

# Strategies for improving long-term renal transplant outcome

Citation for published version (APA):

Gelens, M. (2015). *Strategies for improving long-term renal transplant outcome*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20151124mg>

## Document status and date:

Published: 01/01/2015

## DOI:

[10.26481/dis.20151124mg](https://doi.org/10.26481/dis.20151124mg)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting



## Samenvatting

Bij patiënten met eindstadium nierfalen is niertransplantatie de voorkeursbehandeling. Echter, de overleving van getransplanteerde nierpatiënten is nog steeds veel lager dan die van gezonde, leeftijd gematchte controles. Helaas overlijden veel patiënten met een functionerend transplantaat, de meerderheid vanwege een cardiovasculaire ziekte (CVD). Het uiteindelijke doel van niertransplantatie is het verbeteren van overleving van de patiënten, zodat deze gelijk is aan de overleving van gezonde, leeftijd gematchte controles.

Een van de risicofactoren voor CVD na transplantatie is aanhoudende hyperglykemie (verhoogde suikerspiegels). Daarom is onderzoek naar de mechanismen die leiden tot hyperglykemie klinisch erg belangrijk. Verscheidene testen kunnen worden gebruikt, we hebben de intraveneuze glucose tolerantie test (ivGTT) als hulpmiddel gebruikt om het glucosemetabolisme te bestuderen. Bij deze test is de insuline-uitscheiding een kunstmatige reactie op een niet-fysiologische intraveneuze glucose belasting. Het levert waarschijnlijk de meest nauwkeurige meting van de insuline- uitscheiding op na een koolhydraat stimulus. Bovendien is het voordeel, dat bij de ivGTT, de variabele absorptie van glucose uit de darm en de vorming van incretines, darmhormonen die invloed hebben op hebben op de glucosehuishouding, voorkomen. De ivGTT kan praktisch in een klinische en poliklinische omgeving worden uitgevoerd met minimaal risico voor de patiënt.

In de afgelopen jaren is de incidentie van hyperglykemie na niertransplantatie met gebruik van tacrolimus (Tac) gebaseerde immunosuppressiva, zowel van voorbijgaande aard als persistent, aanzienlijk afgenomen. Belangrijke factoren voor deze verminderde incidentie zijn het gebruik van lagere doseringen corticosteroiden, lagere streefwaarden van Tac spiegels en minder acute rejections als gevolg van efficiëntere medicatie naast Tac. Post-transplantatie hyperglykemie is geen aparte entiteit, maar een teken van een onderliggende glucosemetabolisme stoornis (GMD), die gebruikelijk is bij pre-transplantatie patiënten.

Tac in combinatie met corticosteroiden induceert meer persistente hyperglycemie in vergelijking met cyclosporine (CsA). Tac therapie zonder corticosteroiden leidt tot een lage incidentie van post-transplantatie diabetes mellitus (PTDM). Tac en corticosteroiden werken op verschillende manieren: Tac vermindert de secretie van insuline, terwijl corticosteroiden de insulineresistentie verhogen. Deze effecten versterken elkaar, zijn dosis afhankelijk en in de meeste gevallen omkeerbaar. In de onderhoudsfase is, tijdens lage Tac spiegels, de vermindering van insulineafgifte in Tac-behandelde patiënten zo laag dat toch een adequate  $\beta$ -cel respons zal optreden.

In het algemeen wordt de rol van steroiden onderschat door artsen. Steroiden hebben een grote invloed op het glucosemetabolisme: een dosis van slechts 10 mg steroiden per dag geeft een zodanige verhoging van de insulineresistentie dat de geïntegreerde

insuline afgifte gedurende een periode van 13 uur met bijna 100% moest stijgen om normale suikerspiegels te behouden.

De meeste gevallen van hyperglykemie vinden in de eerste 3 maanden na transplantatie plaats en slechts zeer enkelen later. Aangezien er in eerdere studies geen gevoelige techniek voor het vaststellen van stoornissen in de glucosestofwisseling is gebruikt, kunnen subklinische veranderingen van glucosemetabolisme niet worden uitgesloten. Omdat er geen gegevens over de veranderingen in de insulineresistentie en productie ten gevolge van omzetting van CsA naar Tac waren, onderzochten we of conversie van CsA- naar Tac-gebaseerde immunosuppressiva, het glucosemetabolisme beïnvloedt en of patiënten met steroïden zich anders gedragen dan degenen zonder steroïden (**hoofdstuk 2**).

