

Protocol biopsies after kidney transplantation

Citation for published version (APA):

Keijbeck, A. A. (2023). *Protocol biopsies after kidney transplantation: emphasis on interstitial fibrosis / tubular atrophy and peritubular capillary loss in relation to clinical parameters*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230214ak>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230214ak](https://doi.org/10.26481/dis.20230214ak)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Bij 7-15% van de populatie, wat neerkomt op ongeveer 2 miljoen mensen in Nederland, werken de nieren onvoldoende en herstelt de nierfunctie niet meer. Dit wordt chronische nierinsufficiëntie genoemd. Als chronische nierinsufficiëntie leidt tot nierfalen is niertransplantatie, naast dialyse, de enige levensreddende en in veel gevallen beste behandeling. Een transplantaatnier gaat echter niet onbeperkt mee. De functie gaat uiteindelijk achteruit, wat chronisch transplantaat dysfunctie wordt genoemd. Chronisch transplantaat dysfunctie maakt dat een patiënt opnieuw dialyse of een nieuwe transplantatie nodig heeft. Donornieren kunnen afkomstig zijn van donoren die bij leven een nier afstaan voor transplantatie of van donoren die overleden zijn. Binnen die laatste groep zijn er donoren die overleden zijn t.g.v. hersenschade (DBD) en donoren die overleden zijn na een hartstilstand (DCD). Tijdens en na niertransplantatie worden vaak nierbiopten afgenomen, onder andere om de oorzaak te onderzoeken van eventuele complicaties na transplantatie (waaronder acute afstotingsreactie). Deze biopten kunnen ook gebruikt worden in onderzoek naar chronisch transplantaat dysfunctie, wat gekenmerkt wordt door littekenvorming in de nier, wat interstitiële fibrose en tubulus atrofie (IF/TA) wordt genoemd.

Er is weinig bekend over de acute schade direct na transplantatie en het effect van deze acute schade op de nierfunctie. Wel is onderzoek gedaan naar de ontwikkeling van IF/TA als marker voor chronisch transplantaat dysfunctie, lange tijd (jaren) na transplantatie. In een aantal van deze studies is ook gekeken naar de kleine bloedvaatjes in de nieren, de peritubulaire capillairen. Daarbij werd geconstateerd dat een lage dichtheid van de kleine bloedvaten samengaat met meer verlittekening (IF/TA). Er is echter slechts weinig bekend of, en zo ja, hoe IF/TA en de kleine bloedvaten zich *kort* na transplantatie ontwikkelen en of dit samenhangt met een slechtere lange termijn prognose.

In het kader van dit proefschrift zijn niertransplantatiebiopten afgenomen in het eerste jaar na transplantatie onderzoek. De biopten zijn onderzocht op diverse pathologische kenmerken. Het doel van dit proefschrift is de pathologische kenmerken te analyseren om te bepalen of er een relatie is/wat de verhouding tussen de mate van nierschade in het biopt en de nierfunctie. We hebben hierbij onder andere de mate van verlittekening (IF/TA) en de hoeveelheid kleine bloedvaten (peritubulaire capillaire dichtheid) onderzocht. Dit hebben we onderzocht in een groep patiënten die tussen maart 2003 en december 2009 een niertransplantaat hebben ontvangen in het MUMC en bij wie na de transplantatie gedurende 12 maanden meerdere nierbiopten

zijn afgenomen. Bijzonder aan deze groep patiënten bij wie transplantaties hebben plaatsgevonden is dat er relatief veel nieren getransplanteerd zijn van DCD donoren. De belangrijkste bevindingen en conclusies van het proefschrift staan hieronder vermeld.

