

Ciclosporine bij een patiënt met het short bowel syndrome

J. Huisbrink ^{a*}, P.R.M. van Hattum ^b en N.E. van 't Veer ^b

^a Ziekenhuisapotheker in opleiding, afdeling Klinische Farmacie, Amphia Ziekenhuis, Breda.

^b Ziekenhuisapotheker, afdeling Klinische Farmacie, Amphia Ziekenhuis, Breda.

* Correspondentie: Huisbrj@amphia.nl.

KERNPUNTEN

- Enterale toediening van geneesmiddelen wordt bij patiënten met het *short bowel syndrome* (SBS) bemoeilijkt door intestinaal falen en een grote variatie in absorptiecapaciteit.
- *Therapeutic drug monitoring* van ciclosporine is onmisbaar bij enterale toediening aan SBS-patiënten.
- Op grond van intra-individuele variatie in de absorptie van ciclosporine wordt afgeraden ciclosporine oraal te geven aan transplantatiepatiënten met SBS.

Inleiding

Na niertransplantatie wordt immuunsuppressie toegepast om afstoting van het transplantaat te voorkomen. Ciclosporine kan deel uitmaken van deze behandeling. Omdat ciclosporine een smalle therapeutische marge heeft en grote interindividuele variatie in de mate van absorptie laat zien, wordt *therapeutic drug monitoring* toegepast bij ciclosporine [1].

De variatie in absorptie van ciclosporine is vergroot bij patiënten met het *short bowel syndrome* (SBS). Bij SBS is er sprake van malabsorptie na resectie van de dunne darm. Enterale toediening van geneesmiddelen wordt bemoeilijkt door functioneel intestinaal falen en grote variatie in absorptiecapaciteit. Roberts e.a. concludeerden dat het bij patiënten met SBS alleen met intraveneuze toediening mogelijk is effectieve concentraties van ciclosporine te bereiken [2]. Het micro-emulsiepreparaat Neoral toonde een verbeterde absorptie ten opzichte van Sandimmune en is toepasbaar bij patiënten met SBS [3]. Orale toediening van het micro-emulsiepreparaat is beschreven in latere publicaties; het blijft echter moeilijk om een therapeutische spiegel te bereiken [4, 5].

In dit artikel wordt beschreven dat er sprake kan zijn van klinisch relevante intra-individuele variatie in de mate van absorptie van ciclosporine bij patiënten met SBS, met belangrijke gevolgen voor de therapie.

Casusbeschrijving

In januari 2011 presenteerde een 65-jarige vrouw zich met dunne darmischemie bij occlusie van de arteria mesenterica superior. In 2005 had ze een niertransplantatie ondergaan, waarvoor ze tweemaal daags 100 mg ciclosporine (Neoral) en prednisolon gebruikte.

ABSTRACT

Ciclosporin in a patient with short bowel syndrome

Ciclosporin is used to prevent a rejection after renal transplantation. Good absorption of ciclosporin is important because of its small therapeutic window. In patients with short bowel syndrome (SBS) malabsorption may occur, with a risk of variation in the absorption of ciclosporin.

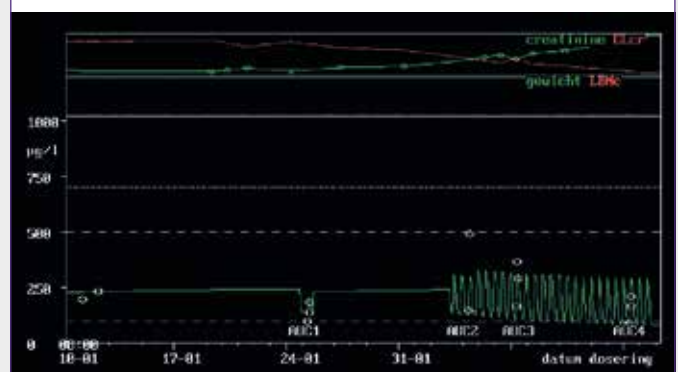
The patient in this case demonstrated a very low estimated bioavailability: between 5% and 16%. Because of an increasing serum creatinine level and a variable bioavailability of ciclosporin, the patient was transferred to an academic centre, where belatacept was started instead of ciclosporin.