Verrassend bleek veertig procent van de lang met CsA behandelde klinisch niet-diabetische patiënten, reeds een subklinisch abnormaal glucosemetabolisme op baseline te hebben. Dit is in overeenstemming met andere studies, waarin 41-54% van de niet-diabetische uremische patiënten, getest met een orale glucose tolerantie test, een pre-GMD hadden volgens de ADA criteria. Ook in de algemene bevolking heeft GMD een zeer hoge incidentie, bijvoorbeeld in de Hoorn studie had 17% van de niet-diabetische patiënten een GMD volgens de ADA-criteria en 16% een GMD volgens de WHO criteria. Bovendien werd gerapporteerd dat  $\pm$  40% van de bevolking tussen 55 tot 74 jaar oud in Duitsland een gestoorde glucosetolerantie of diabetes heeft. Dus ongeveer de helft van alle personen met een GMD zijn niet gediagnosticeerd. Dit percentage zou nog hoger zijn bij nierpatiënten, omdat er rapporten zijn dat de prevalentie van GMD hoger is bij uremische patiënten vergeleken met gezonde, leeftijd gematchte controles, waarschijnlijk vanwege de toename van insulineresistentie.

In **hoofdstuk 2** bleek dat noch de gestimuleerde insulinesecretie, noch de insulineresistentie werd beïnvloed door omzetting van CsA naar Tac bij stabiele niertransplantatie patiënten zonder gebruik van steroïden. Echter bij patiënten met steroïden leidt de omzetting tot een verhoging van de insulineresistentie. Deze resultaten zijn compatibel met de klinische observatie dat Tac samen met steroïden diabetogeen is, terwijl Tac zonder steroïden niet. De toename van HOMA-R (insuline resistentie) na transplantatie kan in de Tac + steroïden groep worden verklaard door het steroïden versterkende effect van Tac zoals eerder beschreven.

In dit cohort was de mediane Tac dalspiegel 6,5 ug/l, er waren slechts enkele patiënten met een Tac dalspiegel >10 ug/l, dus er kan geen conclusie worden getrokken over het effect op het glucosemetabolisme door omzetting van CsA naar Tac bij patiënten met hogere Tac-dal spiegels.

Het was onbekend of langdurige blootstelling aan Tac resulteert in een progressieve bètacel dysfunctie bij niertransplantatiepatiënten. Dit is een zeer relevante vraag, aangezien Tac de meest voorgeschreven immunosuppressieve onderhoudstherapie bij orgaantransplantatie is en levenslang door patiënten moet worden gebruikt. In **hoofdstuk 3** hebben we de lange-termijn blootstelling aan Tac in een cross-sectioneel

en in een longitudinaal cohort bestudeerd. Er werd geen progressief negatief effect van langdurige blootstelling van Tac op glucosemetabolisme parameters waargenomen, met name niet op gestimuleerde insuline secretie. Toename in leeftijd was significant gerelateerd aan een afnemende gestimuleerde insuline output. Zowel de toenemende leeftijd en toenemende BMI waren significant gerelateerd aan insulineresistentie. Deze associaties zijn ook bekend uit niet-transplantatie studies en passen goed bij de conclusie dat PTDM een manifestatie van DM type 2 is en niet het gevolg is van toxiciteit van Tac.

Een stijgende BMI is een risicofactor voor een stijgende insuline resistentie. Bij niertransplantatiepatiënten stijgt het gewicht over het algemeen aanzienlijk na niertransplantatie. Dit wordt veroorzaakt door een verbeterde eetlust en verdwijnen van de uremie. De gewichtstoename post-transplantatie is voornamelijk te wijten aan een toename van lichaamsvet. Deze gewichtstoename is gerelateerd aan verminderde lichaamsbeweging. Bij niertransplantatie patiënten kunnen door de gunstige effecten van lichaamsbeweging, ontwikkeling van obesitas, afwijkingen in het lipidenprofiel, PTDM en hart- en vaatziekten worden voorkomen. *"Het is daarom van het grootste belang om meer aandacht te besteden aan training en veranderingen in levensstijl tot regelmatige fysieke activiteit bij niertransplantatie patiënten"*, zoals beschreven door Van den Ham et al.

