

Sirolimus

Synoniemen

Cypher, Rapamune, Rapamycine

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:
donderdag 15 november 2018 17:01:00

Indicatiegebied	Geregistreerd: preventie van orgaanafstoting na een allogene niertransplantatie, in combinatie met een calcineurineremmer en corticosteroiden; de genoemde calcineurineremmer bestaat volgens de fabrikant uit ciclosporine, maar in de praktijk wordt vaak gecombineerd met tacrolimus; sporadische lymfangioleiomyomatose (S-LAM) bij patiënten met een matig ernstige longaandoening of een verslechterende longfunctie.
	Niet-geregistreerd: profylaxe van afstoting na een allogene lever-, long- of stamceltransplantatie. Als medisch hulpmiddel (CE-kenmerk) in de vorm van een sirolimusafgevend coronairstent. In klinisch onderzoek als weesgeneesmiddel bij chronische niet-infectieuze uveïtis, ter preventie van disfunctie van de arterioveneuze toegang bij patiënten die een operatie ondergaan om een arterioveneuze toegang te creëren voor hemodialyse, bij tubereuze sclerose, bij beta-thalassemie major en intermedia, bij pachyonychia congenita en bij sikkkelcelziekte; doseringen zijn nog niet vastgesteld.
Monstermateriaal:	EDTA-buis, bepaling in volbloed Dried Blood Spot (DBS) kaart of papier
Afnametijdstip:	Dalspiegel
Bewaarcondities:	Koelkast: 2-8°C. Het monster kan ongekoeld verstuurd worden.[1] DBS kaart/papier: Droog bij kamertemperatuur in een minigripzakje, evt. met silicamateriaal aan het zakje toegevoegd. DBS kaart/papier minimaal 24 uur laten drogen voor bepaling [2].
Interpretatie:	Afhankelijk van indicatie, zie tabel Doseringsrichtlijnen/ Referentiewaarden. Evidence level 1.

Evidence level:

Inleiding

Sirolimus (SRL) is een remmer van mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), een essentiële kinase voor celcyclusprogressie. De remming van mTOR resulteert in blokkering van verscheidene signaaltransductieroutes, met als netto resultaat de remming van lymfocytenactivatie en immuun suppressie.[3]

Sirolimus wordt voornamelijk toegepast als profylaxe van afstoting na een allogene niertransplantatie, gecombineerd met een calcineurineremmer (CNI) en corticosteroiden.[3] Er zijn echter ook steeds meer studies waaruit blijkt dat het effectief kan zijn als profylaxe voor/behandeling van graft-versus-host-disease (GvHD) na een allogene stamceltransplantatie. Voor deze indicatie wordt sirolimus vaak gebruikt in combinatie met tacrolimus (en eventueel methotrexaat).[4]

De SPC geeft aan dat veiligheid en werkzaamheid van sirolimus als immunosuppressivum niet is vastgesteld voor lever- of longtransplantatiepatiënten en niet wordt aanbevolen voor deze patiëntengroepen.[3] Echter, wanneer een CNI wordt gecombineerd met sirolimus, is het vaak mogelijk om de dosering van de CNI te verlagen. Door de dosering van de CNI te verlagen, is de kans op nefrotoxiciteit van de CNI lager. Bovendien heeft het ook gunstige effecten op tumor recidief en overleving bij levertransplantatie na hepatocellulair carcinoom. Starten met sirolimus binnen een maand na levertransplantatie wordt niet aanbevolen vanwege vertraagde wondgenezing.[5,6]

Doseringsrichtlijnen

De dosering dient op geleide van de volbloedconcentraties aangepast te worden. De toediening is oraal met tabletten (1 en 2 mg) of drank (1 mg/ml).

