



Samenvatting proefschrift M.B. Mulder

“Optimizing drug therapy in liver transplantation – for better patient outcomes”

Promotie: 5 juni 2024
Erasmus MC

Promotor:
Prof.dr. H.J. Metselaar

Co-promotor:
Dr. B.C.M. de Winter

Voor patiënten met eindstadium leverziekte is levertransplantatie de voorkeursbehandeling. Sinds de eerste levertransplantatie in 1967 zijn er significante ontwikkelingen geweest binnen dit veld onder andere op het gebied van chirurgische technieken, postoperatieve zorg, het voorkomen van afstoting, de terugkeer van de oorspronkelijke leverziekte en het voorkomen van complicaties door het noodzakelijke en langdurig gebruik van immunosuppressiva. Door ontwikkelingen op het gebied van immunosuppressieve medicatie is het optreden van acute en chronische rejectie inmiddels relatief zeldzaam geworden. Echter, langdurig gebruik van (te veel) immuunsuppressie kan voor complicaties zorgen en leiden tot verschillende oorzaken van overlijden bij transplantatie patiënten. Oorzaken van overlijden kunnen zijn: de ontwikkeling van ernstige infecties, nierfalen, maligniteiten of cardiovasculaire events. In dit proefschrift beschrijven we hoe we het geneesmiddelengebruik bij levertransplantatie patiënten kunnen optimaliseren, zodat de patiëntuitkomsten verbeteren.

Part II – Optimaliseren van immunosuppressiva gebruik bij levertransplantatie patiënten.

In hoofdstuk 2 hebben we onderzocht of de combinatie van laag-gedoseerd sirolimus en laag-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte (interventie groep) vergeleken met normaal-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte (controlegroep) leidt tot een verschil in de nierfunctie en daarbij vergelijkbare aantallen rejectie, transplantaat- en patiëntoverleving op 36 maanden na levertransplantatie (LOLIII studie). Het betrof een open-label, multicenter gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Het primaire eindpunt was de cumulatieve incidentie van chronische nierziekte (CKD) gedefinieerd als graad ≥ 3 (geschatte nierfunctie (eGFR) < 60 mL/min/1.73m²) op 36 maanden na levertransplantatie. In totaal zijn 196 patiënten geïnccludeerd. CKD op 36 maanden was niet verschillend tussen de controle en interventie groep (50.8%, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 39.7% – 59.9%) versus 43.7%, 95% BI: 32.8% - 52.8%). De eGFR was alleen op 6 maanden na levertransplantatie hoger in de interventie groep vergeleken met de controlegroep (gemiddelde eGFR 73.1 ± 15 versus 67.6 ± 16 mL/min/1.73m², $p=0.02$) in de intention-to-treat populatie. Er werden geen verschillen in secundaire eindpunten en aantal ernstige ongewenste voorvallen gevonden. Dit onderzoek bewijst dat laag-gedoseerd sirolimus en laag-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte niet leidt tot minder CKD-graad ≥ 3 leidt op 36 maanden na levertransplantatie vergeleken met normaal-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte.



In hoofdstuk 3 hebben we onderzocht wat de invloed van de immunosuppressieve behandelingen in de zogeheten LOLIII-studie zijn op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en de ernst van vermoeidheid. HRQoL is gemeten middels de EQ-5D-5L vragenlijst, de EQ-VAS en de ernst van vermoeidheid vragenlijst (FSS). De EQ-5D-5L scores zijn vertaald naar de maatschappelijke waarden. De HRQoL en FSS gedurende de studieduur is geanalyseerd middels een gegeneraliseerd mixed effect model. In het multicenter, open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek zijn 196 patiënten 90 dagen na levertransplantatie gerandomiseerd naar 1) eenmaal daags normaal-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte of 2) eenmaal daags laag-gedoseerd sirolimus en laag-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte. Op baseline waren 87.7% (172/1967) vragenlijsten beschikbaar voor analyse. In het algemeen rapporteerden patiënten de minste problemen op de gebieden van zelfzorg en angst/somberheid en de meeste problemen op de gebieden van dagelijkse activiteiten en pijn/ongemak. Er werden geen significante verschillen in de HRQoL en FSS tussen beide groepen gevonden. Tijdens de studieperiode zijn de maatschappelijke waarden van de EQ-5D-5L gezondheidsstaten en de door patiënten zelf gescoorde EQ-VAS scores lager vergeleken met de waarden gegeven door de algemene Nederlandse populatie in beide studiegroepen. Samenvattend kunnen we concluderen dat de HRQoL en FSS vergelijkbaar is in beide studiegroepen op 36 maanden na levertransplantatie. De HRQoL van alle getransplanteerde patiënten benadert het gemiddelde voor de HRQoL gegeven door de Nederlandse populatie.

