

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/23059> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Mourer, Jacqueline Sarah

Title: Late concentration-controlled calcineurin inhibitor withdrawal with mycophenolate mofetil in renal transplant recipients

Issue Date: 2014-01-21

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Niertransplantatie is de beste behandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen. Hoewel steeds meer marginale postmortale en levende donoren (ook niet-verwante donoren) worden geaccepteerd, blijft het tekort aan donornieren een groot probleem. De nierfunctie en de overleving van transplantaatnieren op de korte termijn is sterk verbeterd door de introductie van afweerremmende medicatie, zoals calcineurine-remmers (CNIs) en mycopenolaat mofetil (MMF), die heeft geleid tot minder acute afstotingsreacties, en de verbetering van chirurgische technieken. De resultaten van niertransplantaties op de lange termijn zouden nog verder verbeterd kunnen worden.

Sterfte van de patiënt met een functionerende donornier en verlies van het transplantaat bepalen de lange termijn overleving van de transplantatienier. De belangrijkste doodsoorzaken zijn hart- en vaatziekten, kanker en infectieziekten. De CNIs, zoals ciclosporine en tacrolimus, verhogen het risico op hart- en vaatziekten, doordat zij hoge bloeddruk, een verhoogd cholesterol en suikerziekte kunnen veroorzaken. Tevens kunnen zij schadelijk (toxisch) zijn voor de transplantaatnier. Verlies van het transplantaat op de langere termijn wordt met name veroorzaakt door chronische transplantaatdysfunctie (CTD). Dit is een klinisch syndroom, dat gepaard gaat met een geleidelijke achteruitgang van de nierfunctie, hoge bloeddruk en eiwitverlies in de urine, en kan uiteindelijk leiden tot nierfalen. In het nierweefsel ontstaan afwijkingen, zoals toename van bindweefsel en verschrompeling van nierbuisjes, hetgeen ook wel chronische allograft nefropathie (CAN-IF/TA) wordt genoemd. Zowel immunologische factoren, zoals chronische afstoting via T-lymfocyten of antistoffen, als andere factoren, zoals niertoxiciteit ten gevolge van CNIs, kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van CAN-IF/TA.

Een manier om de transplantaatoverleving op de lange termijn te verlengen kan derhalve het verminderen of stoppen van de CNI zijn, vroeg na transplantatie (minder dan 1 jaar), om de nierschade en de bijwerkingen op hart en vaten door CNIs te beperken. Hoewel het onttrekken van de CNI van een combinatie van afweerremmende medicijnen met prednison, een CNI en MMF de nierfunctie kan verbeteren, is het geassocieerd met een toegenomen risico op acute afstoting. Risicofactoren voor het optreden van acute afstoting na CNI onttrekking zijn: afbouwen kort na transplantatie, aanwezigheid van afstoting zonder klinische verschijnselen (subklinisch) of onderdosering van MMF.

De blootstelling aan CNIs en mycopenolzuur (MPA), de actieve component van MMF, gedurende 12 uur kan, na afname van een dalspiegel en concentraties na 2 en 3 uur (CNI) of na 1, 2 en 3 uur (MPA) na inname, met modellen berekend worden met de oppervlakte onder de concentratie-tijd curve (AUC). Door tijdens en na het stoppen van een CNI de MPA-AUC te meten en de dosering aan te passen op geleide hiervan, zou onderdosering van MMF voorkomen kunnen worden. De optimale AUC van MPA gedurende CNI ont-

trekking is op basis van studies in de literatuur hoger dan de gebruikelijke streef AUC van 30-60 µg·h/ml bij een combinatiebehandeling met prednison, een CNI en MMF.

In **hoofdstuk 2** werd het effect van late CNI- of MMF onttrekking op de nierfunctie en het optreden van acute afstoting bij stabiele niertransplantatiepatiënten met een regime van afweeronderdrukkende medicatie met prednison, een CNI en MMF in een prospectieve gerandomiseerde studie geëvalueerd. Onttrekking werd gecombineerd met monitoring van de AUC van het resterende medicament (CNI of MMF). In de eerste fase van de studie werden 58 patiënten gerandomiseerd (1:1:1) naar CNI- of MMF onttrekking of continuering van triple therapie. Vervolgens werden in de tweede fase 119 patiënten gerandomiseerd (1:1) naar CNI- of MMF onttrekking. De streef AUC was 3250 ng·h/ml voor ciclosporine, 120 ng·h/ml voor tacrolimus en 75 µg·h/ml voor MPA.