Indicatie	Tijd na Tx	Dosering	Streefwaarde (µg/l)	Referentie
Niertransplantatie	0 – 6 mnd (triple therapie*)	Oplaad: 6 mg Onderhoud: 1 dd 2 mg	4 – 12 µg/L	3, 7
Niertransplantatie	> 6 maanden	1 dd 1 – 2 mg	3 – 6 µg/L	Beleid MUMC+

			4 – 8 µg/L	Beleid LUMC
			5 – 8 µg/L	Beleid AMC
Levertransplantatie	> 6 maanden	1 dd 1 – 2 mg	4 – 10 µg/L	Beleid LUMC
Longtransplantatie	Zonder CNI	1 dd 5 mg	10-20 µg/L	Beleid UMCU
			8-15 µg/L	Beleid UMCG
	Met CNI	1 dd 3 mg	6-12 µg/L	Beleid UMCU
Behandeling acute GVHD		Oplaad: 6 – 12 mg Onderhoud: 1 dd 1 – 4 mg	4 – 12 µg/L	4
Behandeling chronische GVHD		1 dd 2 mg	4 – 12 µg/L	4
		1 dd 2 mg	3 – 12 µg/L	22
		Oplaad: 6 mg	7 - 12 µg/L	8
		Onderhoud: 1 dd 2 mg		

* Triple therapie: Sirolimus in combinatie met tacrolimus (of in enkele gevallen ciclosporine) en corticosteroiden.

Sirolimus monotherapie 6 maanden na een orgaantransplantatie wordt in principe niet aanbevolen, het wordt meestal blijvend gecombineerd met een CNI. Indien monotherapie wordt toegepast, worden streefwaarden van 10 -20 µg/L gehanteerd. Bij een concentratie > 12 ug/L is het risico op interstitiële pneumonitis echter wel verhoogd.[9]

Referentiewaarden

Zie boven.

Spiegelafname

TDM van sirolimus gebeurt op basis van een dalspiegel, afgenomen vlak voor de volgende gift. Aangezien ongeveer 95 % van de sirolimus verdeeld is over de rode bloedcellen en plasma eiwitten, en deze spiegels goed correleren met het klinisch effect, worden de spiegels in volbloed gemeten. De eerste dalspiegelbepaling is zinvol vanaf 5 dagen na start i.v.m. het bereiken van steady-stateconcentraties. Daarna iedere 5 dagen tot bereiken gewenste dalspiegel. Na de initiële dosistitratie wekelijks in de eerste maand en iedere twee weken in de tweede maand. Daarna wordt overgegaan naar periodieke controle van dalspiegels (vaak 3 maandelijks). Spiegelbepalingen worden in het bijzonder uitgevoerd na aanpassing van de dosering, bij leverfunctievermindering, na switch van de toedieningsvorm en rondom gelijktijdig gebruik van interacterende medicatie.[3,10]

Interpretatie resultaten

Er is een goede correlatie tussen de sirolimus volbloed concentratie en het klinisch effect/toxiciteit. Waar de ene studie een goede correlatie laat zien tussen de dalconcentratie en de AUC, rapporteren anderen een mindere correlatie. Echter is AUC monitoring tijdrovend en patiëntonvriendelijk. Met behulp van Bayesian modelling en een verkorte AUC (met monsterafnames op T=0, T=1 en T=3) kan de blootstelling echter zeer accuraat vastgesteld worden met minimaal ongemak voor de patiënt. Alhoewel de AUC een betere weergave is van de daadwerkelijke blootstelling, is er geen hard bewijs dat AUC monitoring superieur is ten opzichte van het meten van de dalconcentratie.[7]

Aangezien er een significante associatie is gevonden tussen een dalspiegel < 5 µg/L en het afstoten van het transplantaat (ernstiger en vaker), en er vaker hypertriglyceridemie, trombocytopenie en leukopenie voorkomt bij patiënten met dalconcentraties boven de 15 µg/L, wordt in de literatuur een therapeutisch referentiegebied van 5 – 15 µg/L of 6- 12 µg/L geadviseerd wanneer gecombineerd met een CNI. Zonder CNI wordt in de literatuur vaak 10 – 20 µg/L aangehouden. In de praktijk (zie doseringsrichtlijnen/referentiewaarden) worden vaak lagere referentiewaarden aangehouden, met name vanwege bijwerkingen/toxiciteit.[7,11]

Frequente controle van bloedspiegels is vereist vanwege de grote variabiliteit in farmacokinetische parameters en smalle therapeutische breedte en is met name gewenst bij verdenking van onder- of overdosering, bij leverfunctievermindering, na switch van de toedieningsvorm en bij gebruik gelijktijdig gebruik van interacterende medicatie.[3,7,11]

