



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Early monitoring strategies in kidney transplant recipients

Bank, J.R.

Citation

Bank, J. R. (2020, November 10). *Early monitoring strategies in kidney transplant recipients*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138013>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138013>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138013> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bank, J.R.

Title: Early monitoring strategies in kidney transplant recipients

Issue date: 2020-11-10



Chapter 8

Nederlandse samenvatting

Introductie

In de zomer van 2020 is in Nederland de wet op orgaandonatie van kracht geworden. In deze wet wordt elke Nederlander ouder dan 18 jaar beschouwd als een potentiële orgaandonor, tenzij de toestemming actief wordt ingetrokken. Het doel van dit systeem is om het tekort aan geschikte organen voor transplantatie te verhelpen. De invoering van deze wet heeft echter geleid tot een groot debat over de ‘verplichting’ om te doneren. Het blijft de vraag of de invoering van de wet het voortdurende tekort aan organen inderdaad zal verbeteren.

Het tekort aan organen voor transplantatie is niet alleen een probleem in Nederland, maar een wereldwijd probleem. Om de omvang van het probleem te illustreren: in 2018 stonden er in de Verenigde Staten 113.350 patiënten op de wachtlijst voor een orgaantransplantatie, terwijl er slechts 36.530 organen werden getransplanteerd. Ter vergelijking: in Nederland stonden er eind 2018 1195 patiënten op de wachtlijst, terwijl in totaal 817 orgaantransplantaties werden uitgevoerd, waarvan 488 niertransplantaties. In het geval van niertransplantaties wordt steeds meer gebruik gemaakt van levende donoren (510 keer in 2018). Maar zelfs met dit hoge aandeel levende niertransplantaties blijft het aanbod ontoereikend om aan de toenemende vraag te voldoen, wat resulteert in lange wachttijden.

Bij voorkeur wordt er bij niertransplantaties gebruik gemaakt van levende donoren, omdat patiënten dan getransplanteerd kunnen worden voordat er gestart hoeft te worden met dialyseren. Dit wordt pre-emptieve transplantatie genoemd. Pre-emptieve transplantatie is geassocieerd met een betere transplantaat- en patiënt overleving, lagere sociaaleconomische kosten en een betere kwaliteit van leven. Helaas is niet voor elke patiënt met eindstadium nierfalen een levende donor beschikbaar. In dat geval is een nier van een overleden donor de enige optie. Indien er gebruik wordt gemaakt van een overleden donor wordt onderscheid gemaakt tussen ‘donation after brain death’ (DBD) en ‘donation after circulatory death’ (DCD) donoren. Bij een DCD-nierdonatie worden de organen na het optreden van een hartstilstand uitgenomen. Door de circulatiestilstand krijgen de nieren een langere tijd geen zuurstof wat resulteert in ischemische schade. In DBD-nierdonatie is de donor hersendood en worden de organen uitgenomen bij een intacte circulatie. De nieren worden dan een langere tijd van zuurstof voorzien, waardoor ze minder last hebben van ischemische schade.

Om aan de toenemende vraag naar nierdonoren te voldoen, worden de acceptatiecriteria voor overleden donoren steeds meer losgelaten. Er worden nieren geaccepteerd die niet optimaal zijn, bijvoorbeeld van oudere patiënten of patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus of hypertensie. Om een schatting te maken van de transplantaat overleving bij het gebruik van een suboptimale donor wordt de Kidney-Donor Risk Index (KDRI) gebruikt. Hierin zitten diverse risicofactoren voor een verminderde transplantaat overleving, waaronder DCD-donatie, leeftijd, BMI, etnici-

teit, hypertensie, diabetes mellitus, hepatitis C virus, herseninfarct en de geschatte nierfunctie van de donor.

Vroege complicaties na transplantatie

In dit proefschrift focussen we op ontvangers van DCD-nieren in de eerste maanden na transplantatie. Ontvangers van DCD-nieren hebben namelijk een verhoogd risico op vroege complicaties na de transplantatie waaronder acute afstoting en het vertraagd op gang komen van de transplantaat functie.

Om het risico op acute afstoting zo laag mogelijk te maken wordt er gekeken naar donor specifieke antistoffen (DSAs) en naar een optimale matching wat betreft de antigenen van het 'human leucocyte antigen' (HLA) systeem. Tevens wordt er rondom de transplantatie afweer onderdrukkende medicatie toegediend, zogeheten inductietherapie. Het type inductietherapie (interleukine-2-receptorblokker (IL2-RB) of antilichamen gericht tegen T-lymfocyten) is afhankelijk van het risico op acute afstoting. Standaard inductietherapie bestaat in de meeste centra wereldwijd (inclusief ons centrum) uit Basiliximab, een IL2-RB. Patiënten met een relatief hoog risico op acute afstoting krijgen inductietherapie met antilichamen gericht tegen T-lymfocyten, zoals Alemtuzumab of Anti-Thymocyte Globulin (ATG). Grote prospectieve studies hebben laten zien dat het gebruik van Alemtuzumab en ATG het risico op acute afstotingen significant verlaagde, maar ook met een significante toename van bijwerkingen. Derhalve wordt inductietherapie met Alemtuzumab en ATG voorbehouden aan ontvangers met hoog risico op acute afstoting.

