

KLINISCHE LES

Lage ciclosporinespiegel na kort rifampicinegebruik

IMMUUNSUPPRESSIE KAN LANGDURIG TEKORTSCHIETEN

Corinne G.H. Valk-Swinkels, Fazil Alidjan, Mirjam K. Rommers, René C. Bakker, Jesse J. Swen en Nils E. van 't Veer

DAMES EN HEREN,

Zelfs kortdurend gebruik van het antibioticum rifampicine kan de ciclosporineconcentratie in het bloed verlagen. Daarom moet de bloedspiegel van dit immunosuppressivum goed gemonitord worden bij patiënten die ook rifampicine krijgen, ook als de patiënt al gestopt is met het middel. Om afstoting van transplantaten of graft-versus-hostreacties te voorkómen, is het vaak nodig de ciclosporinedosering aan te passen.

Ciclosporine is een geneesmiddel met een nauw therapeutisch venster. Dit geneesmiddel kent veel interacties, die onder meer samenhangen met het metabolisme via het enzymstelsel cytochroom P450 (CYP) in de lever en in de darm. Gebruik van het antibioticum rifampicine leidt tot inductie van CYP-enzymen, waardoor de plasmaconcentratie van ciclosporine daalt en de kans op therapiefalen stijgt. De meldingstekst van de G-standaard van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), die gebruikt wordt door de Nederlandse elektronische voorschrijf- en medicatiebewakingssystemen, adviseert bij het voorschrijven van rifampicine aan een patiënt die op ciclosporine is ingesteld om 'zo mogelijk de inductor te vervangen en om indien dit niet mogelijk is de ciclosporinespiegel extra te monitoren bij starten, dosiswijziging of staken van de inductor. Bij KORTDUREND gebruik van rifampicine (t/m 4 dagen) is GEEN actie nodig'.

Dat ook een kortdurende behandeling met rifampicine gevolgen kan hebben die acties vereisen, illustreren de volgende ziektegeschiedenissen.

Patiënt A, een 53-jarige man, werd na verwijzing door de reumatoloog opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde vanwege een bacteriëmie met *Staphylococcus aureus* op basis van een bursitis olecrani van zijn rechter arm. Zijn voorgeschiedenis vermeldde glomerulonefritis, waarvoor hij een niertransplantatie had ondergaan. Daarnaast was zijn aortaklep vervangen vanwege ernstige aortaklepstenose en -insufficiëntie, was zijn galblaas verwijderd en had hij COPD (GOLD-stadium II), perifere vaatlijden en recidiverende artritiden op basis van jicht. Om afstoting van zijn niertransplantaat te voorkómen, gebruikte hij ciclosporine 100 mg 2 dd, gecombineerd met prednisolon 10 mg 1 dd. Ook gebruikte hij acenocoumarol, metoprolol, nifedipine, irbesartan, pravasta-

Amphia Ziekenhuis, Breda.

Afd. Klinische Farmacie: drs. C.G.H. Valk-Swinkels, ziekenhuisapotheker in opleiding (thans: ziekenhuisapotheker, Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal);

drs. N.E. van 't Veer, ziekenhuisapotheker.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. F. Alidjan, aios interne geneeskunde; (thans: Erasmus MC, Rotterdam);

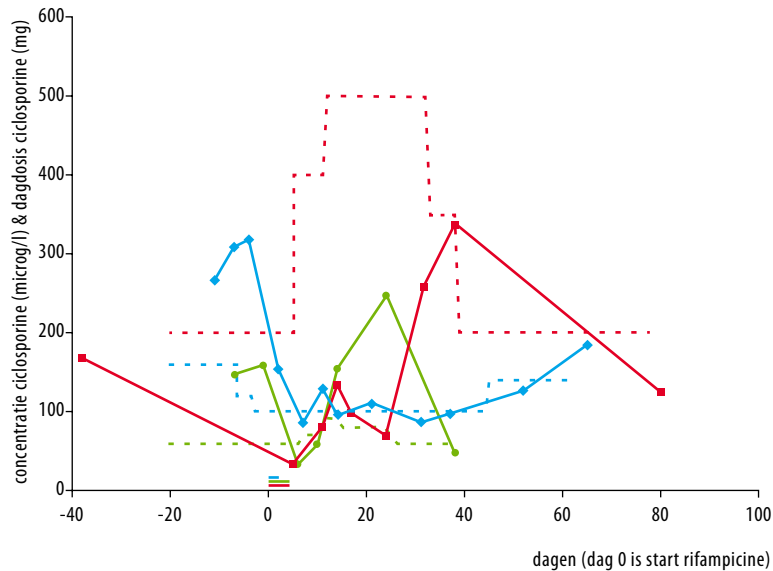
dr. R.C. Bakker, internist-nefroloog.

