



Potential Targets to Improve  
Health-Related Quality of Life  
among Kidney Transplant Recipients  
Tim J. Knobbe



## Samenvatting proefschrift T.J. Knobbe

“Potential targets to improve health-related quality of life among kidney transplant recipients”

**Promotie: 24 maart 2025**  
**Rijksuniversiteit Groningen**

### Promotors:

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

### Co-promotors:

Prof. dr. S.A. Reijneveld  
Prof. dr. M.H. Hemmeler  
Prof. dr. W.J.W. Bos

Niertransplantatie is de voorkeursbehandeling voor nierfalen, mede omdat het gepaard gaat met een gezondheidsvoordeel ten opzichte van dialyse. Het risico op voortijdig overlijden is niet alleen lager dan bij dialyse, maar transplantatie leidt over het algemeen ook tot een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (GGKvL). Desondanks blijken mensen met een niertransplantatie een lagere GGKvL te hebben dan de algemene bevolking. Teneinde dit te kunnen verbeteren is het belangrijk factoren te identificeren die de GGKvL beïnvloeden. Het doel van dit proefschrift is daarom nieuwe factoren te identificeren die de GGKvL na een niertransplantatie bepalen, om mogelijke aangrijppunten voor interventies te vinden om de GGKvL te verbeteren.

In **Hoofdstuk 2** constateerden wij dat het gebruik van een bepaald type maagzuurremmer, de zogenaamde protonpompremmers, geassocieerd was met een verdubbeld risico op ernstige vermoeidheid en lagere GGKvL bij niertransplantatiepatiënten. Deze associatie was dosisafhankelijk en bestond bij elk type protonpompremmer. Wij adviseerden het gebruik van deze medicatie bij niertransplantatiepatiënten kritisch te heroverwegen, omdat de vele bijwerkingen van deze groep medicijnen steeds duidelijker worden. Het medicijn wordt veelvuldig gebruikt door niertransplantatiepatiënten, veelal om aan maagzuur gerelateerde zweerziekte en de gevolgen daarvan te voorkomen. Een gerandomiseerde, gecontroleerde studie naar de veiligheid van het stoppen van deze medicatie bij niertransplantatiepatiënten zonder duidelijke indicatie voor het gebruik hiervan zou zorgen omtrent het staken van deze groep medicijnen weg kunnen nemen en is daarom gewenst. Bovendien zou in een dergelijke studie het effect van het stoppen op vermoeidheid en GGKvL onderzocht kunnen worden om onze bevindingen te bevestigen of te ontcrachten.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten wij of verstoringen in de darmflora, die eerder in verband zijn gebracht met GGKvL in de algemene populatie, ook geassocieerd zijn met verminderde GGKvL bij niertransplantatiepatiënten. Meerdere bevindingen in dit hoofdstuk suggereren sterk dat er



een vergelijkbaar verband bestaat. Zo constateerden wij onder andere dat de darmflora verschilde tussen patiënten met een lage en een hoge GGKvL, en dat hoe meer verschillend de darmflora was ten opzichte van de algemene populatie, dit geassocieerd was met een lagere GGKvL. Deze bevindingen zijn bijzonder relevant gezien het feit dat veel niertransplantatiepatiënten een verstoorde darmflora hebben. Het gebruik van pre- en probiotica zou daarom mogelijk een gunstig effect kunnen hebben, wat verder zou kunnen worden uitgezocht in interventiestudies met dergelijke preparaten.

In **Hoofdstuk 4** toonden wij aan dat ijzertekort geassocieerd was met vermoeidheid, concentratieproblemen, angstklachten, depressieve symptomen, ziekteverzuim op het werk en verminderde GGKvL. De onderliggende aanname is dat dit komt doordat ijzer belangrijk is voor de gezondheid van spieren, hersenen, hart en bloedvaten. Hoewel ijzertekort vaak wordt gezien in het licht van bloedarmoede, bleken de associaties hiervan onafhankelijk te zijn. Sterker nog, bloedarmoede bleek niet geassocieerd te zijn met deze uitkomsten. Ongeveer 1 op de 3 mensen met ijzertekort bleek geen gelijktijdige bloedarmoede te hebben, wat suggereert dat ijzertekort vaak wordt gemist, terwijl een op zichzelf staand ijzertekort in principe veilig en effectief behandeld zou kunnen worden.