In hoofdstuk 4 van dit proefschrift hebben we de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in levertransplantatie patiënten onderzocht als subonderdeel van de LOLIII-studie. Het primaire eindpunt in dit onderzoek was de cumulatieve incidentie van een groot cardiovasculair event op 36 maanden na de levertransplantatie. Het secundaire eindpunt betrof het vaststellen van de ontwikkeling van cardiovasculaire risicofactoren na een transplantatie. In totaal hebben we in deze sub studie 122 levertransplantatie patiënten geïncubeerd. Geen significante verschillen in de cumulatieve incidentie van een groot cardiovasculair event op 36 maanden na de levertransplantatie werden gevonden. Echter, significant minder levertransplantatie patiënten in de controle groep (eenmaal daags normaal-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte) ontwikkelden hyperlipidemie vergeleken met de interventie groep (eenmaal daags laag-gedoseerd sirolimus en laag-gedoseerd tacrolimus met vertraagde afgifte): jaar 1 30% [18/60], versus 50.9% [30/59]; risicoverschil: -0.208; 95%BI -0.378– -0.021; $p=0.025$) en jaar 2 (40.3% [23/57] versus 63.2% [36/57]; risicoverschil: -0.228; 95%BI -0.402– -0.032; $p=0.024$). Ook het voorkomen van hypertensie was significant lager in de controlegroep vergeleken met de interventie groep op jaar 3 na levertransplantatie: 42.1% [24/57] versus 64% [32/50]; risicoverschil: -0.219; 95%BI -0.399– -0.016 $p=0.033$). Een sirolimus-gebaseerd immunosuppressief regime bij levertransplantatie patiënten resulteert in een vergelijkbare cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit vergeleken met monotherapie tacrolimus. Wel ontwikkelden, één jaar na levertransplantatie, significant meer patiënten hypertensie en hyperlipidemie bij gebruik van een sirolimus-gebaseerd immunosuppressief regime.

In hoofdstuk 5 hebben we onderzocht of de Life Cycle Pharma (LCP)-tacrolimus formulering met vertraagde afgifte (interventie groep) vergeleken met de andere geregistreerde tacrolimus formulering met vertraagde afgifte (controlegroep) resulteerde in een verschil in de prevalentie van diabetes mellitus, hypertensie en chronische nierziekte op 12 maanden na levertransplantatie. Dit hebben wij onderzocht in een open-label, multicenter, gerandomiseerd gecontroleerde studie (MOTTO studie). Patiënten zijn 1:1 gerandomiseerd naar een van beide tacrolimus formuleringen. Het primaire



eindpunt betrof een samengesteld eindpunt van een van de volgende 3 gebeurtenissen: diabetes mellitus na transplantatie >3 maanden na randomisatie, nieuw ontstaande hypertensie en/ of chronische nierziekte, gedefinieerd als een nierfunctie (eGFR) <60 mL/min/1.73m² gedurende > 3 maanden tijdens de follow-up. In totaal zijn er 105 patiënten geïncludeerd. Uit de intention-to-treat analyse bleek dat significant meer levertransplantatie patiënten in de interventie groep vergeleken met de controlegroep het samengestelde primaire eindpunt bereikten: 50.9% [27/53], 95%BI 37.9-63.9% versus 71.2% [37/52], 95%BI 57.7-81.7%; risicoverschil: 0.202; 95%BI 0.002–0.382; p=0.046. Dit significant verschil werd niet gevonden in de per protocol analyse. Verder bleek uit de intention-to-treat analyse dat numeriek minder levertransplantatie patiënten in de interventie groep chronische nierziekte en nieuw ontstaande hypertensie ontwikkelden vergeleken met de controle groep: chronische nierziekte 26.4% [14/53], 95%BI 16.4-39.6% versus 42.3% [22/52], 95%BI 29.9-55.8%; risicoverschil: 0.159; 95%BI -0.035–0.339; p=0.102 en nieuw ontstaande hypertensie 38.1% [16/42], 95%BI 24.9-53.2% versus 54.3% [19/35] 95%BI 38.2-69.5%; risicoverschil: 0.162; 95%BI -0.076–0.379, p=0.175. De verschillen waren statistisch niet significant. Geen verschillen in resectie, orgaan- en patiëntoverleving werden gevonden. Op basis van dit onderzoek kunnen we concluderen dat levertransplantatie patiënten in de LCP-tacrolimus groep significant minder vaak het samengestelde primaire eindpunt bereikten vergeleken met de andere geregistreerde tacrolimus formulering met vertraagde afgifte tijdens het eerste jaar na levertransplantatie waarbij vergelijkbare effectiviteit behaald werd.

