

# Relatie tussen dalspiegels van tacrolimus in bloed en *adverse events* bij kinderen die een levertransplantatie hebben ondergaan

E.T. Sportel <sup>a\*</sup>, R. Scheenstra <sup>b</sup>, D.R.A. Uges <sup>a</sup> en J.G.W. Kosterink <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinische Farmacie en Apotheek, Universitair Medisch Centrum Groningen.

<sup>b</sup> Kindergeneeskunde – Maag-, darm- en leverziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen.

\* Thans: Klinische Farmacie, Medisch Spectrum Twente. Correspondentie: e.sportel@mst.nl.

## KERNPUNTEN

- Toxiciteit is een veel voorkomend probleem bij de immunosuppressieve behandeling met tacrolimus na een levertransplantatie.
- Er is geen consensus over de optimale bloedspiegels van tacrolimus bij kinderen.
- Uit dit onderzoek blijkt dat er een relatie bestaat tussen de dalspiegels van tacrolimus in bloed en *adverse events*.
- De gemiddelde tacrolimus-dalspiegel waarbij een *adverse event* optrad in de vorm van toxiciteit, was 10,8 µg/L.

## Inleiding

Tacrolimus is de hoeksteen van de immunosuppressieve behandeling na een levertransplantatie bij kinderen. In een groot *follow-up*-onderzoek van Jain e.a. uit 2011 blijkt dat afstoting met een immunologische oorzaak weinig voorkomt tijdens deze behandeling, mede omdat de dosering van tacrolimus op basis van de bloedspiegel wordt opgehoogd bij acute afstoting [1]. Toxiciteit als gevolg van te hoge serumspiegels is een veel voorkomend probleem tijdens de behandeling met tacrolimus [1].

Het bewaken en bijsturen van de tacrolimustherapie gebeurt voor een belangrijk deel op basis van de dalspiegels. Maar ondanks de belangrijke plaats die de bloedspiegelcontrole van tacrolimus inneemt in de dagelijkse praktijk, is er geen consensus over het optimale therapeutisch gebied. Delaloye e.a. maken in een recent onderzoek gebruik van referentiewaarden voor tacrolimus tussen 5 en 15 µg/L [2]. Sam e.a. [3] gebruiken een therapeutisch venster van 10 tot 20 µg/L, gebaseerd op een onderzoek van Yasuhara e.a. [4]. Een retrospectief onderzoek bij kinderen suggereert echter dat de dalspiegel in de late posttransplantatieperiode maximaal 6 µg/L mag zijn in verband met toxiciteit [5]. Andere onderzoeken evalueren de farmacokinetiek van tacrolimus zonder te refereren naar een therapeutisch venster, of gebruiken referentiewaarden die niet onderbouwd zijn [3, 6, 7]. De gegevens waarop de grenzen zijn gebaseerd, zijn meestal niet statistisch getoetst en de criteria voor het beoordelen van het effect en de toxiciteit van tacrolimus zijn vaak slecht gedefinieerd [5].

Het doel van ons onderzoek was de relatie te onderzoeken tussen serumdalspiegels van tacrolimus en *adverse events*. Daarbij is ook

## ABSTRACT

*Relation between tacrolimus trough levels in blood and adverse events after paediatric liver transplantation*

### OBJECTIVE

To determine the relation between tacrolimus trough levels in blood and *adverse events* in paediatric liver transplantation. Although therapeutic drug monitoring plays an important role in daily practice, there is no general agreement on the therapeutic window in children.

### DESIGN AND METHODS

A retrospective cohort study was conducted by chart review of liver transplant recipients with an age under 18 years. The main study parameter was the occurrence of *adverse events* in relation to trough levels of tacrolimus. These events were categorized for severity according to the Common Criteria for Adverse Events, and assessed for causality using the Naranjo scale in a multi-disciplinary approach.

### RESULTS

Data of 22 patients were analyzed, resulting in an average of 7 *adverse events* per patient during follow-up. Infection and gastro-intestinal toxicity occurred most frequently. Rejection represented 4% of the total number of identified *adverse events*. The mean tacrolimus trough level at the time of toxicity was 10.8 µg/L and was significantly different from the trough level when no *adverse event* occurred (8.6 µg/L).

### CONCLUSION

There is a relation between tacrolimus trough level in blood and *adverse events*. This suggests that accurate therapeutic drug monitoring is essential for the use of tacrolimus in immunosuppressive treatment. The used regimens for tacrolimus are probably excessive and should be reconsidered using results of prospective research.