In **Hoofdstuk 5** hebben wij gekeken of slecht slapen invloed heeft op vermoeidheid en GGKvL. Wij vonden dat 33% van de mannen en 49% van de vrouwen aangaven slecht te slapen, en dat dit geassocieerd met vermoeidheid, concentratieproblemen, verminderde fysieke activiteit en motivatie, minder deelname aan de maatschappij en een lagere GGKvL. Onze resultaten suggereren niet alleen dat slechte slaap leidt tot vermoeidheid en daardoor verminderde GGKvL, maar ook dat slechte slaap op zichzelf GGKvL beïnvloedt. Gezien de hoge prevalentie en de impact van slaapproblemen, willen we dit verder onderzoeken in de nieuwe onderzoekronde van TransplantLines door middel van een Fitbit en slaap-elektro-encefalografie (EEG). Daarnaast willen de melatonine productie op verscheidene manieren in kaart brengen.

In **Hoofdstuk 6** constateerden wij dat 23% van de niertransplantatiepatiënten verminderd handbehendig was, en dat een verminderde handbehendigheid geassocieerd was met verschillende indicatoren van het dagelijks functioneren, zoals verminderde fysieke fitheid, het hebben van beperkingen in de zelfzorg, minder deelname aan de maatschappij en een lagere fysieke GGKvL. Naast zenuwbeschadiging, kan de onderzochte handvaardigheids-test functies weerspiegelen die een belangrijke rol spelen bij aandacht, planning, oordeel, werkgeheugen, en taakflexibiliteit. Handfunctie is essentieel voor vele activiteiten en deelname aan de maatschappij, zoals typen of vrijetijdsactiviteiten. Patiënten die dergelijke beperkingen ervaren door een verminderde handfunctie, zouden daarom mogelijk baat kunnen hebben bij handoefeningen.

In **Hoofdstuk 7** onderzochten wij of hoe vaak een luchtstroombeperking in de longen voorkomt bij niertransplantatiepatiënten en of dit geassocieerd is met vermoeidheid en verminderde GGKvL. Het was al bekend dat dit het geval is bij patiënten met chronisch obstructieve longziekte ofwel COPD. We constateerden inderdaad dat 25% van de niertransplantatie een luchtstroombeperking had, wat 2,5 keer zoveel was als bij gezonde controles. Bovendien bleek de (mate van) luchtstroombeperking geassocieerd te zijn met 2,5 keer zo hoog risico op ernstige vermoeidheid en verminderde fysieke GGKvL.



In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de relatie van spiermassa en -kracht op de GGKvL bij niertransplantatiepatiënten, en de mogelijke rol hiervan bij de associatie tussen luchtstroombeperking en GGKvL. We vonden een duidelijke associatie met GGKvL, die vooral aanwezig was bij lage waarden van spiermassa of -kracht, en minder duidelijk bij hogere waarden. Dit suggereert dat een bepaald niveau van spierfunctie nodig is om dagelijkse activiteiten uit te voeren, en dat zodra dit niveau is bereikt, een verdere toename in spierfunctie weinig tot geen voordeel meer oplevert. Hoewel de associatie bij mannen en vrouwen gelijk was, bleken vrouwen vaker een dermate lage mate van spierfunctie te hebben dat zij daarvan hinder ondervinden in het dagelijkse leven. Daarnaast vonden wij dat spiermassa en -kracht dermate belangrijke factoren van luchtstroombeperking blijken te zijn, dat dit de impact van luchtstroombeperking op fysieke GGKvL verklaart.

In **Hoofdstuk 9** toonden we in een groot gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek dat werd uitgevoerd in meerdere ziekenhuizen in Nederland aan dat een leefstijlinterventie mogelijk en veilig is bij niertransplantatiepatiënten. We onderzochten twee soorten leefstijlinterventies: een beweeginterventie en een gecombineerde beweeg- en dieetinterventie. De beweeginterventie bestond uit tweemaal per week beweegtraining gedurende 3 maanden gecombineerd met 15 maanden leefstijlbegeleiding. Patiënten in de gecombineerde interventiegroep ontvingen daarnaast ook 15 maanden dieetbegeleiding.