Farmacokinetiek

Na toediening van de drank wordt sirolimus snel geabsorbeerd met piekconcentraties na 1 tot 2 uur. De biologische beschikbaarheid van de sirolimus drank in combinatie met gelijktijdig toegediend ciclosporine is ongeveer 14%, echter wel zeer variabel. Bij gezonde proefpersonen is de biologische beschikbaarheid van tabletten 27% hoger dan bij de drank. Het verschil in biologische beschikbaarheid is minder uitgesproken bij toediening aan niertransplantatiepatiënten in steady- state; therapeutische gelijkwaardigheid is aangetoond. Wanneer patiënten worden overgezet van de drank naar een tabletpreparaat en vice versa, wordt aanbevolen om dezelfde dosis te geven en de sirolimus dalconcentratie na 5 dagen te controleren om er zeker van te zijn dat deze binnen het aanbevolen doelbereik blijft. Ook wanneer wordt overgeschakeld tussen verschillende

tabletsterkten (1 of 2 mg tabletten) wordt controle van dalconcentraties aanbevolen.[3]

Sirolimus wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 (primair), CYP3A5 en CYP2C8 en is tevens substraat voor P-glycoproteïne (P-gp). Sirolimus wordt in meer dan 16 metabolieten omgezet, de 4 belangrijkste metabolieten dragen minder dan 10% bij aan de totale immunosuppressieve activiteit. De daadwerkelijke bijdrage van de metabolieten aan het immunosuppressieve effect en de toxiciteit is tot op heden onduidelijk. De gemiddelde terminale halfwaardetijd bij stabiele niertransplantatiepatiënten na meerdere orale doses is 62 ± 16 uur. De effectieve halfwaardetijd is echter korter en de gemiddelde steady-stateconcentraties worden na 5 tot 7 dagen bereikt. Derhalve is het zinvol om reeds na 5 dagen bloedspiegels af te nemen. [3,7]

Effect van voedsel

De Cmax, Tmax en AUC worden verhoogd met 65%, 32% en resp. 23% wanneer de tabletformulering gelijktijdig met een vetrijke maaltijd wordt ingenomen t.o.v. inname op de nuchtere maag. Om de variabiliteit in opname te minimaliseren dienen sirolimus tabletten consequent met dan wel zonder voedsel te worden ingenomen.[3,7]

Effect van nierfunctie

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie aangezien sirolimus slechts voor 2% onveranderd met de urine wordt uitgescheiden.[3,14]

Effect van leverfunctie

Aangezien sirolimus door de lever wordt gemetaboliseerd zijn dosisaanpassingen benodigd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er wordt geadviseerd om bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A en B) de onderhoudsdosering te reduceren met 33%. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) dient de helft van de normale onderhoudsdosering gegeven te worden. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is het niet nodig om de oplaaddosering aan te passen.[3,15]

Effect van genotype

Er zijn geen eenduidige resultaten in studies naar het effect van polymorfismen in CYP3A4, CYP3A5, MDR1 en ABCB1, maar polymorfismen lijken niet klinisch relevant te zijn en daarom is initiële dosisaanpassing op basis van genotype ook niet geïndiceerd.[7,16] Er lijken echter wel raciale verschillen te zijn. Uit onderzoek is gebleken dat Afro-Caribische patiënten na een niertransplantatie een hoger metabolisme van sirolimus hebben dan niet-Afro-Caribische patiënten.[7] De SPC geeft echter aan dat er nog te weinig bewijs is dat negroïde patiënten hogere doseringen nodig zouden hebben om dezelfde effectiviteit te bereiken als bij blanke patiënten.[3]

