

Samenvatting proefschrift D. Kramer

“Chronic Low-Grade Inflammation in Kidney Transplantation”

Promotie: 6 november 2024
Universitair Medisch Centrum Groningen

Promotors:

Prof. dr. S.J.L. Bakker
Prof. dr. S.P. Berger

Co-promotors:

Prof. dr. A.A. Voors
Prof. dr. O. Thauvat
Prof. dr. M. Naesens

Het idee van transplantatie - het vervangen van zieke lichaamsdelen - bestaat al duizenden jaren onder de mensheid. Transplantaties werden al toegepast in de 16e eeuw, toen eigen huid van patiënten succesvol werd getransplanteerd in de plastische chirurgie. Echter, na eeuwen van experimenteren stond vast dat transplantaties van ‘eigen’ weefsel totaal verschilden van transplantaties van ‘niet-eigen’ weefsels (allografts). In het begin van de 20e eeuw zagen Carl Jensen, Georg Schöne en James B. Murphy dat allografts faalden door ontsteking als gevolg van immuunreacties van de ontvanger. Alhoewel de chirurgen met hun snij- en hechttechnieken aan het begin van de 20e eeuw al klaar waren om organen te gaan transplanteren, waszo’n ‘afstoting’ consistent het grootste probleem. In 1954 was Joseph Murray de eerste die afstoting omzeilde door een nier te transplanteren van een identieke tweeling. In de daaropvolgende decennia leerden we steeds meer over het immuunsysteem. Samen met de opkomst van afweeronderdrukkende therapie in de jaren '60, leidde dit tot de eerste succesvolle niertransplantaties van niet-verwante donoren.