*Sportel ET, Scheenstra R, Uges DRA, Kosterink JGW. Relatie tussen dalspiegels van tacrolimus in bloed en adverse events bij kinderen die een levertransplantatie hebben ondergaan. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1325.*

gekeken naar het effect van het tijdsverloop na transplantatie en naar het verschil in chronische en acute toxiciteit.

## Methoden

### Populatie

Het betrof een retrospectief cohortonderzoek. Onder de onderzoekspopulatie vielen alle patiënten jonger dan 18 jaar die tussen

januari 2007 en januari 2010 een levertransplantatie ondergingen in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). De *follow-up* liep door tot mei 2011.

### Variabelen

Dossieronderzoek werd verricht voor het verkrijgen van gegevens over morbiditeit en *adverse events*. Alle bloedspiegelwaarden van tacrolimus en klinisch-chemische gegevens waren elektronisch beschikbaar in het ziekenhuisinformatiesysteem.

De belangrijkste variabele was het optreden van *adverse events*, hieronder wordt zowel toxiciteit als afstoting verstaan. Toxiciteit werd volgens de *Common terminology criteria for adverse events 3.0* (CTCAE) gecategoriseerd als mild, matig, ernstig, levensbedreigend of overleden [8].

Dalspiegels van tacrolimus in bloed werden geregistreerd gedurende *adverse events* en in periodes waarin geen *event* optrad. In het geval van acute *adverse events* werd de gemiddelde spiegel vanaf maximaal twee dagen voor de toxiciteit tot maximaal twee dagen na het optreden ervan geïnculdeerd. Voor chronische *adverse events* werd de gemiddelde spiegel geregistreerd vanaf drie maanden voor het *adverse event* (of vanaf de start van de tacrolimustherapie) tot maximaal twee dagen na de start van het *adverse event*; dit is een vaker gebruikte methode in de literatuur [9, 10]. Daarnaast werd de gemiddelde spiegel berekend in de periodes waarin geen *event* optrad. *Adverse events* werden volgens de Naranjo-schaal ingedeeld in onzeker, mogelijk, waarschijnlijk of zeker causaal verband met de tacrolimustherapie [11]. Dit *assessment* is gedaan door een ziekenhuisapotheker in opleiding en een kinderarts onafhankelijk van elkaar; de kappa ( $\kappa$ ) werd bepaald als maat voor de overeenstemming tussen de beoordelaars [12]. Bij verschillen werd een keuze gemaakt op basis van consensus [13].

### Analyse

De dalspiegels van tacrolimus in bloed zijn geanalyseerd volgens een gevalideerde LC-MS/MS-methode, met een variatiecoëfficiënt van 5,3% [14].

Statistische analyses zijn uitgevoerd met PASW Statistics versie 19 voor Windows. *One-way analysis of variance* werd gebruikt om de tacrolimus-dalspiegels van de verschillende groepen te vergelijken. P-waarden kleiner dan 0,05 werden beschouwd als statistisch significant. Ter bevestiging van de onderlinge onafhankelijkheid van de dalspiegels werd een *multilevel*-analyse uitgevoerd waarbij de dalspiegels van dezelfde patiënt als clusters werden geïdentificeerd.

### Resultaten

#### Populatie

Tussen januari 2007 en januari 2010 ondergingen 27 patiënten jonger dan 18 jaar een levertransplantatie in het UMCG. Van deze patiënten zijn er 5 geëxcludeerd; 1 patiënt heeft geen tacrolimus toegediend gekregen en van 4 patiënten was te weinig informatie beschikbaar voor inclusie. De gemiddelde *follow-up* duurde 33 maanden (spreiding 17-50 maanden).