Ontvangers van DCD-nieren zullen ook vaker te maken krijgen met het vertraagd op gang komen van de transplantaat functie (delayed graft function, DGF). DGF resulteert in een langere ziekenhuisopname en hogere transplantatiekosten. De impact van DGF op de lange termijn is echter nog steeds onderwerp van discussie. De belangrijkste oorzaak van DGF is ischemische schade aan de nier, ontstaan tijdens de uitname en het conserveren van de nier. Deze schade verergert ook nog eens na reperfusie, de zogenaamde ischemie en reperfusie schade (IRI). IRI resulteert in een aanzienlijk verlies van zowel endotheel- als tubulaire epitheelcellen, waarvan de laatste primair verantwoordelijk zijn voor de opname en uitscheiding van glucose, aminozuren en verschillende andere biochemische stoffen. In nierbiopten wordt deze bevinding 'acute tubulaire necrose' genoemd en wordt beschouwd als een histologisch kenmerk van IRI.

Er is echter nog geen consensus over de precieze definitie van DGF. Oorspronkelijk is DGF gedefinieerd als de noodzaak voor dialyse in de eerste week na niertransplantatie. Echter, patiënten worden niet altijd gedialyseerd vanwege een verminderde transplantaat functie maar soms ook vanwege bijvoorbeeld hoge kalium waardes. Derhalve hebben wij in onze studies de functionele definitie gebruikt. Hierbij is

DGF gedefinieerd als persisterend hoog serum creatinine. Indien het creatinine in de eerste week na transplantatie met meer dan 10% daalt voor drie opeenvolgende dagen (ongeacht of de patiënt gedialyseerd wordt) heeft de patiënt geen DGF. Indien de tweede van de drie opeenvolgende dagen waarin het creatinine daalt valt na dag 7 en na dag 21, wordt dit respectievelijk DGF en verlengde DGF genoemd.

Monitoring van acute afstoting en DGF

Tot op heden is het niet mogelijk om een acute afstoting of DGF goed te monitoren met een gevoelige en specifieke biomarker. Voor een diagnose blijft een nierbiopt de gouden standaard. Een nierbiopt is echter een risicovolle procedure vanwege het risico op bloedingen. Daarnaast is er ook nog een aanzienlijk risico op een foutief biopt, zogeheten sampling error. Als alternatief wordt voor het gebruik gemaakt van nucleaire beeldvorming met een ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3) renografie. Deze diagnostische methode maakt gelijktijdige beoordeling van nierperfusie, algehele tubulaire extractie en uitscheiding van de isotoop door de getransplanteerde nier mogelijk. Helaas is dit een tijdrovende en semi-kwantitatieve methode. Daarnaast worden patiënten herhaaldelijk blootgesteld aan straling.

Derhalve zijn we op zoek naar een eenvoudige maar betrouwbare marker, die intercurrente problemen zoals acute afstoting en DGF kan identificeren. Een dergelijke marker kan mogelijk de medische noodzaak en risico's van invasieve diagnostische procedures verminderen. De biomarkers die nu gebruikt worden in de klinische praktijk, zoals serum creatinine en urineproductie, zijn helaas niet gevoelig genoeg. Serum creatinine is niet specifiek voor tubulair letsel en de serumwaarden stijgen relatief laat na schade, terwijl de urineproductie van beperkte waarde is bij patiënten met rest diurese. Vanwege deze beperkingen worden diverse andere biomarkers onderzocht waaronder kidney injury molecule -1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Interleukin-18 (IL-18), Cystatin C, liver-type fatty-acid binding protein (L-FABP), Tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2) and Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7). Daarnaast zijn er ook alternatieve benaderingen, waaronder proteomics en metabolomics. Hierbij worden alle eiwitten of metabolieten in bijvoorbeeld urine of bloed bestudeerd.

Dit proefschrift

In dit proefschrift zijn eerst diverse risico factoren geïdentificeerd voor acute afstoting en DGF.

Vervolgens zijn de meest veelbelovende biomarkers volgens de huidige literatuur (KIM-1, NGAL, TIMP-2, IGFBP7) in het kader van DGF onderzocht. **Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie over acute afstoting, DGF en de huidige strategieën om dit te monitoren.