Leids Universitair Medisch Centrum,

afd. Klinische Farmacie en Toxicologie, Leiden.

Drs. M.K. Rommers en dr. J.J. Swen, ziekenhuisapothekers.

Contactpersoon: drs. C.G.H. Valk-Swinkels (cvalk@fzr.nl).



FIGUUR De concentratie cyclosporine in het bloed (doorgetrokken lijnen) en de dagdosering cyclosporine (gestippelde lijnen) bij patiënt A (■), B (■) en C (■). De streep langs de x-as geeft de periode weer dat de patiënt rifampicine kreeg.

tine, pantoprazol, allopurinol, zo nodig colchicine en loperamide en inhalaties met tiotropium, formoterol en ciclesonide.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een matig zieke man met een bloeddruk van 132/79 mmHg, een hartfrequentie van 84/min en een lichaamstemperatuur van 36,4°C. Behalve een pijnlijke elleboog, vonden wij verder geen afwijkingen. Microbiologisch onderzoek van zowel punctaat van de elleboog als van bloedkweken toonde *S. aureus* aan, gevoelig voor flucloxacilline. Differentiaal-diagnostisch dachten wij aan een septische artritis, endocarditis en septische bursitis.

Gezien zijn status na aortaklepvervangning behandelden wij hem aanvankelijk op verdenking van endocarditis met flucloxacilline intraveneus (2 g 6 dd), gecombineerd met gentamicine (200 mg, op geleide van bloedspiegels) en rifampicine (600 mg 2 dd). Aanvullende diagnostiek met transoesofagale echografie toonde geen aanwijzingen voor endocarditis. Na 5 dagen besloten wij om gentamicine en rifampicine te staken en de behandeling met flucloxacilline 3 weken te continueren.

Vanwege de geneesmiddeleninteractie tussen cyclosporine en rifampicine bepaalden wij op dag 6 van de behandeling de cyclosporine-dalspiegel. Deze bedroeg 33 µg/l (streefwaarde: 100-150; bij de laatste controle voor zijn opname was dit: 167 µg/l). Dit was 1 dag nadat patiënt gestopt was met rifampicine. Vanwege het risico op transplantaatafstoting verdubbelden wij de cyclosporinedosering naar 200 mg 2 dd. 6 dagen later was de dalspie-

gel gestegen naar 80 µg/l, wat nog steeds een subtherapeutische waarde is. Na opnieuw een dosisverhoging, nu naar 250 mg 2 dd, was de cyclosporinespiegel 133 µg/l. De patiënt was op dat moment 10 dagen gestopt met rifampicine. De volgende 2 controlespiegels waren opnieuw subtherapeutisch. In deze periode had de patiënt enkele dagen diarree, waarschijnlijk gerelateerd aan het gebruik van flucloxacilline. Figuur 1 geeft het beloop weer van de cyclosporinespiegels in het bloed van de patiënt en van de voorgeschreven cyclosporinedoseringen.

De patiënt werd uit het ziekenhuis ontslagen na de antibiotische behandeling en poliklinisch vervolgd. Op dag 34 was de cyclosporinespiegel 257 µg/l en werd de dosering verlaagd naar 175 mg 2 dd. 6 dagen later was de cyclosporinespiegel ondanks de dosisverlaging doorgestegen naar 336 µg/l. Hierop werd de dosering verder verlaagd naar de oorspronkelijke onderhoudsdosering van 100 mg 2 dd. Na 6 weken was de cyclosporinespiegel gedaald tot 124 µg/l en binnen de streefwaarden. Het functioneren van de getransplanteerde nier bleef ongewijzigd, ondanks de periode van subtherapeutische cyclosporinespiegels.