In **hoofdstuk 2a** hebben we onze data uit hoofdstuk 2 bevestigd. De verbetering van het totale en het low density lipoproteïne (LDL) - cholesterol na conversie van CsA naar Tac is onafhankelijk van het gelijktijdig gebruik van steroïden. Bovendien werd voor de eerste keer bewezen dat dit gunstige effect onafhankelijk is van het gebruik van statines. In het algemeen geeft Tac-gebaseerde immunosuppressiva, in tegenstelling tot CsA-gebaseerde immunosuppressiva, de mogelijkheid om ofwel steroïden uit te sluiten of deze zelfs niet te starten. Dit resulteert er in dat in de klinische praktijk, hoewel beide Tac en CsA patiënten statines gebruiken, de CsA-patiënten ook steroïden gebruiken en daarbij een hoger LDL-cholesterol hebben (3,2 mmol/l versus 2,0 mmol/l voor CsA en Tac patiënten; **hoofdstuk 2a Tabel 3** ). Dit grote verschil in LDL-cholesterol kan belangrijke klinische gevolgen hebben, door de zogenaamde "LDL-hypothese". Het concept van de LDL-hypothese is dat een overmaat aan LDL-cholesterol een oorzakelijke factor is in de ontwikkeling van atherosclerotische vaatziekte. In deze hypothese wordt ook aangenomen dat het verminderen van het LDL-cholesterol gehalte, ongeacht de wijze waarop, in een overeenkomstige vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen resulteert. Onlangs werd de juistheid van deze hypothese bevestigd in de IMPROVE-IT trial.

Het is ons centrumbeleid om slechts bij een minderheid van de patiënten de steroïden (prednison 5 mg) in de onderhoudsfase te continueren (zie inleiding). Hoewel 5 mg prednison per dag over het algemeen wordt beschouwd als een lage dosering zonder bijwerkingen, heeft deze dosering een aanzienlijke negatieve invloed op het LDL-cholesterol. Een post-hoc multilineaire regressie analyse van de gegevens van

**hoofdstuk 2a** toont aan dat het gebruik van 5 mg prednison resulteert in een toename van LDL-cholesterol van 0,52 mmol/l bij CsA- behandelde patiënten en van 0.68 mmol/l bij Tac-behandelde patiënten.

Bij verschillende studies had Tac tijdens het tweemaal daagse toe te dienen preparaat in tegenstelling tot CsA zwakke of zelfs afwezige nefrotoxische eigenschappen (Introductie, Tabel 1.2). Er werd gesuggereerd dat dit kan worden gerelateerd aan verschillen in de farmacokinetische profielen tussen Tac en CsA. De Klein studie werd later herhaald bij gezonde vrijwilligers met het eenmaal daagse preparaat van Tac. De conclusie van dat onderzoek was dat de acute verlaging van ERPF en GFR ook minder was met de eenmaal daagse Tac in vergelijking met CsA.

Calciumantagonisten (CCBs) maken het vasoconstrictie mechanisme van CsA ongedaan en heffen daarmee de door CsA geïnduceerde hypoperfusie van de nier op. Kihm et al. bevestigden dit met behulp van een real-time-contrast enhanced sonografie (CES), een techniek waarmee kwantitatieve informatie over de microvasculaire weefselperfusie in het niertransplantaat in meer detail worden weergegeven. CES toonde, 2 uur na inname van CsA, een afname van 49% van de microperfusie van het transplantaat. Deze afname werd opgeheven door toevoeging van CCBs. Er is gepubliceerd dat CCBs niertransplantatie patiënten beschermen tegen ciclosporine-geïnduceerde dagelijkse renale hypoperfusie. Dit werd bevestigd in gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies, waarbij het toevoegen van CCBs aan CsA resulteerde in een betere nierfunctie.

In twee lange-termijn de novo studies waarbij de uitkomsten van Tac met CsA werden vergeleken, was de nierfunctie beter in de Tac-patiënten, zelfs na enkele jaren: + 44% na 5 jaar (GFR gemeten door inuline klaring in een gerandomiseerd onderzoek) en + 31% na 6 jaar (eGFR gemeten door de Cockcroft-Gault formule in een studie waarbij nieren van dezelfde donor werden vergeleken).

In onze conversie studie (**hoofdstuk 2** en **hoofdstuk 2a**) vonden we een veel kleinere verbetering in eGFR (en alleen bij patiënten die niet behandeld werden met CCB). Een verklaring kan zijn dat deze nieren al waren beschadigd door de reeds langdurige CsA-blootstelling.