Hoewel het effect op de GGKvL-domein fysiek functioneren aan het einde van de studie niet statistisch significant bleek te zijn, waren er wel aanwijzingen voor een gunstig effect. In de beweeginterventiegroep verbeterde de GGKvL aan het einde van de periode van 3 maanden oefentherapie. Daarnaast verbeterde de beweeginterventie de spierkracht en inspanningstolerantie (zuurstofopname en fietsvermogen), en had het een gunstig effect op de concentratie van HDL-cholesterol. Helaas bereikten de effecten van de gecombineerde beweeg en dieetinterventiegroep geen statistische significantie, hoewel de data ook hier positieve effecten suggereerden.

Een mogelijke verklaring waarom we wél een effect op de GGKvL zagen na 3 maanden, maar níet na 15 maanden, is een verschil in het effect van de interventie in de verschillende studiefases. Na 3 maanden stopte namelijk de oefentherapie die onder begeleiding werd uitgevoerd, en moesten patiënten zelf de actieve leefstijl vasthouden, waarin waarschijnlijk veel patiënten niet slaagden. Een andere mogelijke verklaring is een zogenaamd plafondeffect van het domein fysiek functioneren van de gebruikte GGKvL vragenlijst, waardoor veel patiënten, veelal mannen, bij het begin van de studie al een hoge of maximale score hadden, waardoor er weinig tot geen mogelijkheid was om nog te verbeteren. De lagere uitgangsscores bij vrouwen, die hen wél de mogelijkheid gaven om te verbeteren, zouden kunnen verklaren waarom we wel een significant effect op GGKvL zagen bij vrouwen, maar niet bij mannen.

Kortom, een beweeginterventie met leefstijlbegeleiding is veelbelovend voor het verbeteren van GGKvL bij niertransplantatiepatiënten, maar het onderhouden van dit effect kan nog worden verbeterd. Daarnaast waren er verscheidene redenen die de afwezigheid van statistisch significante effecten van de gecombineerde beweeg en dieetinterventie konden verklaren, en deze interventie dient daarom zeker niet te worden afgeschreven.



In **Hoofdstuk 10** lieten we zien dat ondanks het feit dat niertransplantatie in het eerste jaar na niertransplantatie leidt tot een verbetering van vermoeidheidsklachten, veel patiënten klachten van (ernstige) vermoeidheid blijven houden. Uit de gegevens van de leefstijlinterventiestudie bleek dat deelname aan het programma ook haalbaar was voor (ernstig) vermoeide niertransplantatiepatiënten. In de studie werd onder invloed van de interventie weliswaar geen verslechtering, maar helaas ook geen verbetering gezien van de slaapkwaliteit en vermoeidheid van de deelnemers. Dit wijkt af van bevindingen van interventiestudies in andere populaties, waar wel effecten van een beweeg of dieetinterventie op beide uitkomsten zijn aangetoond, wat suggereert dat de oorzaak van slechte slaap en vermoeidheid bij niertransplantatiepatiënten anders zou kunnen zijn.

In **Hoofdstuk 11** onderzochten we het werk en het functioneren op het werk. We concludeerden dat indien niertransplantatiepatiënten werkten, ze aangeven goed te kunnen functioneren op het werk, ondanks de symptomen die ze ervaren. Symptomen, vooral vermoeidheid en angst, maar ook concentratie/geheugenproblemen en tintelingen in handen of voeten, bleken geassocieerd te zijn met verminderd functioneren op werk.

In **Hoofdstuk 12** wordt een overzicht gegeven van factoren waarvan bekend is dat ze geassocieerd zijn met GGKvL bij niertransplantatiepatiënten. We concluderen dat de symptomenlast van niertransplantatiepatiënten hoog is, wat waarschijnlijk een belangrijke oorzaak is van de beperkte GGKvL in deze populatie. Daarnaast zijn er tal andere klinische en niet-klinische factoren die samenhangen met GGKvL. Daarbij dient opgemerkt te worden dat het merendeel van de informatie voortkomt uit observationele studies, waardoor het moeilijk is om conclusies te trekken over oorzaak en gevolg. Rigoureuze longitudinale observationele en interventiestudies zijn nodig om de bestaande informatie te versterken en te onderzoeken of interventies gericht op de geïdentificeerde factoren de GGKvL bij niertransplantatiepatiënten kunnen verbeteren.