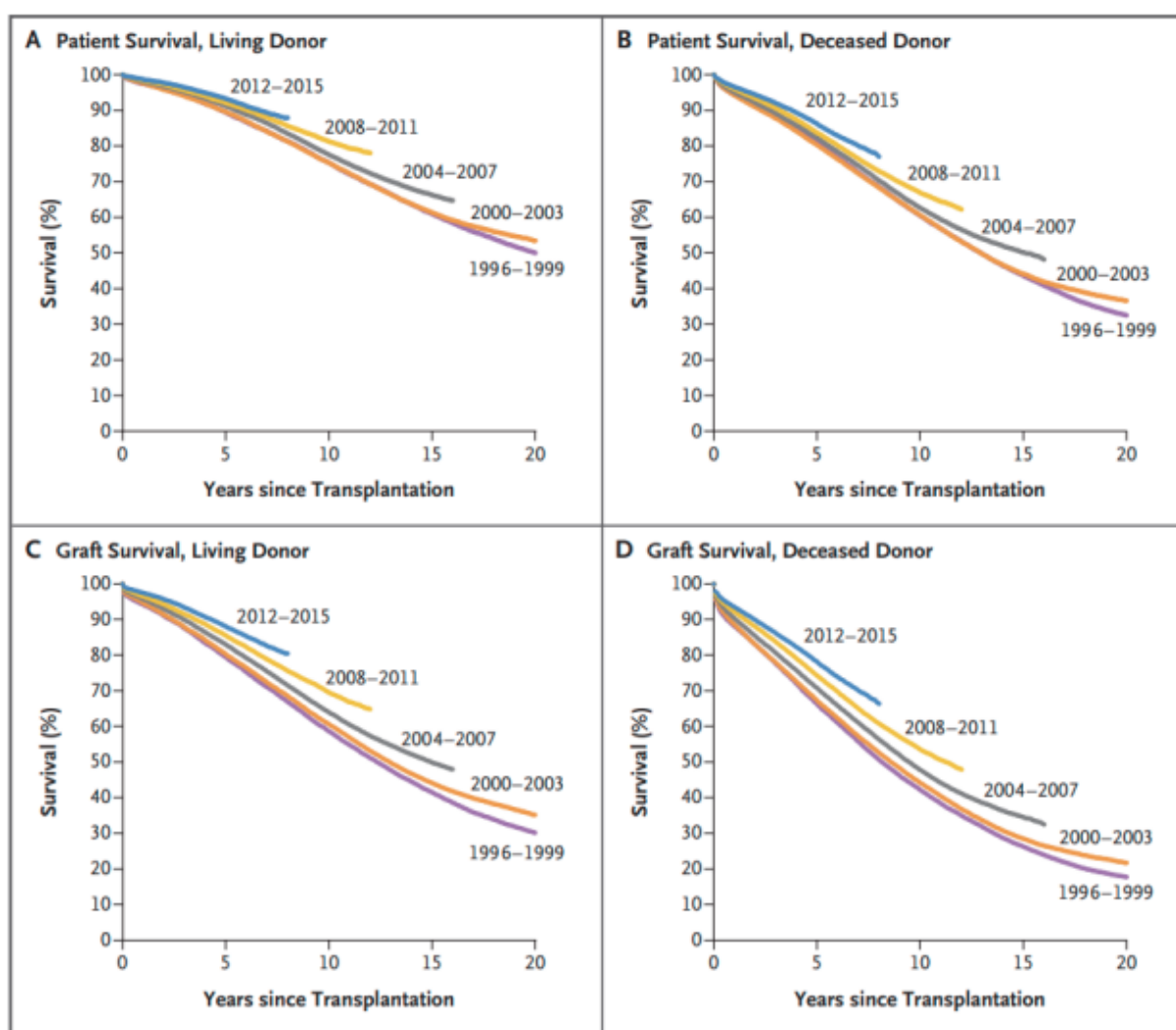
In de huidige praktijk worden potentiële ontvangers van een niertransplantatie uitgebreid gescreend. Er worden risicobeoordelingen voor elke donor-ontvanger combinatie uitgevoerd. En dat bewaken van risico's gaat door na de transplantatie. De medicatie tegen afstoting wordt vaak gecontroleerd en bijgesteld. De nierfunctie wordt gemonitord om direct te kunnen handelen als er schade aan de donornier lijkt te zijn. De resultaten verbeteren gestaag, grotendeels dankzij die monitoring. Deze verbeterende resultaten zijn ook te zien in **Figuur 1**. Dit figuur komt uit een Amerikaanse studie, maar ook in Europa zien we gestaag verbeterende uitkomsten. Het is fantastisch om te zien dat in Europa ongeveer 80% van de nieren van overleden donoren en 90% van de nieren van levende donoren ten minste vijf jaar na transplantatie blijven werken. Illustratief is ook de casus in **Intermezzo I** uit dit proefschrift: een patiënte die getransplanteerd is in het UMCG heeft (als eerste in de medische literatuur) ruim 50 jaar met een functionerende donornier geleefd!

Door die verbeterende uitkomsten op de korte termijn, moeten we de focus binnen het



onderzoek en de kliniek verleggen naar de lange termijn. Want, zelfs na een succesvolle transplantatie blijven patiënten een hoger risico houden op bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, kanker, infecties en vroegtijdig overlijden. Een belangrijke factor die lijkt samen te hangen met deze risico's, is ontsteking ofwel 'inflammatie'. In een gezonde situatie helpt inflammatie bij het activeren van immuuncellen en andere cellen. Het lichaam zet die reactie in gang om ziekteverwekkers sneller aan te kunnen pakken en om het herstel te bevorderen. Als het gevaar geweken is (dus bijvoorbeeld: als de ziekteverwekker bestreden is, of de wond genezen is), moet het lichaam de ontsteking weer uitschakelen. Ontsteking is alleen nodig in perioden van ziekte of herstel. Daarbuiten leidt ontsteking vooral tot problemen en ongewenste schade.

Figuur 1 | Gestaag verbeterende overleving van donornier en patiënt na transplantatie (Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-Term Survival after Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):729-743. doi: 10.1056/NEJMra2014530.)



Helaas zien we bij niertransplantatiepatiënten continu een klein beetje ontsteking, ook als daar geen noodzaak toe is. Deze chronische, laaggradige ontsteking is deels te wijten aan immunologische factoren (gericht tegen het transplantaat) die door de immunosuppressieve therapie heen breken – de afweer blijkt bij sommige patiënten toch onvoldoende onderdrukt.