Vervolgens hebben we in hoofdstuk 6 de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en de ernst van tremoren in de MOTTO studie onderzocht. HRQoL is gemeten middels de EQ-5D-5L en SF-36 vragenlijst (twee generieke HRQoL instrumenten) en de ernst van tremoren met de quality of life in essential tremor (QUEST) vragenlijst (een domein specifiek HRQoL instrument). De EQ-5D-5L scores zijn vertaald naar de maatschappelijke waarden. De HRQoL gedurende de studieduur is geanalyseerd middels gegeneraliseerde mixed effect models. In totaal zijn er 105 patiënten geïncludeerd, waarvan 53 in de LCP-tacrolimus groep (interventie groep) en 52 in de groep met de andere geregistreerde tacrolimus formulering met vertraagde afgifte (controlegroep). Voor iedere geïncludeerd levertransplantatie patiënt waren de vragenlijsten op baseline beschikbaar. In de intention-to-treat en per protocol analyse werden geen statistisch significante verschillen gevonden in de frequentie en ernst van tremoren in levertransplantatie patiënten op maand 3, 6 en 12 na transplantatie. In de intention-to-treat populatie ervaarden in de interventie groep op 12 maanden na transplantatie 25% [10/40], 95%BI 14.2% - 40.2% van de levertransplantatie patiënten tremoren vergeleken met 30.4% [14/46], 95%BI 19.1% - 44.8% van de levertransplantatie patiënten in de controlegroep; risicoverschil: 0.054; 95%BI -0.151 – 0.249; p=0.63. Geen statistisch significante verschillen in HRQoL werden gevonden tussen de 2 groepen. De bevindingen in dit onderzoek suggereren dat de LCP-tacrolimus formulering niet geassocieerd is met een verbetering van de HRQoL of een daling in het voorkomen van tremoren vergeleken met de andere geregistreerde tacrolimus formulering met vertraagde afgifte.

Part III – Optimaliseren van de behandelingen voor virale complicaties na een transplantatie.

In hoofdstuk 7 en 8 hebben we onderzoek gedaan naar het optimale therapeutische gebied en behandelregime van ribavirine bij orgaantransplantatie patiënten met een chronische hepatitis E virus (HEV) infectie. Allereerst hebben we in hoofdstuk 7 het optimale therapeutische gebied voor ribavirine in kaart gebracht op basis van een retrospectief, multicenter, cohortonderzoek met ROC-curve analyses en het berekenen van de concentratie waarbij 50% van het maximale effect (EC₅₀) wordt bereikt. In totaal zijn er in dit cohort 96 orgaantransplantatie patiënten geïncludeerd die tussen 1-3-



2008 en 1-8-2028 behandeld zijn met monotherapie ribavirine voor een mediaan van 3 maanden. Dit resulteerde bij 63.5% van de patiënten in een “sustained virologic response” (SVR) en 88.5% van de patiënten ontwikkelden anemie. Ribavirine plasmaconcentraties in steady-state waren statistisch significant hoger in patiënten met een klinisch relevante respons vergeleken met de patiënten zonder klinisch relevante respons: mediaan 1.96 (IQR 1.81–2.70) versus 0.49 (IQR 0.45–0.73) mg/L, $p=0.0004$. Ribavirine veroorzaakte een dosis-afhankelijke hemoglobine daling bij hogere ribavirine plasmaconcentraties. Het optimale therapeutische gebied voor ribavirine bij debehandeling van transplantatie patiënten met een chronische HEV infectie ligt tussen de 1.8 en 2.3 mg/L.