Patiënt B, een jongen van 16 maanden oud, werd opgenomen op de afdeling Kinderhematologie in verband met een bacteriëmie met *S. epidermidis* op basis van een geïnfecteerde port-a-cath. Zijn voorgeschiedenis vermeldde een recente stamceltransplantatie vanwege een acute lymfatische pro-B-cel-leukemie. Als graft-versus-

hostprofylaxe gebruikte hij ciclosporine 30 mg 2 dd. Daarnaast gebruikte hij amlodipine, spironolacton, ondansetron, domperidon en magnesiumsulfaat, en intraveneus via een port-a-cath periodiek pentamidine en immunoglobulines. De week voor opname had hij eenmalig een koortspiek gehad. Via de port-a-cath afgenomen bloedkweken toonden tweemaal een *S. epidermidis*. Bij opname was de jongen niet ziek en waren er geen bijzonderheden bij lichamelijk onderzoek. Laboratoriumonderzoek toonde geen relevante afwijkingen.

Vanwege de geïnfecteerde port-a-cath behandelden wij patiënt gedurende 1 week intraveneus met vancomycine (125 mg 4 dd, na spiegelbepaling verhoogd naar 175 mg 4 dd) en gedurende 5 dagen oraal met rifampicine (85 mg 2 dd) met behoud van zijn port-a-cath. De uitslagen van de aanvullende bloedkweken ter controle waren negatief.

De ciclosporinespiegel was 6 dagen voor opname 147 µg/l en bij opname 158 µg/l. 2 dagen na het staken van rifampicine was de ciclosporinespiegel gedaald naar 31 µg/l. Daarop verhoogden wij de dosering van ciclosporine naar 35 mg 2 dd. 4 dagen later was de spiegel 58 µg/l, waarop wij de ciclosporinedosering verder ophoogden naar 45 mg 2 dd. Opnieuw 4 dagen later was de ciclosporinespiegel gestegen naar 154 µg/l. Dit was 10 dagen nadat de rifampicine was gestaakt. Wij ontsloegen patiënt met ciclosporine 40 mg 2 dd en vervolgden hem nadien poliklinisch. 10 dagen na ontslag bedroeg de ciclosporinespiegel 246 µg/l, waarop wij de dosering verlaagden naar de oorspronkelijke dosering van 30 mg 2 dd (zie figuur 1). 2 weken later besloten wij ciclosporine conform protocol verder af te bouwen.

Patiënt C, een jongen van 2 jaar en 10 maanden oud, werd opgenomen op de afdeling Kinderhematologie vanwege braken en gewichtsverlies bij matige voedselinname en ontoereikende sondevoeding. Bij opname oogde de jongen niet ziek; hij was wel mager en woog 12,4 kg bij een lengte van 94 cm. Daarnaast had hij dunne ontlasting, zonder bloed en slijm. Bij lichamelijk onderzoek vonden wij verder geen bijzonderheden. Laboratoriumonderzoek toonde geen relevante afwijkingen. De voorgeschiedenis van patiënt vermeldde een recente stamceltransplantatie in verband met beenmergfalen e.c.i. Als graft-versus-hostprofylaxe kreeg hij ciclosporine 80 mg 2 dd. Daarnaast gebruikte hij valaciclovir, cotrimoxazol en ondansetron.