Slechts 1 van de 79 patiënten (1.3%) in de MMF onttrekkinggroep en 3 van de 79 patiënten (3.8%) in de CNI onttrekkinggroep ontwikkelden een acute afstotingsreactie in de eerste 6 maanden na het afbouwen ($p=0.62$). Na 3 jaar follow-up was het aantal acute afstotingen, dat optrad, niet significant verschillend in beide groepen (MMF onttrekking: 2.5% vs. CNI onttrekking: 5.1%; $p=0.68$). CNI onttrekking leidde direct tot een verbetering van de nierfunctie, die gedurende 3 jaar aanhield (59.5 ± 2.1 ml/min/1.73 m² vs. 51.1 ± 2.1 ml/min/1.73 m², $p=0.006$). Met name patiënten met een lagere nierfunctie (tussen 30 en 50 ml/min/1.73 m²) profiteerden van het stoppen van de CNI en vertoonden minder achteruitgang van de nierfunctie dan na het staken van MMF. De hogere streef MPA-AUC werd goed door de patiënten verdragen. Concluderend ging zowel het laat staken van een CNI als van MMF met AUC bepalingen gepaard met een lage kans op acute afstoting bij de meerderheid van stabiele niertransplantatiepatiënten. CNI onttrekking had het voordeel van een verbeterde nierfunctie.

In de cardiovasculaire substudies van deze gerandomiseerde studie werd het effect onderzocht van CNI- of MMF onttrekking op indirecte maten van hart- en vaatziekten, namelijk parameters gemeten met (doppler)echografieën van het hart in **hoofdstuk 3** en de 24-uurs bloeddruk en de vaatwanddikte van de halsslagader (intima-media dikte) in **hoofdstuk 4**. De risicofactoren voor hart- en vaatziekten werden bij alle patiënten behandeld volgens van tevoren vastgestelde streefwaarden voor de bloeddruk en het LDL-cholesterol.

Bij 108 patiënten werden (doppler)echografieën van het hart aan het begin van de studie en 2 jaar na randomisatie verricht, waarbij de dikte van de linker kamerwand en de diastolische functie (relaxatie) en de systolische functie (pompfunctie) van de linker kamer werden gemeten. De deceleratietijd van de vroeg diastolische instroomsnelheid over de mitralisklep (E-wave deceleration time, maat voor de diastolische functie) bleef onveranderd na onttrekking van de CNI, terwijl deze verslechterde na afbouwen van

MMF. De toename van de deceleratietijd was geassocieerd met het onttrekken van MMF. De vroeg diastolische relaxatiesnelheid van de hartspier ter hoogte van de mitralisklepring (mitral annular e'velocity, maat voor de diastolische functie) verbeterde na staken van de CNI en veranderde niet na onttrekking van MMF. De volume index van de linker boezem (left atrial volume index, maat voor chronische diastolische dysfunctie) nam significant meer toe na het afbouwen van MMF. Deze toename was geassocieerd met MMF onttrekking en met de systolische en de diastolische bloeddruk. In de groep waar de CNI gestopt werd, waren de systolische bloeddruk (135 ± 18 vs. 141 ± 14 mm Hg, $p=0.06$) en de diastolische bloeddruk (77 ± 9 vs. 84 ± 10 mm Hg, $p=0.001$) na 2 jaar lager en werden minder bloeddrukverlagende medicijnen gebruikt. Meer patiënten in de CNI onttrekkinggroep hadden een bloeddruk conform de streefwaarde (lager dan 130/85 mm Hg: 41.5% vs. 12.7%, $p=0.001$) 2 jaar na randomisatie. Deze resultaten tonen aan dat late onttrekking van een CNI de ontwikkeling van diastolische dysfunctie van de linker kamer kan voorkomen en tot een betere regulatie van hoge bloeddruk kan leiden bij niertransplantatiepatiënten.