Maar ook andere factoren die ontsteking veroorzaken lijken een rol te spelen bij niertransplantatiepatiënten.

In de **Introductie** en **Deel A** van dit proefschrift ben ik dieper ingegaan op de oorzaken en de mogelijke gevolgen van inflammatie na niertransplantatie. In **Hoofdstukken 1** en **2** bouwden we voort op eerdere studies en hebben we laten zien dat patiënten met hogere ontstekingswaarden in het bloed een hoger risico hebben om de donornier te verliezen of te overlijden, vergeleken met mensen met lagere ontstekingswaarden. De bevindingen beschreven in **Hoofdstuk 3** onderstrepen het 'gevaar' van inflammatie bij niertransplantatie nog meer: het laat (destijds als eerste studie die veel andere studies samennam in een meta-analyse) zien dat niertransplantatiepatiënten een veel hoger risico hebben om te overlijden aan COVID-19 dan anderen. Dit komt waarschijnlijk door de afweer-onderdrukkende medicatie die deze patiënten moeten gebruiken om afstoting te voorkomen. Op basis van deze studies kunnen we moeilijk zeggen dat inflammatie de oorzaak is van dat hogere risico op falen van de donornier of overlijden. Om dat te kunnen stellen zijn andere typen studies nodig, waarin we kunnen onderzoeken of verbetering van inflammatie ook echt leidt tot verbetering in uitkomsten.

In **Deel B** van dit proefschrift gingen we hier verder op in. In de hoofdstukken in dit deel hebben we onderzocht of we aanknopingspunten kunnen vinden waarop we in de kliniek kunnen aanhaken om de inflammatie te verlichten en de uitkomsten na niertransplantatie zo misschien zouden kunnen verbeteren. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we de mogelijke rol van ijzertekort na niertransplantatie. Patiënten met ijzertekort bleken vaker te overlijden aan hart- en vaatziekten, en hadden een lagere kwaliteit van leven dan patiënten met een goede ijzerstatus. Toekomstig onderzoek, geleid vanuit het UMCG, zal binnenkort uitwijzen of het corrigeren van ijzertekort ook daadwerkelijk voor een verbetering van uitkomsten zorgt na niertransplantatie!

Eén van de oorzaken van ijzertekort is het gebruik van maagzuurremmers. In het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 5** onderzochten we het verband tussen maagzuurremmers en kwaliteit van leven. Maagzuurremmers worden veel gebruikt in de eerste maanden na niertransplantatie, om het risico op een maagbloeding bij hoge doseringen prednisolon (die nodig zijn tegen afstoting) te verkleinen. Na enkele maanden wordt de prednisolon meestal afgebouwd en kan in veel gevallen de maagzuurremmer gestopt worden. In de praktijk zien we echter dat dat stoppen niet altijd gebeurt: artsen zien weinig noodzaak tot stoppen, en patiënten krijgen vlug klachten van maagzuur als ze de medicijnen proberen te stoppen. Die klachten gaat echter vaak na enkele weken vanzelf weg bij afbouwen, en er is misschien een grotere noodzaak tot stoppen dan veel artsen denken. Eerdere TransplantLines-studies lieten al zien dat niertransplantatiepatiënten die maagzuurremmers gebruiken een hoger risico hebben op tekorten van verschillende voedingsstoffen, en een hogere risico op vroegtijdig overlijden. In dit proefschrift hebben wij laten zien dat deze patiënten ook meer vermoeidheid en een slechtere kwaliteit van leven ervaren dan patiënten die de maagzuurremmers niet gebruiken. Wederom geldt dat het lastig is om een oorzaak-gevolg-relatie te bewijzen. Hiervoor hebben we echt gerandomiseerde studies nodig die patiënten door loting wél of niet laten stoppen met de maagzuurremmer.