Klinisch optimaliseerden wij zijn voedingstoestand, maar gedurende de opname ontwikkelde hij koorts en steeg de CRP-concentratie. Aanvullend microbiologisch onderzoek van bloedkweken toonde *S. epidermidis*. Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan een geïnfecteerde port-a-cath. Daarom startten wij met vancomycine intraveneus (180 mg 4 dd) en rifampicine (120 mg 2 dd,

gedurende 3 dagen). Gezien de persisterende bacteriëmie bij bloedkweken ter controle, verwijderden wij zijn port-a-cath. Hierna waren de uitslagen van de bloedkweken negatief. Volgens protocol behandelden wij patiënt in totaal 2 weken met vancomycine, waarna ontslag volgde. De ciclosporinespiegel 2 dagen vóór opname was 267 µg/l en 2 dagen na opname 309 µg/l. De ciclosporinespiegel was in de maand vóór de opname gestegen ondanks dosisverlaging, waarschijnlijk door het gewichtsverlies bij de matige voedselinname. Aangezien de spiegels te hoog waren, verlaagden wij de ciclosporinedosering naar 60 mg 2 dd. 3 dagen later was de spiegel niet gedaald (318 µg/l), waarop wij de ciclosporinedosering verder verlaagden naar 50 mg 2 dd. Bij de eerstvolgende spiegelcontrole, 4 dagen na de laatste dosisverlaging op de dag dat patiënt

TABEL 1 Farmacokinetiek en dalspiegels van ciclosporine^{1,10}

farmacokinetiek

absorptie	C_{max} gemiddeld 1,2 h
distributie	plasma-eiwitbinding: ca. 90% verdelingsvolume: gemiddeld 3,5 l/kg
metabolisme	hydroxylering en demethylering via CYP3A4 tot >25 metaboliëten
eliminatie	voornamelijk via gal als metaboliëten (enterohepatische kringloop) ca. 6% via de nieren waarvan 0,1% onveranderd $T_{1/2el}$ 6 h tot 21 h bij ernstige leverinsufficiëntie

dalspiegel*

niertransplantatie	
< 6 maanden	250 – 350 µg/l;
> 6 maanden	100 – 200 µg/l;
beenmergtransplantatie	
volwassenen	
< 1-2 maanden	200 – 400 µg/l
> 2 maanden	>150 µg/l
kinderen	
maligne	100 – 150 µg/l
benigne	150 – 200 µg/l
toxisch	> 400 µg/l

C_{max} = maximale plasmaconcentratie; $T_{1/2el}$ = eliminatie-halfwaardetijd

* De beste correlatie met de effectiviteit van ciclosporine en het optreden van bijwerkingen wordt gezien bij bepaling van de 'area under the curve' (AUC0-12 uur). De dalspiegel is een indicatieve waarde en kan gebruikt worden voor de monitoring van de therapietrouw en van grote spiegelschommelingen, bijvoorbeeld ten gevolge van interacties of cumulatief. De interpretatie van ciclosporinespiegels is sterk afhankelijk van het afnametijdstip, de gebruikte bepalingmethode en het transplantatiecentrum.

de 3-daagse rifampicinekuur staakte, was de ciclosporinespiegel gedaald tot 154 µg/l. 5 dagen later bedroeg deze 86 µg/l. Bij ontslag, weer 4 dagen later, bedroeg de ciclosporineconcentratie 129 µg/l en bij poliklinische controle was de spiegel verder gedaald naar < 100 µg/l. Hierop verhoogden wij de ciclosporinedosering naar 70 mg 2 dd, waarna de bloedspiegel steeg tot 184 µg/l (zie figuur 1).

BESCHOUWING

Ciclosporine behoort samen met tacrolimus tot de calcineurineremmers. Ciclosporine wordt toegepast bij de behandeling van auto-immuunziekten als psoriasis en reumatoïde artritis, ter voorkoming van afstotingsreacties na orgaantransplantaties, bij de behandeling van graft-versus-hostreacties na beenmergtransplantaties en bij de behandeling van steroid-resistent nefrotisch syndroom.¹ Calcineurineremmers zijn toxische geneesmiddelen met een nauwe therapeutische breedte. Veel voorkomende bijwerkingen die een negatieve invloed kunnen

hebben op de overleving van het transplantaat en de patiënt zijn nierinsufficiëntie, hypertensie en glucose-intolerantie.