Hoofdstuk 1 is een inleidend hoofdstuk waarin niertransplantaties in zijn algemeen worden besproken. Daarbij is aandacht besteed aan het beloop, de mogelijke complicaties die kunnen optreden na transplantatie en het gebruik van afweeronderdrukkende medicatie die nodig is om afstoting te voorkomen. Hierbij is speciale aandacht gegeven aan de rol van pathologisch onderzoek van niertransplantaatbiopten in de beoordeling van afstotingsreacties en IF/TA en de beoordeling van acute schade na transplantatie (ook wel ischemie reperfusie schade genoemd). Als laatste wordt de dichtheid van de kleine bloedvaten in de nieren besproken en een overzicht gegeven van onderzoek naar de afname hiervan na transplantatie.

Potentiële postmortale donornieren (DBD en DCD) worden door de chirurg van het uitnameteam op het oog beoordeeld op geschiktheid voor transplantatie. Hierbij wordt onder andere gekeken naar mogelijke afwijkingen aan de vaten en bouw van de nier, tumoren en ook naar de mate van aderverkalking in de nierslagader. Op basis van deze beoordeling kan besloten worden dat een donornier ongeschikt is voor niertransplantatie en moet worden afgekeurd. In **Hoofdstuk 2** hebben we onderzocht of de mate van aderverkalking samenhangt met de kans op afkeuring van de potentiële donornieren. Daarnaast is onderzocht of in getransplanteerde nieren de aanwezigheid van aderverkalking samenhangt met een minder goede nierfunctie. Dit hebben we onderzocht in een groep (potentiële) donornieren in alle Nederlandse transplantatiecentra. De conclusie die is getrokken is dat donornieren met meer aderverkalking een grotere kans hadden om afgekeurd te worden. In nieren die getransplanteerd zijn, bestond echter *geen verband* tussen de mate van aderverkalking en de nierfunctie. Bovendien bestond er ook geen verband tussen de mate van aderverkalking die door de chirurg in de nierslagader werd gezien en de mate van aderverkalking in de kleine niervaten, die in het nierbiopt onder de microscoop werd gezien. Dit zou mogelijk kunnen komen omdat de chirurg de mate van aderverkalking vaak aan het begin van de nierslagader beoordeelt, terwijl de nierslagader verderop vrij van aderverkalking kan zijn. Op grond hiervan kunnen we concluderen dat nieren niet afgekeurd zouden moeten worden op basis van de beoordeling van aderverkalking ter hoogte van het begin van de nierslagader. Nader onderzoek moet nog volgen of er wel een verband is tussen aderverkalking verderop in de nierslagader en het functioneren van de transplantaatnier.

In **Hoofdstuk 3** hebben we de ontwikkeling van verlittekening in het eerste jaar na transplantatie onderzocht in nieren die na overlijden zijn gedoneerd (DBD en DCD). Ten tijde van transplantatie was er geen verschil in de hoeveelheid littekenweefsel in de nieren van hersendode donoren (DBD) en nieren van donoren die aan een hartstilstand zijn overleden (DCD). In het eerste jaar na transplantatie was er echter een grotere toename van littekenweefsel in DCD nieren dan in DBD nieren. Er was ook meer progressie bij nieren met een acute afstotingsreactie in het eerste jaar en bij nieren die ten tijde van transplantatie al meer littekenweefsel hadden. Daarnaast was er een verband tussen de mate van verlittekening en het type afweersysteem onderdrukkende medicatie. Bij transplantaatnieren zonder littekenweefsel ten tijde van transplantatie was er minder ontwikkeling van littekenweefsel bij patiënten die een combinatie van de medicijnen tacrolimus en sirolimus kregen. Bij transplantaatnieren waarbij wel al littekenweefsel aanwezig was ten tijde van transplantatie, was de toename van littekenweefsel minder groot dan bij patiënten die een combinatie van tacrolimus en mycophenolaat mofetil gebruikten. Als laatste zagen we dat een grotere hoeveelheid littekenweefsel 1 jaar na transplantatie duidelijk geassocieerd was met een slechtere 10-jaars overleving. Aanpassing van de medicatie die het immuunsysteem onderdrukt op basis van de hoeveelheid littekenweefsel in de nier ten tijde van transplantatie, zou daarom kunnen bijdragen aan minder toename van littekenweefsel en daarmee tot langere transplantaatoverleving.