De geïnculdeerde patiënten waren voornamelijk gediagnosticeerd

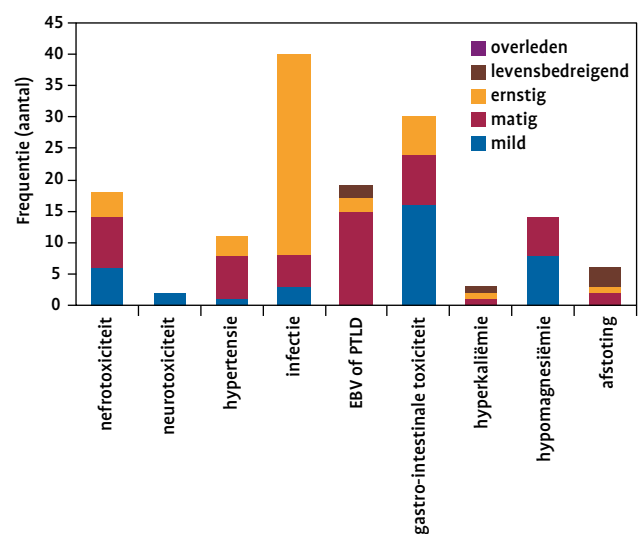
met galgangatresie (52%) en acuut leverfalen (26%). De mediane leeftijd op het moment van transplantatie was 68 maanden (spreiding 3-185 maanden), het mediane gewicht 15 kg (spreiding 6-60 kg) en 16 patiënten waren man (70%). Deze patiënten kregen volgens protocol een startdosering van tweemaal daags 0,1 mg/kg tacrolimus, gevolgd door aanpassing van de dosering op geleide van spiegels. De gemiddelde ligduur op de intensive care was 10 dagen (spreiding 1-38 dagen) gevolgd door verblijf op een verpleegafdeling gedurende 19 dagen (spreiding 7-39 dagen).

### Adverse events

In dit onderzoek zijn 199 meetmomenten vastgesteld, waarvan 149 op basis van een *adverse event* en 50 waarbij geen *event* optrad. Dit is gemiddeld 7 *adverse events* per patiënt. Op de meetmomenten waarbij een *adverse event* optrad, waren 6 spiegels subtherapeutisch (op basis van afstoting) en 143 toxisch. Infectie was de meest voorkomende uiting van toxiciteit (28%), gevolgd door gastro-intestinale toxiciteit (21%). Daarna kwamen het epstein-barr-virus (EBV) en de daaruit voortvloeiende *post transplantation lymphoproliferative disease* (PTLD) (13%), nefrotoxiciteit (13%), hypomagnesiëmie (10%) en hypertensie (8%). Hyperkaliëmie en neurotoxiciteit werden het minst gesignaleerd (respectievelijk 2% en 1%). In figuur 1 zijn de frequentie en de ernst van de *adverse events* te zien, gerangschikt naar soort.

Van de toxische verschijnselen zijn 37 geclassificeerd als mild, 51 als matig, 50 als ernstig en 5 als levensbedreigend. Toxiciteit die direct heeft geleid tot de dood is niet waargenomen. Er zijn 6 metingen van in totaal 3 patiënten verzameld die duiden op suboptimale therapie, op basis van afstotingssymptomen. De afstoting varieerde van milde acute afstoting tot (verdenking op)

FIGUUR 1  
Adverse events naar soort en ernst



EBV: epstein-barr-virus; PTLD: *post transplantation lymphoproliferative disease*.

TABEL 1

Tacrolimus-dalspiegels ( $\mu\text{g/L}$ ) in groepen waarin zich al dan niet *adverse events* hebben voorgedaan

	Gemiddelde	Standaarddeviatie	Interkwartielafstand ( $\mu\text{g/L}$ )
<i>Adverse events</i>	10,8	4,7	8,0-13,3
Geen <i>adverse events</i>	8,6	3,0	6,4-10,5

chronische afstoting bij een mediane tacrolimus-dalspiegel van  $7,9 \mu\text{g/L}$  (interkwartielafstand  $3,63\text{-}12,0 \mu\text{g/L}$ ). De relatie van de opgetreden toxiciteit met de tacrolimustherapie is in 5 gevallen beoordeeld als onzeker, in 79 als mogelijk, in 56 als waarschijnlijk en in 3 als zeker, met een redelijke overeenstemming tussen de beoordelaars ( $\kappa = 0,46$ ).

#### Relatie van tacrolimusspiegel met *adverse events*

De gemiddelde tacrolimus-dalspiegels in de groepen met en zonder *adverse events* zijn normaal verdeeld. Toxiciteit met een onzekere relatie met tacrolimus, evenals milde toxiciteit, werd niet meegenomen in de analyse. Tabel 1 laat de gemiddelde tacrolimus-dalspiegels zien (met standaarddeviatie en interkwartielafstand) waarbij respectievelijk geen ( $8,6 \mu\text{g/L}$ ) en wel *adverse events* in de vorm van toxiciteit ( $10,8 \mu\text{g/L}$ ) optraden; dit verschil was statistisch significant ( $P = 0,01$ ). De achteraf uitgevoerde *multilevel*-analyse toonde vergelijkbare resultaten en suggereert dat de geanalyseerde metingen zich als onafhankelijk gedragen. Tijdens de klinische fase van de patiënten deed zich 56% van de toxische verschijnselen voor. In 75% van de gevallen was er sprake van acute toxiciteit en in de overige gevallen was de toxiciteit chronisch. Er is geen significant verschil waargenomen in gemiddelde tacrolimus-dalspiegels bij chronische en acute toxiciteit ( $P = 0,41$ ).