Eén van de andere mogelijke interventies die inflammatie kan verminderen, is inname van boor. In **Hoofdstuk 6** onderzochten we het verband tussen boor-inname en uitkomsten na niertransplantatie. Reden is dat ons opviel dat patiënten in de zogenaamde Blue Zones (regio's in



de wereld waar inwoners gemiddeld extreem oud worden) veel boor innemen als onderdeel van hun voedingspatroon. Inderdaad bleek dat niertransplantatiepatiënten die veel boor innamen, een lager risico hadden op falen van de donornier en een lager risico op overlijden tijdens de studie. Hierbij geldt echter hetzelfde ‘probleem’ als bij de voorgaande hoofdstukken: we kunnen op basis van deze studie nog geen oorzaak-gevolg-relatie aantonen. Het kan immers zo zijn dat mensen die veel boor innemen (wat bijvoorbeeld veel in noten, rode wijn en fruit aanwezig is) over het algemeen een gezonder voedingspatroon hebben en daardoor langer leven, in plaats van door het boor zelf. In plaats van in het geven van boor zelf, geloof ik heel sterk in de goede effecten van het eten van noten na niertransplantatie. In noten zit veel boor, maar er zitten ook veel andere stoffen in zoals magnesium, selenium en vitamines die allemaal goede effecten lijken te hebben op ontsteking en het risico op hart- en vaatziekten. In de **Discussie** van dit proefschrift ben ik in meer detail ingegaan op een studie die we in de nabije toekomst hopen te starten, waarin we de effecten van noten-inname bij niertransplantatiepatiënten willen onderzoeken.

In de daaropvolgende volgende hoofdstukken richtten we ons op andere strategieën om inflammatie te verminderen en gezondheid na transplantatie te verbeteren. In beide gevallen gaat het om gerandomiseerde studies, waardoor we vrij zeker weten dat de effecten die we zien van de behandelingen daadwerkelijk het gevolg zijn de interventie. In **Hoofdstuk 8** bespreken we de effecten van vitamine K-suppletie in niertransplantatiepatiënten. Eerdere observationele studies wezen op een mogelijk verband tussen vitamine K-tekort en hogere risico's op vaatverkalking en vroegtijdig overlijden. Onze studie laat zien dat er inderdaad effecten zijn van het geven van vitamine K aan patiënten met een vitamine K-tekort. Deze behandeling had namelijk een positief effect op de vaatstijfheid. We zagen echter geen effecten van de behandeling op de neiging tot vaatverkalking. Al met al zijn de resultaten van deze studie hoopgevend: we hopen in de toekomst te onderzoeken of het combineren van vitamine K (met goede effecten op vaatstijfheid) met bijvoorbeeld magnesium (met goede effecten op neiging tot vaatverkalking) misschien kan leiden tot verbeteringen van het risico op hart- en vaatziekten bij niertransplantatiepatiënten!

In **Hoofdstuk 9** beschreven we een heel ander soort interventie: in deze grote studie van ruim 200 niertransplantatiepatiënten onderzochten we de effecten van een leefstijl-behandeling. Dit ‘revalidatietraject’ betrof patiënten in de eerste tijd na hun niertransplantatie, die door loting werden ingedeeld in een ‘beweeg-groep’, een ‘beweeg en voedingsadvies-groep’ en een ‘careas-usual’ groep. De intensieve beweeg-interventie van de eerste twee groepen duurde drie maanden, waarna patiënten in het volgende jaar werden gecoacht om een gezonde en actieve leefstijl vol te houden. Hieruit bleken positieve effecten op spierkracht en conditie, en ook effecten op het fysiek functioneren.

Al met al belichtten we in **Deel A** van dit proefschrift (de omvang van) het probleem van inflammatie na niertransplantatie van verschillende kanten. In Deel B onderzochten we vanuit verschillende perspectieven of we met het kritisch evalueren van medicatie, voeding, leefstijl en het suppleren ijzer en vitamine K dit probleem van inflammatie mogelijk aan kunnen pakken. Hiervan moeten de effecten van maagzuurremmers, voeding, ijzer en vitamine K nog verder onderzocht worden. Maar het onderzoek naar leefstijl is mijns inziens voldoende om werk te maken van revalidatie na niertransplantatie: dit moet in de richtlijn!