Tijdens het proces van donatie en transplantatie treedt er onder andere door zuurstoftekort, schade op aan de transplantaatnier. Deze schade kan ervoor zorgen dat een nier vertraagd of helemaal niet gaat functioneren na de transplantatie. In **Hoofdstuk 4** hebben we de waarde van vier histologische parameters onderzocht die gescoord worden in het bipt dat tijdens de transplantatieoperatie afgenomen wordt. Deze 4 parameters zijn: verlies van borstelhaartjes in de cellen van nierbuisjes, het afsterven van niercellen, de aanwezigheid van ontstekingscellen (neutrofielen) in de haarvaten van de nieren en de aanwezigheid van ontstekingscellen in de vaten van de nierfilters (glomeruli). In DBD- en DCD-nieren kwam vaker schade voor dan in nieren van levende donoren. Verlies van borstelhaartjes was een onafhankelijke risicofactor voor het verminderd en/of niet functioneren van de transplantaatnier. Daarnaast was er een verband tussen verlies van borstelhaartjes en een slechtere nierfunctie ("estimated glomerulaire filtratie rate" oftewel eGFR score) op jaar 1. Tevens was er een verband tussen aanwezigheid van ontstekingscellen in de haarvaten (peritubulaire capillairen) met meer littekenweefsel op jaar 1. Dit onderzoek laat zien dat de schade die de nier oploopt tijdens het proces van donatie en transplantatie leidt tot histologisch herkenbare schade in het nierbipt. Dit komt meer tot uiting in nieren van donoren na

overlijden, dan in nieren die bij leven worden gedoneerd. Het scoren van histologische schade in biopten genomen direct na transplantatie kan in de toekomst mogelijk helpen bij het voorspellen van een slechter klinisch beloop na transplantatie.

Pathologen scoren de hoeveelheid littekenweefsel in niertransplantatie biopten in de regel visueel volgens internationale Banff criteria. Daarbij wordt de hoeveelheid littekenweefsel geassocieerd met een score van 0 (geen littekenweefsel) tot 3 (>50% littekenweefsel). In **Hoofdstuk 5** hebben we onderzocht wat de beste eenheid is van deze score: het relatieve kleuringsoppervlakte (een score in percentages) dan wel de Banff score in categorieën (0-3). De overeenstemming tussen verschillende beoordelaars was beter voor littekenweefsel gescoord in percentages dan in de Banff score (categorie). Daarnaast hebben we de score van littekenweefsel in percentages vergeleken met computer gestuurde analyse van littekenweefsel op Sirius Rood gekleurde biopten. Er was een goede overeenkomst tussen percentage littekenweefsel gescoord door de patholoog en de Sirius Rood score. Daarnaast was er een verband tussen zowel percentage littekenweefsel als Sirius Rood percentage met nierfunctie een jaar na transplantatie. Wel leek Sirius Rood de hoeveelheid littekenweefsel te overschatten in biopten die tijdens de transplantatie werden genomen. Hierdoor was de toename van littekenweefsel in het eerste jaar na transplantatie kleiner bij de Sirius Rood score dan bij de beoordeling door de patholoog. Dat maakt dat de methode waarbij pathologen het percentage littekenweefsel visueel beoordelen beter geschikt is dan computer gestuurde analyse van het littekenweefsel voor het beoordelen van progressie van littekenweefsel over tijd.