#### Beschouwing

Gemiddeld traden er 7 *adverse events* op per patiënt tijdens de *follow-up* van dit onderzoek. Ondanks het relatief kleine patiëntenaantal waren de tacrolimus-dalspiegels normaal verdeeld in de groepen waar wel en geen toxiciteit optrad, en was er sprake van een significant verschil van  $2,2 \mu\text{g/L}$ . Dit was onafhankelijk van de tijd na transplantatie en geldt dus ook in de poliklinische situatie, voor zowel acute als chronische toxiciteit. Het verschil van  $2,2 \mu\text{g/L}$  is klein en suggereert daarmee dat een nauwkeurige controle van tacrolimus-dalspiegels noodzakelijk is bij het bewaken van de immunosuppressieve therapie. Om de relatie tussen tacrolimus-dalspiegels en het effect te kunnen beoordelen, zijn objectiviteit en duidelijkheid van criteria voor beoordeling van groot belang. De ernst van de toxiciteit wordt op een objectieve en eenduidige manier weergegeven in de CTCAE, dit is een algemeen geaccepteerd instrument met duidelijke grenzen voor het scoren van toxiciteit. Er is getracht alleen de klinisch relevante toxiciteit mee te nemen in de analyse, door toxiciteit met de classificatie 'mild' te excluseren. De statistische analyse is gebaseerd op toxiciteit die varieerde van matig tot levensbedreigend.

Daarnaast is de Naranjo-schaal gebruikt om het causaal verband met de tacrolimustherapie weer te geven. De onafhankelijke beoordeling vanuit twee verschillende specialismen vergroot de objectiviteit. Infecties, EBV/PTLD en gastro-intestinale toxiciteit zijn veel gezien tijdens dit onderzoek. Omdat veel toxiciteit specifiek is, zijn metingen geëxcludeerd waarbij de relatie met tacrolimus onzeker was. Dit gebeurde om een optimaal beeld te krijgen van de gemiddelde tacrolimusspiegels als oorzaak van toxiciteit.

Een belangrijke beperking van deze studie is het retrospectieve karakter ervan. Het betreft hierdoor een vereenvoudigde weergave van de werkelijkheid, waarbij sommige gegevens niet meer te achterhalen zijn. Ook het relatief kleine patiëntenaantal, mede een gevolg van de speciale populatie en indicatie, noodzaakt tot enig voorbehoud bij de interpretatie. Binnen deze beperkingen komen we tot de conclusie dat er een relatie bestaat tussen de tacrolimus-dalspiegel en *adverse events*. De huidige therapeutische referentiewaarden voor tacrolimus-dalspiegels van  $5\text{-}15 \mu\text{g/L}$  lijken te ruim, omdat toxiciteit in deze studie optrad bij een gemiddelde spiegel van  $10,8 \mu\text{g/L}$ . Afstoting kwam weinig voor in deze populatie; ze vertegenwoordigde 4% van alle *adverse events*. Heroverweging van de referentiewaarden op basis van prospectief vervolgonderzoek lijkt daarom gerechtvaardigd.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van E.T. Sportel.

Met dank aan R. Mahomedradja en I. Riphagen (Farmacie, Rijksuniversiteit Groningen) voor de medewerking aan dit onderzoek en aan dr. H. Groen (Epidemiologie, Universitair Medisch Centrum Groningen) voor het advies bij de opzet en de statistische analyses.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

#### LITERATUUR

- Jain A, Singhal A, Fontes P, et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17- to 20-year longitudinal follow-up. *Transplantation*. 2011 mei 15;91(9):1025-30.
- Delaloye JR, Kassir N, Lapeyraque AL, et al. Limited sampling strategies for monitoring tacrolimus in pediatric liver transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2011 aug;33(4):380-6.
- Sam WJ, Tham LS, Holmes MJ, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in whole blood and plasma in asian liver transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(1):59-75.
- Yasuhara M, Hashida T, Toraguchi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of FK 506 in pediatric patients receiving living-related donor liver transplantations. *Transplant Proc*. 1995 feb;27(1):1108-10.
- Staatz CE, Taylor PJ, Lynch SV, Tett SE. A pharmacodynamic investigation of tacrolimus in pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 apr;10(4):506-12.
- Willis C, Staatz CE, Tett SE. Bayesian forecasting and prediction of tacrolimus concentrations in pediatric liver and adult renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2003 apr;25(2):158-66.