Intraindividual variation in the absorption of ciclosporin results in unpredictable levels of ciclosporin. As a result adequate immunosuppression with ciclosporin in a patient with SBS is difficult and another therapy should be preferred.

Huisbrink J, van Hattum PRM, van 't Veer NE. Ciclosporine bij een patiënt met het short bowel syndrome. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1329.

Na twee darmresecties resteerde nog 100 centimeter dunne darm, waarvan 30 centimeter jejunum. Na de operaties werd ciclosporine herstart als continue intraveneuze toediening (60 mg per 24 uur). Toen orale toediening weer mogelijk was, werd oraal prednisolon gestart en werd de patiënt ingesteld op oraal ciclosporine. Intraveneuze toediening werd stopgezet en een proefdosering van 100 mg ciclosporine werd toegediend. Door het bepalen van bloedspiegels op de tijdstippen $t = 0$, $t = 2$ en $t = 3$ h kon een AUC_{0-12h} (area under

FIGUUR 1
Concentratie-tijdcurve van ciclosporine



TABEL 1
Farmacokinetische gegevens AUC-metingen ciclosporine

	Populatiemodel [8]	AUC ₁	AUC ₂	AUC ₃	AUC ₄
Eliminatieconstante k_{el} (h ⁻¹)	0,56	0,55	0,54	0,55	0,54
Absorptieconstante k_{abs} (h ⁻¹)	0,74	0,74	0,50	0,27	0,60
Biologische beschikbaarheid oraal F	0,5	0,08	0,16	0,11	0,05
Standaardfout SE (RSE in %)		0,03 (46%)	0,03 (18%)	0,02 (15%)	0,01 (19%)
Klaring CL (L/h)		11,7	11,9	12,0	12,0
Verdelingsvolume (L/kg)	0,49	0,42	0,43	0,42	0,43
Lag-fase oraal (h)	0,58	0,58	0,54	0,41	0,46
AUC geschat (µg·h/L)		648	1325	921	425

AUC: area under the curve; lag-fase: tijd tussen inname en absorptie; RSE: relatieve standaardfout.

the curve) geschat worden [3]. Ciclosporinespiegels zijn in volbloed gemeten met een immunoassay (*enzyme multiplied immunoassay technique*, EMIT). De streefwaarde voor de AUC_{0-12h} is 3250 µg·h/L [6]. De AUC is geschat met het kinetiekprogramma MW\Pharm, gebruikmakend van het populatiemodel van Cremers [7, 8]. De biologische beschikbaarheid F is, bij iedere AUC-curve afzonderlijk, berekend met MW\Pharm op basis van twee bloedmonsters die zijn afgenomen tijdens intraveneuze toediening. In figuur 1 zijn de meetresultaten grafisch weergegeven. De geschatte biologische beschikbaarheid was laag ($F = 8\%$; relatieve standaardfout [RSE] = 46%) (tabel 1, AUC₁). Op basis van de farmacokinetische parameters werd geadviseerd tweemaal daags 500 mg ciclosporine te gebruiken om de vastgestelde streef-AUC te bereiken (tabel 2). In tabel 3 staan de ciclosporinespiegels vermeld.

In overleg met de internist-nefroloog werd besloten voorzichtig te starten met tweemaal daags 250 mg ciclosporine en na drie giften weer een AUC-schatting uit te voeren (AUC₂). De AUC werd nu geschat op basis van een korte curve met twee punten ($t = 0$ en $t = 2$ h). De geschatte biologische beschikbaarheid was verdubbeld: van 8% naar 16% (RSE = 18%). Vervolgens werd de adviesdosering van tweemaal daags 300 mg gevolgd. Na drie dagen volgde een derde AUC-meting (AUC₃), met een geschatte biologische beschikbaarheid van 11% (RSE = 15%). Op basis van de geschatte AUC zou het doseeradvies bijgesteld moeten worden naar tweemaal daags 350 mg. Gelet op een oplopend serumcreatininegehalte (figuur 2) is echter besloten de dosering te handhaven en na een week nog-

maals een AUC te bepalen (AUC₄). Na een week bleek de geschatte biologische beschikbaarheid 5% (RSE = 19%). De berekende adviesdosering kwam aan de hand daarvan neer op tweemaal daags 750 mg. De grote variatie en een oplopend serumcreatininegehalte waren redenen om orale toediening te staken en over te gaan op continue intraveneuze toediening van 60 mg per 24 uur.