Acute afstoting

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de incidentie van acute afstoting in een cohort van patiënten die een gecombineerde nier-pancreas transplantatie ondergingen. Patiënten die een gecombineerde nier-pancreas transplantatie krijgen lopen een hoog risico op acute afstoting, derhalve omvat het immunosuppressieve regime in het Leids Universitair Medisch Centrum antilichamen gericht tegen T-lymfocyten. Vóór 2007 was intraveneuze inductietherapie met anti-thymocyteglobuline (ATG) de standaard, gevolgd door drievoudige orale onderhoudstherapie (calcineurineremmer, mycofenolaatmofetil en corticosteroiden). Vanaf 2007 werd dit veranderd in Alemtuzumab inductie, gevolgd door een calcineurineremmer en mycofenolaatmofetil. In deze studie werden de acute afstotingen en het tijdstip van optreden vergeleken tussen deze twee regimes. Onze studie liet zien dat patiënten met Alemtuzumab inductietherapie een significant lagere incidentie van acute afstoting hadden in vergelijking met de patiënten die ATG hadden gekregen (26,0 vs. 43,5%; aangepaste HR 0,38, $p = 0,029$). Opvallend was dat acute afstoting na Alemtuzumab later na de transplantatie optrad, met een piekincidentie na de eerste drie maanden, terwijl acute afstotingen na ATG bijna allemaal voorkwamen in de eerste maand na transplantatie. Dit verschil kon niet worden verklaard door de opkomende T- en/ of B-cellen of door de daling van de plasma Alemtuzumab-spiegels. Het was echter opvallend dat de meeste acute afstotingen werden voorafgegaan door veranderingen in de dosering van de onderhoudsmedicatie (calcineurineremmer of mycofenolaatmofetil), meestal in verband met intercurrente complicaties, zoals virale infecties, leukocytopenie of gastro-intestinale symptomen. Opgemerkt moet worden dat dit geen gerandomiseerde studie was en dat er mogelijk enige vertekening was in het vergelijken van de uitkomst met een historisch cohort. Naar onze mening heeft dit waarschijnlijk slechts een kleine impact gehad, aangezien de meerderheid van de belangrijkste demografische en immunologische factoren in de loop van de tijd onveranderd is gebleven. De studie in hoofdstuk 2 heeft geleid tot een verandering in het standaard immunosuppressieve regime na Alemtuzumab-inductie; tegenwoordig is er aan onderhoudstherapie een lage dosering corticosteroiden toegevoegd.

Delayed graft function

Vervolgens hebben we in dit proefschrift verschillende risicofactoren en biomarkers onderzocht in het kader van DGF en het op gang komen van de transplantaat functie. Voor alle volgende studies werd gebruik gemaakt van een cohort van DCD-ontvangers die tussen 2005 en 2009 deelnamen aan een gerandomiseerd onderzoek in het Leids Universitair Medisch Centrum.

In **hoofdstuk 4** hebben we laten zien dat patiënten met DGF een significant slechtere nierfunctie hebben (gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid

(eGFR) <30 mL/min/1,73 m²) in vergelijking met patiënten zonder DGF. Binnen de DGF-groep konden echter twee groepen worden onderscheiden. Eén groep patiënten vertoonde een snelle functieverbetering binnen de eerste weken, wat resulteerde in een eGFR die na zes weken vergelijkbaar was met die van patiënten zonder DGF. Terwijl de tweede groep patiënten een meer geleidelijke terugkeer van de nierfunctie vertoonde, maar nooit een eGFR ≥ 40 mL/min/1,73 m² bereikte. Risicofactoren geassocieerd met een slechtere nierfunctie waren een hoge KDRI-score ($\geq 0,9$) en een (behandelde) acute afstoting, terwijl DGF geen risicofactor was. Deze resultaten impliceren dat louter de aanwezigheid van DGF geen directe invloed heeft op de nierfunctie. De nierfunctie na transplantatie wordt voornamelijk bepaald door de initiële kwaliteit van de getransplanteerde donornier en het optreden en de adequate behandeling van vroege acute afstotingsepisodes. Bij het analyseren van risicofactoren voor DGF, ontdekten we dat de KDRI inderdaad een dominante voorspeller was voor DGF, terwijl de aanwezigheid van interstitiële fibrose/tubulaire atrofie bij een nierbiopt 10 dagen na transplantatie de belangrijkste voorspeller was voor een verlengde DGF-duur (> 21 dagen).