Toxiciteit

Tot op heden is er minimale ervaring met overdosering van sirolimus. Acute overdoseringen tot 120 mg zijn goed getolereerd in volwassenen. Eén patiënt kreeg een episode van voorbijgaand atriumfibrilleren na inname van 150 mg. In het algemeen komen de symptomen na een overdosering overeen met de bijwerkingen die optreden bij het gebruik van sirolimus. Algemeen ondersteunende maatregelen dienen te worden genomen in het geval van overdosering. Op basis van de slechte oplosbaarheid in water en de hoge mate van binding aan erytrocyten en plasma-eiwit, wordt aangenomen dat sirolimus niet in enige significante mate uit te dialyseren zal zijn.[3,17]

Voor bijwerkingen: zie het Informatorium Medicamentorium
(Tot%20op%20heden%20is%20er%20minimale%20ervaring%20met%20overdosering%20van%20sirolimus.%20Acute%20overdoseringen%20tot%20120%20mg%20zijn%20goed%20getolereerd%20in%20volwassenen.%20E%
eiwit,%20wordt%20aangenomen%20dat%20sirolimus%20niet%20in%20enige%20significante%20mate%20uit%20te%20dialyseren%20zal%20zijn.
[3,17]%20Voor%20bijwerkingen:%20zie%20het%20Informatorium%20Medicamentorium%20[14].) [14].

Achtergrondinformatie

Verschiedende methoden kunnen worden gebruikt om de sirolimus spiegel te bepalen, zowel chromatografische (LC-MS/MS en LC-UV) als immuno-assaymethoden. Meest gebruikte methode en meest selectieve is de LC-MS/MS. De concentraties die met deze verschillende methoden verkregen worden, zijn niet onderling uitwisselbaar. Sirolimus spiegels bepaald d.m.v. een chromatografische methode zijn gemiddeld 20% lager t.o.v. spiegels bepaald met een immuno-assay als gevolg van kruisreactiviteit met de metabolieten van sirolimus en aspecifieke binding van antilichamen. Daarnaast ligt de bepalingsgrens van de LC-UV methode en de immunoasay in het laag-therapeutisch gebied, terwijl die van LC-MS/MS er ruim onder ligt. In het laag therapeutisch gebied is dan ook alleen van de gevoeligheid en precisie van de LC-MS/MS techniek voldoende.[3,11-13]

De referentiewaarden vermeld in deze monografie, zijn van toepassing bij het gebruik van een chromatografische methode.

Wanneer er gebruik gemaakt wordt van de DBS methode, moet men er alert op zijn dat de recovery beïnvloed kan worden (afhankelijk van de DBS methode) door de hematocriet waarde in het bloed (een lagere recovery bij een lage hematocriet waarde). Bij patiënten met geen extreme afwijkende waarden is de hematocriet concentratie echter van minimale invloed en lijkt correctie niet noodzakelijk te zijn.[20]

Interacties

Sirolimus wordt primair gemetaboliseerd door CYP3A4, maar ook door CYP3A5 en CYP2C8. Indien sirolimus wordt gecombineerd met CYP3A4-remmers of inductoren wordt het volgen van spiegels aanbevolen. Gelijktijdige toediening van sirolimus en krachtige CYP3A4-remmers of CYP3A4- inductors wordt niet aanbevolen, maar is met intensieve monitoring van bloedspiegels wel verantwoord.[3,7]

Sirolimus is tevens een substraat voor P-gp. Remmers van P-gp kunnen de efflux van sirolimus uit darmcellen verlagen en de spiegel van sirolimus verhogen.

Sirolimus werd vaak in combinatie met ciclosporine gegeven. Ciclosporine remt echter het metabolisme van sirolimus en beïnvloedt bij gelijktijdige toediening de farmacokinetiek van sirolimus in sterke mate. De remming is minimaal wanneer sirolimus 4 uur na ciclosporine wordt ingenomen, derhalve wordt er geadviseerd om sirolimus 4 uur na ciclosporine op een vast tijdstip in te nemen om variabiliteit in de dalconcentratie te minimaliseren. [3,7,18]. Tegenwoordig wordt sirolimus vaker gecombineerd met tacrolimus vanwege een lager risico op toxiciteit.[19]

Voor overige interacties: zie het Informatorium Medicamentorum (<https://kennisbank.knmp.nl/>) [14].

