvloedt de hoogte van de maximale concentratie en het tijdstip waarop deze is bereikt. Dit zou invloed kunnen hebben op de C_2 . Door inclusie van alle covariaten daalde de (onverklaarde) interpatiëntvariabiliteit circa 30%. De helft hiervan kwam voor rekening van de relatie tussen leeftijd en klaring. De $CL_{70\text{kg}}$ is op 4-jarige leeftijd ongeveer 20% hoger dan op 18-jarige leeftijd. Deze hogere klaring is te verklaren door de leeftijdsafhankelijke activiteit van CYP3A4 [9]. Als gevolg hiervan is de dosering bij jongere kinderen vaak driemaal daags in plaats van tweemaal daags [2, 3]. De patiënten in het UMC St Radboud hebben gemiddeld een 10% lagere klaring dan patiënten in het Erasmus MC. Dit verschil is te verklaren door het gebruik van een minder specifieke analysemethode, waardoor de meting hogere ciclosporinespiegels geeft [10]. In onze studie gebruikten 24 kinderen zowel amlodipine als ciclosporine. Amlodipine remt CYP3A4, waardoor de klaring van ciclosporine met 11% afneemt [11]. Twee kinderen kregen flucloxaciline toegediend; de ciclosporineklaring was 56% verhoogd. Als mogelijke verklaring geeft de literatuur inductie van CYP3A4 [8]. Gebruik van natriumwaterstofcarbonaat en foliumzuur correleerde met een verhoogde klaring. Het mechanisme van deze mogelijke interactie is niet bekend. Er zijn aanwijzingen dat door hogere CYP3A-activiteit de klaring van ciclosporine hoger is bij vrouwen dan bij mannen [9]. In onze studie is het tegenovergestelde gevonden: jongens hadden een 10% hogere klaring. Een verklaring voor deze waarneming, alsmede voor de hogere klaring bij patiënten met een congenitale afwijking in verband met een verworven aandoening, ontbreekt.

De gevonden relaties tussen t_{lag} , tijd na transplantatie en gebruikte formulering zijn weliswaar statistisch relevant, maar niet klinisch relevant.

Irtan e.a. rapporteerden onlangs de resultaten van een populatiefarmacokinetische analyse van ciclosporine bij 98 kinderen met een gemiddelde leeftijd van 10,9 jaar (spreiding 2-21 jaar) en een gewicht van 35 kg (spreiding 10-74 kg) [12]. In dit onderzoek is een klaring van 21 l/uur gevonden, hetgeen overeenkomt met de waarde die is voorspeld door ons model: 25 l/uur. Opvallend genoeg is in hetzelfde onderzoek geen relatie gevonden tussen gewicht en leeftijd enerzijds en klaring anderzijds. Cremers e.a. vonden bij volwassen nier- en pancreastransplantatiepatiënten voor de populatiefarmacokinetische parameters V/F en K_{el} waarden van respectievelijk 0,98 l/kg en 0,56 uur⁻¹ [5]. De corresponderende waarden in ons onderzoek verschillen aanzienlijk: 3,2 l/kg en 0,26/0,21 uur⁻¹ (jonger/ouder dan 7 jaar). Dit geeft aan dat populatiefarmacokinetische parameters ten behoeve van MAP-bayesiaanse analyse vastgesteld dienen te worden in de doelpopulatie.

Tot dusver is slechts weinig informatie beschikbaar over de populatiefarmacokinetiek van ciclosporine bij kinderen. De eerder gerefe-

reerde studie van Irtan e.a. is de enige studie met grote aantallen kinderen over een relatief groot leeftijdsbereik. In dat opzicht draagt het door ons ontwikkelde model bij aan de kennis van populatiefarmacokinetiek bij kinderen. Dit populatiefarmacokinetische model kan gebruikt worden bij MAP-bayesiaanse TDM van ciclosporine bij kinderen. Op basis van drie monsters die zijn afgenomen binnen 3 uur na toediening, moet het mogelijk zijn de blootstelling (AUC_{0-12}) te schatten. Het opstellen van een *limited sampling*-schema en de validatie hiervan zullen in een vervolgstudie worden uitgevoerd.

Dit artikel is gebaseerd op de registratielezing van C.D.M. Hooymans.

LITERATUUR

- 1 Fernandez De Gatta M, Santos-Buelga D, Dominguez-Gil A, et al. Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(2):115-35.
- 2 Cooney GF, Habucky K, Hoppp K. Cyclosporin pharmacokinetics in paediatric transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32(6):481-95.
- 3 Weber LT, Armstrong VW, Shipkova M, et al. Cyclosporin A absorption profiles in pediatric renal transplant recipients predict the risk of acute rejection. *Ther Drug Monit.* 2004;26(4):415-24.
- 4 Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation.* 1999;68(1):55-62.
- 5 Cremers SCLM, Scholten EM, Schoemaker RC, et al. A compartmental pharmacokinetic model of cyclosporin and its predictive performance after Bayesian estimation in kidney and simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(6):1201-8.
- 6 Sheiner LB, Beal SL. NONMEM users guide, parts I-VI. San Francisco: NONMEM Project Group at the University of California at San Francisco; 1989.
- 7 Holford NH. A size standard for pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(5):329-32.
- 8 Huwyler J, Wright MB, Gutmann H, et al. Induction of cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein by the isoxazolyl-penicillin antibiotic flucloxacillin. *Curr Drug Metab.* 2006;7(2):119-26.
- 9 de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, et al. Cytochrome P450 3A: ontogeny and disposition. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(6):485-505.
- 10 Scheimer W. Performance and specificity of monoclonal immunoassays for cyclosporine monitoring. How specific is specific? *Clin Chem.* 1999;45:371-81.
- 11 Schrama YC, Koomans HA. Interactions of cyclosporine A and amlodipine: blood cyclosporine A levels, hypertension and kidney function. *J Hypertens.* 1998;16(suppl 4):S33-8.
- 12 Irtan S, Saint-Marcoux F, Rousseau A, et al. Population pharmacokinetics and bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients. *Ther Drug Monit.* 2007;29(1):96-102.