In hoofdstuk 8 hebben we vervolgens een model gemaakt op basis van de ribavirine plasmaconcentraties en de virologische respons (effectiviteit) en hemoglobine concentraties (toxiciteit) gebruik makend van niet-lineaire mixed-effect models. Het model was gebruikt om het meest geschikte doseerregime voor ribavirine te bepalen aan de hand van effectiviteit en toxiciteit. Het betrof een retrospectieve, multicenter onderzoek onder orgaantransplantatie patiënten met een chronische HEV-infectie die tussen 09-2009 en 11-2019 behandeld zijn met monotherapie ribavirine. In totaal zijn er 107 patiënten geïnccludeerd waarbij 305 ribavirine plasmaconcentraties, 592 virale concentraties en 443 hemoglobine concentraties beschikbaar waren. SVR was bereikt in 68.2% van de patiënten. De daling in de hoeveelheid virussen in het bloed bleek onafhankelijk te zijn van de ribavirine concentratie en dosering vanwege een lage concentratie waarbij 50% van het minimale effect wordt bereikt (IC50). Daarentegen daalde de hemoglobine waarde met een stijgende ribavirine concentratie en dosering. Op basis van het model werd een optimale ribavirine dosering gevonden met goede effectiviteit en lage toxiciteit van 600 mg/dag bij patiënten met een nierfunctie ≥ 60 ml/min/1.73m², 400 mg/dag bij patiënten met een nierfunctie tussen 30 - 59 ml/min/1.73m² en 200 mg/dag bij patiënten met een nierfunctie ≤ 30 ml/min/1.73m² gedurende 180 dagen. Dit onderzoek is de eerste stap in het bepalen van het optimale ribavirine behandelregime in orgaantransplantatie patiënten met een chronische HEV-infectie.

In hoofdstuk 9 hebben we in een observationeel, cohortonderzoek bepaald wat de immunogeniciteit op SARS-CoV-2 vaccinatie in levertransplantatie patiënten was in relatie tot de concentraties van immunosuppressiva in het bloed na de 2e dosering van een van beide mRNA vaccins of het vector vaccin ChAdOx1 nCoV19. In totaal hebben we 476 levertransplantatie patiënten geïnccludeerd: 430 ontvingen het mRNA-1273 vaccin, 25 ontvingen het BNT162b2 mRNA vaccin en 21 ontvingen het ChAdOx1 nCoV19 vector vaccin. Seroconversie gebeurde in 79.0% (376/476) van de levertransplantatie patiënten. Levertransplantatie patiënten gevaccineerd met het mRNA-1273 vaccin hadden een significant hogere IgG SARS-CoV-2 anti-spike antilichaam hoogte in het bloed vergeleken met de andere 2 vaccins, $p<0.001$. Het gebruik van mycofenolaat mofetil (MMF), ongeacht de bloedspiegel, onderdrukte de IgG SARS-CoV-2 anti-spike antilichaam reactie en resulteerde in suboptimale reacties op de SARS-CoV-2 vaccins, terwijl de andere immunosuppressieve middelen niet dit effect hadden. Vaccinatie tegen SARS-CoV-2 was zeer effectief in ons cohort. Het mRNA-1273 vaccin resulteert in een superieure IgG SARS-CoV-2 anti-spike antilichaam reactie. MMF onderdrukte de SARS-CoV-2 anti-spike antilichaam reactie, ongeacht de bloedspiegel en het soort SARS-CoV-2 vaccin. Het verlagen van de dosering MMF heeft geen effect op het vergroten van de immunogeniciteit van SARS-CoV-2 vaccins.



In hoofdstuk 10 van dit proefschrift hebben we vervolgens in een observationeel, cohortonderzoek bepaald wat de immunogeniciteit op SARS-CoV-2 vaccinatie in levertransplantatie patiënten was in relatie tot de concentraties van mycofenolzuur in het bloed na de derde, vierde of vijfde dosering van een van beide mRNA vaccins. In totaal zijn er 86 levertransplantatie patiënten geïncubeerd met 92 IgG anti-spike SARS-CoV-2 antilichaam bepalingen; zes patiënten hadden IgG anti-spike SARS-CoV-2 antilichaam bepalingen beschikbaar na meerdere vaccinaties. Significant meer levertransplantatie patiënten hadden positieve IgG SARS-CoV-2 serologie na de 3e vaccinatie (41/48, 85.4%) vergeleken met de 2e vaccinatie (20/48, 41.7%), $p < 0.001$. Dit verhoogde tot 90% na de vierde en vijfde vaccinatie. Mycofenolzuur dalspiegels bleken niet significant geassocieerd met een effect op de IgG SARS-CoV-2 anti-spike lichaam reactie na de derde, vierde of vijfde vaccinatie. Deze resultaten tonen dat additionele SARS-CoV-2 vaccinatie zeer effectief was in ons cohort. Ongeacht de mycofenolzuur dalspiegel hebben levertransplantatie patiënten die mycofenolaat mofetil gebruikten in dit cohort een positieve IgG anti-spike SARS-CoV-2 respons na additionele vaccinaties. Mycofenolaat mofetil kan worden blijven gebruikt tijdens additionele SARS-CoV-2 vaccinaties.