- 7 Staatz CE, Taylor PJ, Lynch SV, Willis C, Charles BG, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in children who receive cut-down or full liver transplants. *Transplantation*. 2001 sep 27;72(6):1056-61.
- 8 Common terminology criteria for adverse events, version 3.0. Bethesda: National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program; 2006 aug 9. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf). Geraadpleegd 2010 dec 1.
- 9 Sokal EM, Antunes H, Beguin C, et al. Early signs and risk factors for the increased incidence of Epstein-Barr virus-related posttransplant lymphoproliferative diseases in pediatric liver transplant recipients treated with tacrolimus. *Transplantation*. 1997 nov 27;64(10):1438-42.
- 10 Smets F, Bodeus M, Goubau P, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus primary infection in pediatric liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2000 jan;32(1):100-4.
- 11 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 aug;30(2):239-45.
- 12 Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall; 1991.
- 13 van Doormaal JE, Mol PG, van den Bemt PM, et al. Reliability of the assessment of preventable adverse drug events in daily clinical practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 jul;17(7):645-54.
- 14 Koster RA, Dijkers EC, Uges DR. Robust, high-throughput LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus, everolimus, and sirolimus in whole blood. *Ther Drug Monit*. 2009 feb;31(1):116-25.

## Individuele afwegingen van patiënten rondom adjuvante hormoontherapie

Bart van den Bemt

Adjuvante hormoontherapie vermindert bij vrouwen met oestrogeenreceptorpositieve borstkanker de kans op een recidief met 41% en de mortaliteit met 34%. Toch zijn 20-40% van de vrouwen die tamoxifen gebruiken therapie-ontrouw. Vrouwen die adjuvante hormoontherapie gebruiken lijken hierbij steeds een afweging te maken tussen het nut van de therapie en de nadelen ervan. Om meer inzicht te krijgen in de afwegingen van vrouwen die adjuvante hormoontherapie gebruiken, hebben Wouters e.a. bij 241 gebruiksters ervan 15 keuzes voorgelegd tussen twee behandelopties, waarin twee aspecten van de therapie aan bod kwamen. Bijvoorbeeld: behandeloptie A voorkomt recidivering bij 5 op de 10 vrouwen, maar verergert osteoporose, en behandeloptie B voorkomt recidivering bij 3 op de 10, maar er komt minder osteoporose bij voor. Ook de therapietrouw werd gemeten: met de 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) en de Medication Adherence Report Scale (MARS). Ofschoon de meeste vrouwen (55%) effectiviteit de belangrijkste weegfactor vonden, gaven veel vrouwen ook voorkómen van osteoporose (35%) als belangrijkste weegfactor aan. Opvallend genoeg vonden veel vrouwen de relatief kleine kans op endometriumcarcinoom bijna even zwaar wegen als de effectiviteit van de therapie. In totaal vonden 16% van de vrouwen de effectiviteit

van de behandeling minder belangrijk dan de mogelijke bijwerkingen en andere aspecten van de therapie. Jongere en/of hoger opgeleide mensen vonden de voordelen van de therapie eerder opwegen tegen de nadelen. Dit gold ook voor mensen die niet behandeld waren met cytostatica. De onderzoekers vonden geen verband tussen de individuele afwegingen van de patiënt en niet-intentionele therapie-ontrouw, maar wel met intentionele therapie-ontrouw.

De individuele afwegingen van de patiënt rondom adjuvante hormoontherapie lijken te kunnen worden gebruikt om patiënten die mogelijk therapie-ontrouw zijn, makkelijker op te sporen. Daarnaast kan inzicht in deze afwegingen helpen om de voorlichting rondom geneesmiddelen meer af te stemmen op de individuele cognities van de patiënt.

Wouters H, Maatman GA, Van Dijk L, Bouvy ML, Vree R, Van Geffen EC, Nortier JW, Stiggelbout AM. Trade-off preferences regarding adjuvant endocrine therapy among women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013 sep;24(9):2324-9.

van den Bemt B. *Individuele afwegingen van patiënten rondom adjuvante hormoontherapie*. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2013;7:e1323.