Vanwege dit nauwe therapeutische venster en omdat er daarnaast een grote inter- en intra-individuele variatie is in de farmacokinetiek, wordt de behandeling met ciclosporine standaard ingesteld op basis van bloedspiegels (tabel 1). De streefspiegels zijn afhankelijk van de aard van het transplantaat, de tijd sinds transplantatie, het gebruik van immuunsuppressieve comedicaatie zoals prednisolon, de gebruikte analysemethode en het afnametijdstip van de bloedmonsters. Ook bij interacties met comedicaatie is het noodzakelijk de spiegels te bepalen om de impact en duur van de interactie te monitoren en te bepalen of het nodig is om de dosering aan te passen (tabel 2).

ENZYMINDUCTIE DOOR RIFAMPICINE

Ciclosporine ondergaat uitgebreide biotransformatie door het cytochroom P450-isoënzym CYP3A4. Er zijn ruim 25 metabolieten van ciclosporine bekend. Omzet-

TABEL 2 Geneesmiddelinteracties met invloed op de ciclosporinespiegel*

effect	mechanisme	geneesmiddel
daling ciclosporinespiegel	inductie CYP3A4 <i>effect ontstaat geleidelijk; en verdwijnt afhankelijk van T½ inductor en enzym</i>	antibiotica: rifabutine, rifampicine hypericum modafinil anti-epileptica: carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine, primidon antivirale middelen bij hiv: efavirenz, etravirin, nevirapine
	afgenomen absorptie	galzuur bindende harsen: colesevelam, colestyramine orlistat
	onbekend	bosentan clindamycine cyclofosfamide
stijging ciclosporinespiegel	remming CYP3A4 <i>effect ontstaat snel (concentratie-afhankelijk) en verdwijnt afhankelijk van T½ remmer</i>	antibiotica: claritromycine, erytromycine antimycotica: fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol amiodaron danazol calciumantagonisten: diltiazem, nicardipine, verapamil antivirale middelen bij hepatitis: boceprevir, telaprevir antivirale middelen bij hiv: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir
	onbekend	methotrexaat

* Interacties volgens de G-standaard van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP); juni 2012.

ting door CYP3A4 in de enterocyten in de darmwand verlaagt de absorptie en CYP3A4 in de lever zorgt voor systemische klaring van ciclosporine.^{3,3,4} Rifampicine is een krachtige inductor van CYP3A4. Dit enzym is betrokken bij het metabolisme van 30-50% van de geneesmiddelen.⁵ Bij de toevoeging van rifampicine aan een behandeling met een geneesmiddel dat een substraat is voor CYP3A4, zoals ciclosporine, kan enzyminductie leiden tot aanmerkelijke daling van de spiegels van het betreffende geneesmiddel. Daling van de ciclosporinespiegel tot onder de effectieve concentratie leidt tot onvoldoende immunosuppressieve werking en een verhoogde kans op reëctie. Bij het stoppen van rifampicine zal de enzyminductie weer afnemen en zullen de ciclosporinespiegels weer stijgen. Indien de ciclosporinedosering was verhoogd op basis van de spiegels bestaat hierdoor het risico op toxiciteit.⁶ Ook de werking van prednisolon kan verminderen onder invloed van enzym-inductoren. Dit vormt een extra risico op falen van de immuunsuppressie.⁶

Enzyminductie is een geleidelijk proces. Enzyminductoren stimuleren op gen-niveau de expressie, waardoor er meer enzym wordt aangemaakt. Hierdoor treedt het effect niet direct op na starten van de behandeling met de inductor maar pas na enige tijd. Dit is een belangrijk verschil met enzymremming (zie tabel 2). Als vuistregel wordt aangehouden dat het enzyminducerend effect pas na enkele dagen merkbaar is. Na 1 week is het effect maximaal. Na het staken van het inducerende middel verdwijnt het effect geleidelijk; het blijft gedurende enkele weken aanwezig en klinisch relevant. Het exacte tijdsverloop is moeilijk te voorspellen, omdat de mate van inductie en de snelheid van herstel afhangt van het gebruikte geneesmiddel en de individuele reactie van de patiënt.⁷