De patiënt werd overgeplaatst naar een academisch centrum, waar gestart werd met het intraveneuze geneesmiddel belatacept (Nulojix). Na de overschakeling op belatacept daalde het serumcreatininegehalte tot de uitgangswaarden van voor de darmresecties.

Beschouwing

Absorptie van ciclosporine hangt af van verschillende factoren, zoals gal- en maag-darmcapaciteit [2]. Bij patiënten met SBS verschilt de absorptie van ciclosporine aanzienlijk van die bij patiënten met een normale gastro-intestinale functie. Grote problemen bij SBS zijn diarree, dehydratie, elektrolytafwijkingen en malnutritie, als resultaat van ernstige maldigestie en malabsorptie. Orale toediening van ciclosporine is pas gestart na het onder controle brengen van de diarree met loperamide en colestyramine. Na start van orale toediening bleek de diarree echter weer op te spelen. Resectie van de dunne darm en diarree hebben samen bij deze patiënt geresulteerd in een slechte absorptie van ciclosporine en een grote variatie in biologische beschikbaarheid. Tevens kan colestyramine, ondanks gescheiden inname, de absorptie van ciclosporine beïnvloed hebben [9].

TABEL 2
Berekening doseringsvoorstel aan de hand van proefdosis

	Berekening	Uitkomst
AUC (µg·h/L) = D (mg) × F × 1000 / CL (L/h)	$100 \times 0,08 \times 1000 / 11,7$	648
Dosering (mg) = D (mg) × AUC _{streef} / AUC _{geschat}	$100 \times 3250 / 648$	500

AUC: area under the curve; CL: klaring; D : dosis; F : biologische beschikbaarheid.

TABEL 3

Spiegelbepalingen ciclosporine en bijbehorende doseringen

Datum	Tijd	Concentratie ($\mu\text{g/L}$)	Dosering
11-01-2011	08.00 uur	196	continu 60 mg intraveneus
12-01-2011	08.00 uur	231	continu 60 mg intraveneus
25-01-2011 (AUC ₁)	08.00 uur	99	100 mg oraal eenmalig
	10.00 uur	183	
	11.00 uur	139	
04-02-2011 (AUC ₂)	08.00 uur	148	250 mg oraal tweemaal daags
	10.00 uur	493	
07-02-2011 (AUC ₃)	08.00 uur	164	300 mg oraal tweemaal daags
	10.00 uur	366	
	11.00 uur	289	
14-02-2011 (AUC ₄)	08.50 uur	90	300 mg oraal tweemaal daags
	11.00 uur	208	
	12.00 uur	167	

In de literatuur vond succesvolle orale toepassing van ciclosporine alleen plaats bij patiënten zonder andere intestinale problemen, zoals diarree. In het onderzoek van Whittington hadden de patiënten ook een groter dunnedarmoppervlak [4, 5].

Uit de casus is af te leiden dat een klein absoluut verschil in biologische beschikbaarheid grote verschillen in AUC kan geven, met grote consequenties voor het uiteindelijke doseringsadvies. Hierdoor is een nauwkeurige schatting van de biologische beschikbaarheid van groot belang.

Een aandachtspunt is dat er gebruik is gemaakt van een kinetisch model dat is gebaseerd op patiënten met een normale gastro-intestinale functie. Bij patiënten met SBS kunnen verdeling en eliminatie gewijzigd zijn, met als gevolg dat de AUC niet op de juiste wijze geschat wordt.

Gezien de pathofysiologie van SBS is het echter aannemelijk dat de mate van absorptie de kritische factor is en dat de schattingen van het kinetisch model gebaseerd zijn op de absorptie.