In **hoofdstuk 4** werden de resultaten van de metingen van de bloeddruk gedurende 24 uur en van de intima-media dikte bij 119 patiënten gepresenteerd. Met de intima-media dikte van de halsslagader kan de mate van aderverkalking en het risico op hart- en vaatziekten beoordeeld worden. Beide metingen werden bij de start van de studie verricht en jaarlijks herhaald. Na 3 jaar had de groep, waarin de CNI werd afgebouwd, een lagere 24-uurs systolische (121.2 ± 9.3 vs. 127.9 ± 9.9 mm Hg, $p=0.004$) en diastolische bloeddruk (72.2 ± 6.9 vs. 78.5 ± 5.3 mm Hg, $p<0.001$). De onttrekking van de CNI resulteerde in een afname van de gemiddelde bloeddrukwaarden gedurende de dag en de nacht, maar na het stoppen van MMF was dat niet het geval. Een subgroepanalyse van patiënten, die bij baseline ciclosporine of tacrolimus gebruikten, liet in beide subgroepen vergelijkbare resultaten zien 3 jaar na CNI onttrekking met betrekking tot de 24-uurs systolische en diastolische bloeddrukmetingen. Drie jaar na het staken van de CNI gebruikte een kleiner percentage van de patiënten meer dan 2 medicijnen tegen hoge bloeddruk dan na het stoppen van MMF (35% vs. 57%, $p=0.03$). De intima-media dikte veranderde niet significant na afbouwen van de CNI of MMF en was 3 jaar na randomisatie niet verschillend in beide groepen (CNI onttrekking: 0.611 ± 0.074 mm; MMF onttrekking: 0.591 ± 0.070 mm, $p=0.27$). Uit deze resultaten kan geconcludeerd worden, dat late CNI onttrekking de gemiddelde bloeddruk, zowel gedurende de dag als de nacht, kan verbeteren. De significante verlaging van de 24-uurs bloeddruk leidde niet tot een meetbare afname van de intima-media dikte na 3 jaar.

In **hoofdstuk 5** werd een retrospectieve studie beschreven, waarin het effect op de nierfunctie van het laat afbouwen van de CNI en omzetten naar een afweerremmende

behandeling met prednison en MMF werd onderzocht bij niertransplantatiepatiënten met een stabiele of verslechterende transplantaatfunctie. Tussen 1997 en 2007 werden 139 patiënten op de polikliniek overgezet op prednison en MMF door hun behandelend internist-nefroloog. Bij 83 patiënten (60%) werd de CNI onttrokken om redenen die niet gerelateerd waren aan de nierfunctie (groep 1) en bij 56 patiënten (40%) vanwege afname van de nierfunctie (groep 2). De mediane follow-up periode was 3.4 jaar. Na het afbouwen van de CNI ontstond direct een toename van de nierfunctie in beide groepen (groep 1: 4.9 ± 2.4 ml/min/1.73 m², $p=0.04$; groep 2: 5.4 ± 1.8 ml/min/1.73 m², $p=0.004$). Groep 1 had voor en na de conversie een stabiele nierfunctie, terwijl bij groep 2 de achteruitgaande nierfunctie na conversie stabiliseerde. In beide groepen ontwikkelde 1 patiënt een acute afstotingsreactie. Deze resultaten laten zien dat CNI onttrekking, laat na transplantatie, niet geassocieerd is met een verhoogd risico op acute afstoting. Conversie naar prednison en MMF kan ook de nierfunctie bij niertransplantatiepatiënten met een reeds achteruitgaande nierfunctie stabiliseren.

Samenvattend kan het laat onttrekken van een CNI van onderhoudstherapie met prednison, een CNI en MMF met AUC monitoring van MPA de uitkomsten van niertransplantaties op de langere termijn gunstig beïnvloeden door verbetering van de nierfunctie en verlaging van het risico op hart- en vaatziekten. De kans op acute afstoting was laag, maar de onderzochte patiëntengroep was een geselecteerde groep met een relatief lagere risico-inschatting op afstoting. Derhalve kunnen de resultaten niet geëxtrapoleerd worden naar populaties met een hoger immunologisch risicoprofiel.