PK parameters

Farmacokinetische parameters [3,7,10,14,21]

	F(%)	Cl (ml/hr/kg)	Vd (l/kg)	t½ (uur)	Tmax (uur)	Css (dagen)
Niertransplantatiepatiënten (drank)	+/- 15	173 ± 50	5,6-16,7	62±16	+/- 2	5 – 7
Niertransplantatiepatiënten (tablet)	+/- 27*	139 ± 63	5,6-16,7	62±16	+/- 3,5	5 – 7

* Bij herhaalde toediening is het verschil in biologische beschikbaarheid met de drank minder duidelijk

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. Holt DW et al., Measurement of Sirolimus in Whole Blood Using High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection. Clinical therapeutics 2000;22:B38-48
2. Koster et al. The influence of the dried blood spot drying time on the recoveries of six immunosuppressants. Journal of applied bioanalysis 2015;1(4):116-22
3. SPC Rapamune. CBG-MEB.
4. Abouelnasr A et al. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:12-21
5. Ventura-Aguiar P et al. Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. Expert opinion on drug safety Published online: 28 Jan 2016.
6. Kneteman NM et al. Sirolimus-Based Immunosuppression for Liver Transplantation in the Presence of Extended Criteria for Hepatocellular Carcinoma. Liver Transplantation 2004;10(10):1301–11.
7. Moes DJ et al. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. Drug Discov Today 2015;00:1-7
8. Couriel DR, Saliba R, Escalon MP, et al, "Sirolimus in Combination With Tacrolimus and Corticosteroids for the Treatment of Resistant Chronic Graft-Versus-Host Disease," Br J Haematol, 2005, 130(3):409-17.
9. Weiner SM et al. Pneumonitis associated with sirolimus: clinical characteristics, risk factors and outcome—a single-centre experience and review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2007;22: 3631–7
10. Farmacotherapeutisch Kompas, geraadpleegd 24 mei 2018
11. Kahan BD et al., Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity, Clin Transplant 2000 Apr;14(2):97-109.
12. Mahalati F et al. Clinical Pharmacokinetics of Sirolimus. Clin Pharmacokinet 2001;40(8):573-85
13. Salm P et al. Stability of sirolimus in whole blood. Ther Drug Monitor 2000;22:423-6
14. FDA. Rapamune (sirolimus): Drug Monitoring Recommendations. [http://www.fda.gov/Safety/ MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm197059.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm197059.htm) (<http://www.fda.gov/Safety/%20MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm197059.htm>)
15. Informatorium Medicamentorum - KNMP Kennisbank, geraadpleegd 24 mei 2018
16. Up to date. Sirolimus drug information - dosing hepatic impairment. Version 142.0
17. Mourad M et al Sirolimus and tacrolimus trough concentrations and dose requirements after kidney transplantation in relation to CYP3A5 and MDR1 Polymorphisms and Steroids. Transplantation 2005;80:977-84
18. Micromedex, Sirolimis – Toxicology. Geraadpleegd 1 oktober 2015.
19. Kirchner, G.I. et al. Pharmacokinetics of SDZ RAD and cyclosporin including their metabolites in seven kidney graft patients after the first dose of SDZ RAD. Br. J. Clin. Pharmacol 2000;50:449–54
20. Koppelstaetter C et al. Effect of cyclosporine, tacrolimus and sirolimus on cellular senescence in renal epithelial cells. Toxicology in Vitro 48 (2018) 86–92
21. Koster RA et al. Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus and cyclosporin A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery. Talanta 2013;115:47-54
22. Stenton SB et al. Sirolimus. The evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. Clin Pharmacokinet 2005;44:769-786
23. UMCG Hematologie protocollen. Chronische GVHD: systemische behandeling. <https://hematologiegroningen.nl/protocollen/index.htm> (<https://hematologiegroningen.nl/protocollen/index.htm>). Geraadpleegd 25 okt 2018

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door J. van Dalem, T.R.A. Havenith, D.J.A.R. Moes en L.M.L. Stolk, onder de auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, versie 25 oktober 2018

Deze richtlijn is opgesteld door J. van Dalem, T.R.A. Havenith, D.J.A.R. Moes en L.M.L. Stolk, onder de auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, versie 25 oktober 2018

Bijlage

Revisie