Part IV – Toevoeging van een ziekenhuisapotheker in de zorg voor de levertransplantatie patiënt.

In 2018 hebben we een 20-minuten durend poliklinisch bezoek voor levertransplantatie patiënten bij een ziekenhuisapotheker toegevoegd aan de jaarlijkse controle van deze patiënten. In de poliklinische bespreking wordt ingegaan op het gebruik van de juiste medicatie in relatie tot de indicatie, tijdstippen van inname, therapietrouw, bijwerkingen en praktische zaken waar patiënten tegen aanlopen bij het gebruik van hun medicatie.

In hoofdstuk 11 hebben we in een cohort levertransplantatie patiënten in de poliklinische setting onderzocht wat het voorkomen was van, de soorten en ernst van medicatie-gerelateerde problemen. Daarnaast hebben we de interventies geïnitieerd door een ziekenhuisapotheker in kaart gebracht. Potentiele interventies zijn besproken met patiënt en behandelend specialist en geëvalueerd na één jaar. In totaal zijn er 64 levertransplantatie patiënten geconsulteerd door de ziekenhuisapotheker en werden daarbij 96 discrepanties gevonden in 37 patiënten in het actuele medicatiegebruik versus het medicatiegebruik volgens het ziekenhuisinformatiesysteem. De meeste discrepanties (58/96, 60.4%) waren het ontbreken van medicijnen. Er werden 98 medicatie-gerelateerde problemen gevonden in 53 patiënten (mediaan 2; range 1-5 per patiënt), met een totaal van 113 interventies. Meest frequente medicatie-gerelateerde problemen waren: bijwerkingen (22/98, 22.4%), therapietrouw (19/98, 19.3%), onnodig geneesmiddel gebruik (16/98, 16.3%) en onderhandeling (12/98, 12.2%). De meest voorkomende interventies door de ziekenhuisapotheker waren optimaliseren van het doseerregime (24/113, 21.2%), geïndividualiseerde aanbevelingen voor verbeteren therapietrouw (19/113, 16.8%) en stoppen van medicatie (14/113, 12.4%). Na 1 jaar ervoeren 15 van de 19 patiënten (79%) geen therapietrouwproblemen meer en 27 van de 29 patiënten (93%) hadden geen geneesmiddelen met een onjuiste indicatie meer in gebruik. Op basis van dit onderzoek kunnen we concluderen dat door de toevoeging van een ziekenhuisapotheker aan een poliklinisch programma voor levertransplantatie patiënten relevante discrepanties en medicatie-gerelateerde problemen kunnen worden gedetecteerd. De gepleegde interventies worden geaccepteerd worden door zowel patiënt als specialist.

In hoofdstuk 12 hebben we onderzocht of er verschil is in de prevalentie en soorten medicatie-gerelateerde problemen en interventies tussen groepen levertransplantatie patiënten met en zonder een poliklinisch consult door een ziekenhuisapotheker. Tevens hebben we onderzocht wat de



tevredenheid met de informatie over medicijnen was en hoe de therapietrouw van de patiënten was. Hiervoor is een retro- en prospectief cohort onderzocht en onderverdeeld in een groep dat wel en geen medicatie consult bij een ziekenhuisapotheker ontvangen had. Er zijn 291 patiënten geïnccludeerd. In totaal zijn er in de groep zonder een consult bij een ziekenhuisapotheker 368 medicatie-gerelateerde problemen ontdekt in 197 patiënten (mediaan 1; range 1 – 4 per patiënt) en in de groep met een consult bij een ziekenhuisapotheker 248 medicatie-gerelateerde problemen in 94 patiënten (mediaan 2; range 1 – 4 per patiënt). In het cohort met een consult bij een ziekenhuisapotheker werden significant minder medicatie-gerelateerde problemen gevonden zoals onnodig geneesmiddel gebruik (17.3% versus 58.7%, $p < 0.001$), suboptimale behandeling met geneesmiddelen (2.4% versus 9.5%, $p < 0.001$), onbehandelde indicaties (2.8% versus 6.8%, $p = 0.040$) en te laag gedoseerde geneesmiddelen (0.4% versus 6.3%, $p < 0.001$). In het cohort zonder een consult bij een ziekenhuisapotheker significant meer patiënten gebruikten onnodige geneesmiddelen (72.1% versus 39.4%, $p < 0.001$) vergeleken met het cohort dat wel een consult bij een ziekenhuisapotheker had ontvangen. Levertransplantatie patiënten in beide cohorten waren tevreden over de informatie die ze ontvingen over hun geneesmiddelen en gaven zelf een hoge mate van therapietrouw aan. Deze bevindingen tonen aan dat levertransplantatie patiënten in het cohort dat wel een consult bij een ziekenhuisapotheker ontvingen significant minder medicatie-gerelateerde problemen ervaarden en significant minder onnodige geneesmiddelen gebruikten. Het includeren van een ziekenhuisapotheker in de post-transplantatie zorg is van toegevoegde waarde.