Hoofdstuk 6 en 7 richten zich op de rol van de haarvaten in de nieren (peritubulaire capillaire dichtheid) na niertransplantatie. Hiervoor is de dichtheid van de haarvaten gemeten in de nierbiopten die tijdens transplantatie en 3 en 12 maanden na transplantatie zijn genomen. In **Hoofdstuk 6** concluderen we dat in het eerste jaar na transplantatie de dichtheid van de haarvaten stabiel blijft in nieren van een levende donor, terwijl in nieren die na een hartstilstand werden getransplanteerd een afname van haarvaten in de eerste drie maanden na transplantatie optreedt. In nieren van DBD-donoren is er een minimale afname van haarvaten in de eerste drie maanden na transplantatie. De afname in haarvaatjes in de nier in de eerste drie maanden is daarnaast groter bij nieren die ten tijde van transplantatie meer haarvaten hebben, bij nieren die meer littekenweefsel hebben ten tijde van de transplantatie en indien in het maand 3 biopt tekenen zijn van een afstotingsreactie. Deze resultaten wijzen erop dat afname van het aantal haarvaten afhankelijk is van de donoren van eventuele ontstekingen na transplantatie. Verder hebben we de relatie tussen afname van de dichtheid van haarvaten en de mate van littekenweefsel in latere biopten en

beloop van de nierfunctie onderzocht. De afname van dichtheid van de haarvaten in het eerste jaar houdt verband met een grotere hoeveelheid littekenweefsel en met een slechtere nierfunctie, uitgedrukt als eGFR, op jaar 1. Desondanks is er geen onafhankelijk verband tussen de afname van de dichtheid van de haarvaten in het eerste jaar en de afname van nierfunctie tussen jaar 1 en jaar 10 na transplantatie. Deze bevindingen suggereren dat de dichtheid van de haarvaten indirect de nierfunctie (eGFR) beïnvloedt, mogelijk via de ontwikkeling van littekenweefsel. We vonden een verband tussen de afname de dichtheid van de haarvaten en een verhoogde kans op eiwitten in de urine, wat een uiting is van een verminderde nierfunctie. Gezien het beperkte aantal patiënten in ons onderzoek die in de 10 jaar na transplantatie eiwitten gingen uitplassen, zijn er studies met meer patiënten nodig om de relatie tussen de haarvaten en nierfunctie te onderzoeken.

In **Hoofdstuk 7** hebben we de haarvaten onderzocht in extra biopten die afgenomen zijn in de eerste maand na transplantatie bij patiënten bij wie de transplantaatnier niet op gang kwam, of er een verdenking was op een acute afstotingsreactie. Bij patiënten die geen extra biopt nodig hebben, blijft de dichtheid van de haarvaten in de eerste drie maanden na transplantatie stabiel, terwijl in de patiënten met een extra biopt de dichtheid van de haarvaten in de eerste maand na transplantatie al afneemt. De afname van de dichtheid van de haarvaten zagen we terug in de groep die een nier ontving die vertraagd op gang kwam na transplantatie, de groep met acute afstoting en in de groep van nieren met zowel een afstotingsreactie en een vertraagd herstel van nierfunctie. Dit is in lijn met de bevindingen uit **Hoofdstuk 6** dat afname in dichtheid van haarvaten geassocieerd is met DCD-donoren en afstotingsreacties. De groep patiënten met een acute afstotingsreactie werd verder onderverdeeld op basis van type afstoting: afstoting door lymfocyten of door antilichamen. De groepen waren te klein om de bevindingen diepgaand te kunnen analyseren, maar het leek erop dat antilichaam afhankelijke afstoting gepaard ging met een grotere afname haarvaten. Dit onderschrijft de heersende gedachte dat antilichaam afhankelijke afstoting voornamelijk de vaten aanvalt. In de biopten die afgenomen werden in de eerste maand na transplantatie, zagen we nog geen toename van littekenweefsel in het biopt. Dit suggereert dat afname dichtheid van de haarvaten vooraf gaat aan de ontwikkeling van littekenweefsel in de transplantaatnier. Toekomstige studies die zich richten op het tegengaan van afname van de dichtheid van haarvaten in de nier kunnen bijdragen aan een langere levensduur van de transplantaatnier.

Ten slotte wordt in **Hoofdstuk 8** de belangrijkste bevindingen besproken en in context van de huidige literatuur geplaatst. Tevens worden daar (mogelijke) toekomstige onderzoeksdoelen besproken.