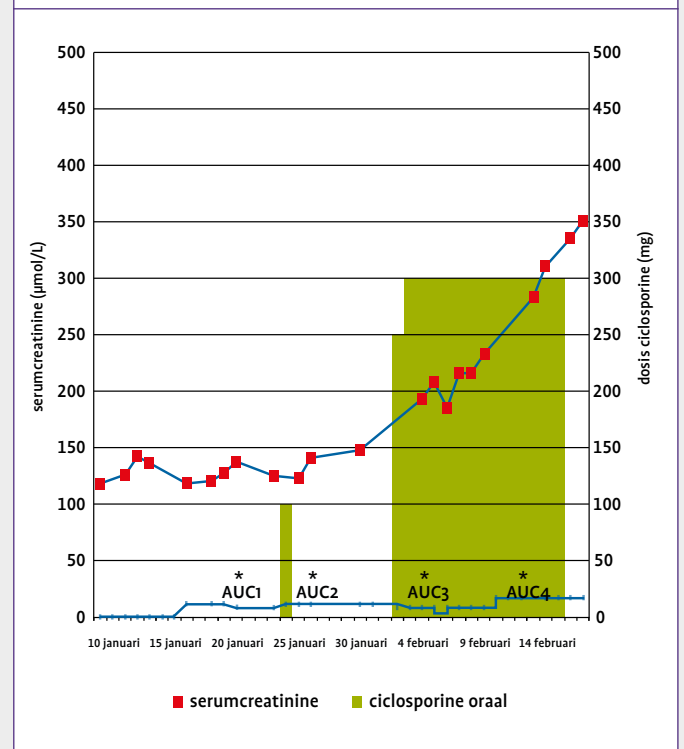
Daarnaast zijn de farmacokinetische parameters bij onze patiënt geschat op basis van concentraties na zowel intraveneuze als orale toediening. Dit maakt een realistische schatting van de biologische beschikbaarheid mogelijk. Er is rekening gehouden met de fysiologische toestand van de patiënt op het moment van de meting door voor iedere afzonderlijke AUC-bepaling de parameters te schatten. Variatie in geschatte biologische beschikbaarheid op basis van de AUC zou verkleind kunnen worden door een uitgebreidere curve te maken. Wanneer meetmomenten niet precies afgestemd zijn op de innametijd, kan dit grote gevolgen hebben voor het schatten van farmacokinetische parameters. In deze casus is de bloedafname met de grootst mogelijke precisie geregistreerd. Desondanks blijft de intra-individuele variatie in mate van absorptie bij patiënten met SBS op de voorgrond staan.

Frequentere toediening zou een mogelijkheid kunnen zijn om de lage biologische beschikbaarheid te verhogen. Een nadeel is echter dat de patiënt colestyramine gebruikte en dat de invloed van dit middel op de mate van absorptie van ciclosporine mogelijk groter

is dan in de huidige situatie waarbij voldoende tijd (minimaal vier uur) tussen inname van ciclosporine en colestyramine aangehouden kon worden.

In de casus bestond onzekerheid over eventuele toxiciteit van ciclosporine als gevolg van stijgende ciclosporinespiegels door verhoging van het serumcreatininegehalte. Om deze reden is van

FIGUUR 2

Concentratie serumcreatinine ($\mu\text{mol/L}$) voor en tijdens gebruik van ciclosporine

verdere orale toediening afgezien. De renale klaring van ciclosporine bedraagt echter slechts 6%. Het is wel mogelijk dat er chronische toxiciteit door ciclosporine opgetreden is, maar dit gebeurt onafhankelijk van de ciclosporinespiegels [10]. Diarree en intravasculaire ondervulling bij een laag serumalbuminegehalte kunnen eveneens oorzaak geweest zijn van een hoog serumcreatininegehalte. Desondanks is het belangrijk transplantaatrejectie als gevolg van instabiele spiegels te voorkomen en daarom ciclosporine intraveneus toe te dienen.