In hoofdstuk 13 presenteren we een case-report van een afro-Amerikaanse vrouw die een levertransplantatie onderging en waarbij het lastig was om adequate tacrolimus bloedspiegel te bereiken vanwege een polymorfisme in cytochroom P450 3A4/5 enzymen bij de ontvanger en donor. Dit case-report laat zien dat genotypering van de levertransplantatie ontvanger en donor van de lever informatie oplevert dat bruikbaar is bij het voorspellen van het tacrolimus metabolisme post-transplantatie.

Tot slot presenteren we in hoofdstuk 14 een drietal casussen waarbij de blootstelling aan mycofenolzuur zeer verlaagd is na de start en toediening van orale antibiotica. Orale antibiotica kunnen de deglucuronidatie van het inactieve mycofenolzuur-7-O-glucuronide voorkomen en zodoende mogelijk de enterohepatische kringloop doorbreken vanwege het reduceren van de β -glucuronidase activiteit door darmbacteriën. Deze farmacokinetische interactie kan resulteren in rejectie waardoor het een klinisch relevante interactie is in solide orgaantransplantatie patiënten, vooral bij de casussen waarbij minder frequent therapeutisch drug monitoring uitgevoerd wordt. Wij adviseren routinematige screening op deze interactie, bij voorkeur ondersteund door klinische beslissondersteuning, en pragmatische, nauwlettende monitoring van de mycofenolzuur concentratie in patiënten at-risk.

Vanwege de vele technologische ontwikkelingen zullen zorgmedewerkers in de komende jaren moeten leren omgaan met een toename aan diagnostische mogelijkheden, nieuwe chirurgische technieken en nieuwe innovatieve geneesmiddelen. Daarnaast zal de zorg voor levertransplantatie patiënten complexer worden door een toename van comorbiditeiten in deze patiënten. Het is daarom noodzakelijk, zoals in dit proefschrift beschreven, dat de immunosuppressieve medicatie van een patiënt moet worden aangepast op basis van de comorbiditeiten en bijwerkingen om zodoende het risico op immunosuppressiva gerelateerde toxiciteit te verminderen. In dit proefschrift tonen wij aan dat LCP-tacrolimus de voorkeur verdient boven ER-tacrolimus. Tevens raden wij, op basis van de



bevindingen in dit proefschrift, een lagere dosering ribavirine gedurende minimaal 180 dagen aan voor de behandeling van een chronische hepatitis E infectie in solide orgaantransplantatie patiënten aan. Daarnaast laten wij zien dat immunosuppressieve middelen, die werken op de B lymfocyten, de immunogeniciteit van SARS-CoV-2 vaccinaties in levertransplantatie patiënten beïnvloeden, maar dat herhaalde vaccinatie leidt tot een goede immunogeniciteit van de vaccins. Tot slot, levertransplantatie is alleen mogelijk met een multidisciplinair team en interprofessionele samenwerkingen. Tot het moment van starten met het onderzoek in dit proefschrift waren ziekenhuisapothekers in Nederland alleen betrokken op het gebied van therapeutisch drug monitoring van de immunosuppressieve middelen en het uitvoeren van elektronische medicatiebewaking. Dit proefschrift heeft duidelijk gemaakt dat ziekenhuisapothekers ook andere en positieve bijdragen kunnen leveren bij de dagelijkse klinische en poliklinische levertransplantatiezorg en deze zorg effectiever en veiliger maken. Dit proefschrift geeft nieuwe inzichten in de optimalisatie van geneesmiddeltherapie voor de levertransplantatie patiënt, maar deze is zeker nog niet optimaal.