Twee veel beschreven biomarkers in de literatuur zijn KIM-1 en NGAL. Beide biomarkers zijn onderzocht in nierbiopten (**hoofdstuk 3**) en in gepaarde urine- en serummonsters (**hoofdstuk 4**). Bij het bestuderen van de biomarkers in de nierbiopten ontdekten we dat KIM-1 en NGAL gelokaliseerd waren in verschillende delen van het tubulo-interstitiële compartiment van de nier. KIM-1 op de borstelzoom (brush border) van tubulaire epitheelcellen, terwijl NGAL een meer cytoplasmatisch patroon liet zien. KIM-1 kleuring was gecorreleerd met de aanwezigheid van denudatie, wat een kenmerkend histopathologisch teken is van acuut tubulair letsel. Zowel kwantitatieve KIM-1- als NGAL-kleuring waren echter niet geassocieerd met de aanwezigheid en duur van DGF. De KIM-1 kleuring toonde echter wel een significante correlatie met de tubulaire functie slope (TFS) waarde, bepaald aan de hand van een ^{99m}Tc-MAG3-renografie, terwijl dit niet het geval was voor NGAL.

De associatie tussen KIM-1, NGAL en DGF werd ook onderzocht aan de hand van urine en serum waarden. KIM-1 toonde geen verband, noch in de urine, noch in de serumwaarden (ongepubliceerde gegevens). De resultaten voor NGAL leken veelbelovender (**hoofdstuk 4**). Gezien de fysiologie van NGAL, veronderstelden we dat de fractionele uitscheiding van NGAL (FE-NGAL), het percentage gefilterde en vervolgens uitgescheiden NGAL, een betrouwbaardere manier zou kunnen zijn om de hoeveelheid functionerende proximale tubulaire epitheelcellen te schatten, dan met alleen urine of serum NGAL-waarden. We ontdekten dat zowel de TFS als FE-NGAL adequaat patiënten konden identificeren met DGF (C-statistiek AUC 0.87 en 0.78, op dag 1; AUC 0.89 en 0.95 op dag 4). Echter, noch de TFS, noch de FE-NGAL konden een verlengde DGF-duur (> 21 dagen) voorspellen. Sequentiële metingen van FE-NGAL kunnen ech-

ter in de dagelijkse praktijk een goed alternatief zijn voor een $^{99m}\text{TcMAG3}$ -renografie om het op gang komen van de transplantatie nier te monitoren en een nierbiopsie te timen.

Vervolgens werden de twee biomarkers TIMP-2 en IGFBP7 onderzocht in hetzelfde cohort van ontvangers van DCD-niertransplantaten (**hoofdstuk 5**). Beide biomarkers werden bepaald in de urine en gecorrigeerd voor verdunning middels osmolaliteit (mOsm). We ontdekten dat TIMP-2/mOsm een goede potentie heeft bij het voorspellen van DGF. Patiënten met DGF konden op dag 1 adequaat worden geïdentificeerd met een AUC van 0,91 en dat gold ook voor patiënten met een langere DGF-duur met een AUC van 0,80 op dag 10. De resultaten voor IGFBP7/mOsm waren minder overtuigend met respectievelijk AUC's van 0,63 en 0,60 voor DGF en verlengde DGF. Bovendien was het vermenigvuldigen van TIMP-2 met IGFBP7 (zoals gedaan is bij de Nephro-Check® test) inferieur aan TIMP-2. Sequentiële TIMP-2/mOsm-waarden vertoonden een afname in TIMP-2/mOsm voorafgaand aan een toename van eGFR. Dit impliceert dat met dagelijks monitoring van TIMP-2/mOsm we het op gang komen van de transplantaat functie kunnen voorspellen.

In **hoofdstuk 6** is een geheel nieuwe aanpak gebruikt; met Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopie analyseerden we het urine metaboloom van niertransplantaat ontvangers 10, 42, 180 en 360 dagen na transplantatie. Tien dagen na niertransplantatie waren er duidelijk verschillen te zien in de metabole profielen. Op dag 10 was er een significante toename van acht metabolieten en een afname van zes metabolieten bij de patiënten met DGF in vergelijking met patiënten zonder DGF. Bij patiënten met een lange DGF-duur was het lactaat in urine significant hoger en pyroglutamaat significant lager in vergelijking met patiënten met een beperkte DGF-duur. Middels een logistische regressieanalyse werden twee ratio's van urine-metabolieten gevonden die een verlengde DGF duur adequaat voorspelden (AUC van 0,85): 1) lactaat/fumaraat en 2) de som van de vertakte aminozuren/pyroglutamaat. Patiënten met DGF kunnen derhalve worden geïdentificeerd op basis van verandering in hun urinemetaboloom met behulp van een specifieke ratio als surrogaatmarker.

Concluderend hebben we nog steeds niet de 'perfecte' biomarker gevonden om acute afstoting en DGF na niertransplantatie te monitoren, maar van alle onderzochte biomarkers vertoonde TIMP-2/mOsm de grootste potentie. Met behulp van de aanpak van metabolomics was het mogelijk om nieuwe potentiële biomarkers identificeren. Verdere studies zijn nodig om deze resultaten te bevestigen en te valideren en hun nut in de dagelijkse klinische praktijk te evalueren.