Vanwege een beter voorspelbare absorptie is overwogen over te schakelen op tacrolimus, met een kleinere kans op beïnvloeding van de absorptie door SBS [3, 4]. Maar evenals bij ciclosporine is een bijwerking van tacrolimus het optreden van diarree. Hierdoor kan de concentratie van tacrolimus stijgen en toxiciteit veroorzaken [11, 12]. Mycofenolzuur lijkt eveneens weinig beïnvloed te worden door SBS. Het wordt gekenmerkt door een snelle en volledige absorptie. Er kan echter gastro-intestinale toxiciteit optreden, wat in deze casus niet wenselijk is [13]. Absorptieproblemen bij toepassing van prednisolon en azathioprine bij SBS zijn niet beschreven in de literatuur. Het lijkt niet waarschijnlijk dat SBS een grote invloed heeft op de effectiviteit, omdat absorptie plaatsvindt over de gehele lengte van het maag-darmkanaal. Deze combinatie heeft echter niet de voorkeur als onderhoudsbehandeling na niertransplantatie [14]. Ook toepassing van sirolimus is niet beschreven bij SBS-patiënten. Omdat dit middel een slechte orale absorptie heeft, lijkt het raadzaam sirolimus niet toe te passen in deze populatie [15].

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat orale toediening van ciclosporine geen voorkeur heeft bij transplantatiepatiënten met intestinale problemen als gevolg van SBS. Omdat continue intraveneuze toediening van ciclosporine in de thuissituatie complex is, moeten mogelijkheden afgewogen worden. Het is een optie om over te schakelen op een alternatief immunosuppressivum. Daarnaast kan orale toediening overwogen worden bij patiënten bij wie geen diarree optreedt en de kans op malabsorptie klein is. In laatstgenoemde situatie speelt *therapeutic drug monitoring* een belangrijke rol om de kinetiek van ciclosporine te bepalen.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

LITERATUUR

- Hesselink DA, van Hagen PM, Balk AH, van Hal PT, Weimar W, van Gelder T. Vijfentwintig jaar ciclosporine in de transplantatiegeneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003 mei 17;147(20):959-64.
- Roberts R, Sketris IS, Abraham I, Givner ML, MacDonald AS. Cyclosporine absorption in two patients with short-bowel syndrome. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988 jul-aug;22(7-8):570-2.
- Thielke J, Martin J, Weber FL, Schroeder TJ, Goretsky S, Hanto DW. Pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in short-bowel syndrome. *Liver Transpl Surg*. 1998 sep;4(5):432-4.
- Takeda I, Kawagishi N, Sekiguchi S, et al. Long-term outcome of living related renal transplantation in a patient with short bowel syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2010 jun;221(2):113-8.
- Whittington PF, Emond JC, Whittington SH, Broelsch CE, Baker AL. Small-bowel length and the dose of cyclosporine in children after liver transplantation. *N Engl J Med*. 1990 mrt 15;322(11):733-8.
- Commissie Analyse & Toxicologie. TDM-monografie ciclosporine. Den

- Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; 2005 mei 21. www.2nvza.nl/uploaddb/down_object.asp?atoom=5665&VolgNr=0. Geraadpleegd 2013 jun 19.
- Proost JH, Meijer DK. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med*. 1992 mei;22(3):155-63.
- Cremers SC, 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 jun;18(6):1201-8.
- Risicoanalyse interactie ciclosporine + colesevelam/colestyramine – 9105. Den Haag: KNMP/WINAP; 2010 jun 22. http://kennisbank.knmp.nl/index.asponbekend_/also/primoo071/pdf/i0009105.pdf_onbekend. Geraadpleegd 2013 jun 19.
- Wissmann C, Frey FJ, Ferrari P, Uehlinger DE. Acute cyclosporine-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients: the role of the transplanted kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996 dec;7(12):2677-81.
- Hochleitner BW, Bösmüller C, Nehoda H, et al. Increased tacrolimus levels during diarrhea. *Transpl Int*. 2001 aug;14(4):230-3.
- Lemahieu W, Maes B, Verbeke K, Rutgeerts P, Geboes K, Vanrenterghem Y. Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein activity and assimilation of tacrolimus in transplant patients with persistent diarrhea. *Am J Transplant*. 2005 jun;5(6):1383-91.
- Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 jun;34(6):429-55.
- Baker R, Jardine A, Andrews P. Renal Association Clinical Practice Guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract*. 2011;118 Suppl 1:c311-47.
- Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(8):573-85.