BELOOP IN DE CASUS

Bij de gepresenteerde patiënten zagen wij een aanmerkelijke (factor 3-5) en langdurige (tot 1 maand na staken) spiegel-daling van ciclosporine ten gevolge van de kortdurende behandeling met rifampicine. Door de lage ciclosporinespiegels bestond er gevaar voor transplantataafstoting en een graft-versus-hostreactie. Er waren meerdere doseringsaanpassingen en spiegelcontroles nodig om de patiënten weer goed in te stellen. Patiënt A kreeg daarnaast tijdelijk een hogere dosering prednisolon, aanvankelijk intraveneus en later oraal. Toxiciteit door hoge ciclosporinespiegels na het staken van rifampicine hebben wij niet waargenomen.

De casussen illustreren dat het advies om bij kortdurend rifampicinegebruik geen actie te ondernemen niet correct is. Ook in de literatuur zijn meerdere casussen

- **Enzyminducerende medicatie moet waar mogelijk vermeden worden bij patiënten die ciclosporine en tacrolimus gebruiken.**
- **Het effect van enzyminductie op de bloedspiegel van ciclosporine kan al optreden na kortdurend gebruik van rifampicine en kan lang aanhouden.**
- **Bij combinatie van ciclosporine met rifampicine is het gewenst om de bloedspiegel van ciclosporine regelmatig te controleren; dat geldt in zijn algemeenheid bij de combinatie van enzyminductoren met calcineurineremmers.**
- **Het bepalen van de bloedspiegels moet worden gecontinueerd totdat opnieuw een stabiele doseringsinstelling bereikt is.**

beschreven van significante daling van de ciclosporinespiegel na kortdurend gebruik van rifampicine.^{8,9} Deze interactie vraagt om intensieve controle van de ciclosporinespiegel tot 1 maand na het staken van de therapie met rifampicine. Daarnaast is het van belang om bij een onverwachte daling van de ciclosporinespiegel altijd te denken aan een enzyminducerend effect van comedatie en voorzichtig te reageren met dosisverhoging. Bij sommige patiënten kan een afwachtend beleid gerechtvaardigd zijn. Uiteindelijk belandden alle 3 patiënten weer op de oorspronkelijke ciclosporinedosering waarop ze waren ingesteld vóór de rifampicinebehandeling.

Dames en Heren, ook wanneer ciclosporine en rifampicine kortdurend gecombineerd worden kan dosis-aanpassing van ciclosporine noodzakelijk zijn. Intensieve controle van de ciclosporinespiegel bij starten en na stoppen van rifampicine is geïndiceerd om onder- en later overdosering te voorkomen. Het effect op de ciclosporinespiegels kan lang aanhouden en is slecht voorspelbaar, omdat ook andere factoren die de farmacokinetiek van ciclosporine beïnvloeden een rol kunnen spelen.

Dr. C.L. Vermont, kinderimmunoloog-infectioloog (Leids Universitair Medisch Centrum), heeft de casussen van de kinderen beoordeeld.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 21 mei 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5667

> KIKK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK

LITERATUUR

- 1 Informatatorium Medicamentorum 2012. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2012. p.791-3
- 2 Fahr A. Cyclosporine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993;24:472-95.
- 3 Benet LZ. The drug transporter-metabolism alliance: uncovering and defining the interplay. *Mol Pharm.* 2009;6:1631-43.
- 4 Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:453-7.
- 5 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999;286:487-91.
- 6 Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM, Self TH. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch Intern Med.* 2002;162:985-92.
- 7 Groothuis GM. De darm: meer dan absorptie alleen. *Pharm Weekbl.* 2005;10:328-31.
- 8 Wandel C, Böhrer H, Böcker R. Rifampicin and cyclosporine dosing in heart transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:621-2.
- 9 Freitag VL, Skifton RD, Lake KD. Effect of short-term rifampin on stable cyclosporine concentrations. *Ann Pharmacother.* 1999;33:871-2.
- 10 Therapeutic Drug Monitoring. Monografie ciclosporine - versie 21-05-2005. Den Haag: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, Commissie Analyse & Toxicologie; 2005.