Omdat het verschil in nierfunctie tussen Tac en CsA behandelde ontvangers bij de lange termijn de novo niertransplantatie studies hoger was dan de verbetering van de nierfunctie door toevoeging van CCBs bij CSA- behandelde patiënten, kan dit verschil niet alleen worden verklaard door het ontbreken van acute afferente arteriële vaatvernauwing in de Tac-behandelde patiënten. Er blijken ook andere factoren te zijn die leiden tot slechtere GFR tijdens CsA opzichte van Tac, op het niveau van het interstitium (tubulaire isometrisch vacuolisatie, tubulaire microcalcificaties, IF/TA), vasculatuur (trombotische microangiopathie, mediale arteriële hyalinose) en ook glomeruli (glomerulaire capsulaire fibrose, globale glomerulosclerose, focale segmentale glomerulosclerose, hyperplasie van het juxtaglomerulaire apparaat). Voor een uitgebreid overzicht van deze factoren verwijzen we naar het manuscript van Naessens et al.

Ook bij Tac-behandelde patiënten kan verbetering van de nierfunctie worden bereikt. Er is aangetoond dat Tac spiegels (tweemaal daagse toe te dienen preparaat) gerelateerd zijn aan de nierfunctie: wanneer de Tac-dalspiegel afneemt van 9,5 ug/l naar 6,4 ug/l, verbetert de creatinine klaring van 56,6 ml/min naar 65,5 ml/min. Recentelijk is bij gezonde vrijwilligers, tijdens het gebruik van Tac gedurende 10 dagen met een Tac dal spiegel van 11 ug/l, aangetoond dat het eenmaal daagse preparaat van Tac tot een significant hogere renale perfusie leidt vergeleken met het tweemaal daagse preparaat van Tac. Beide groepen hadden een vergelijkbare blootstelling [AUC (0-24) h]. De auteurs suggereren dat dit verschil in renale perfusie kan worden verklaard door veranderingen in de farmacokinetiek tussen de twee preparaten, vooral de piek-concentratie (C-max), welke lager is bij het eenmaal daagse preparaat van Tac in vergelijking met het tweemaal daagse preparaat van Tac.

Zoals kan worden verwacht leidt conversie van CsA naar Tac tot een aanzienlijke verbetering van de Framingham risico score, vooral door verbetering van de lipiden, **hoofdstuk 2**. Deze risicoscore is ontwikkeld voor de algemene bevolking en niet voor de niertransplantatie populatie. Onlangs werd een 7-jaars risico score voor major adverse cardiac events (MACE) en totale mortaliteit ten gevolge van alle oorzaken voor niertransplantatie populatie ontwikkeld uit de gegevens van de ALERT trial. Deze werd gevalideerd voor niertransplantatie patiënten bij verschillende niertransplantatie populaties met verschillende immunosuppressieve behandelingen. De volgende 8 variabelen zijn opgenomen in deze 7-jaars risicoscore voor MACE: leeftijd, bekende coronaire hartziekten, roken (huidig en voorafgaand), serum creatinine, diabetes mellitus, LDL-cholesterol en totale duur van nierfunctievervangende therapie. De 7-jaar mortaliteit risico score bevat de volgende 7 variabelen: leeftijd, eerdere coronaire hartziekten, roken (huidig en voorafgaand), serum creatinine, diabetes mellitus, en het aantal transplantaties.

Invoer van de gegevens van de patiënten van hoofdstuk 2a in de 7-jaars MACE risicoscore resulteerde in een 4% significante verbetering van de risicoscore voor MACE 3 maanden na de conversie van CsA naar Tac, voor de totale groep ( $P=0,001$ ), en zelfs een 15 % verbetering voor de patiënten zonder gelijktijdig gebruik van CCBs ( $P=0,004$ ); voor patiënten die reeds CCBs gebruikten was de verbetering lager (2%), hoewel nog steeds significant ( $P=0,04$ ). Deze effecten zijn het gevolg van verbetering van het LDL-cholesterol en van de nierfunctie door omzetting van CsA naar Tac, ondanks gebruik van al bijna 10 jaar van CsA. De 7-jaars totale mortaliteit risicoscore veranderde niet significant na de conversie. Misschien is dit te wijten aan een tekort in aantal patiënten (power).

In onze studie (**hoofdstuk 2**) hebben we patiënten geconverteerd, bijna 10 jaar na niertransplantatie. Verschillende studies hebben aangetoond dat het verschil in eGFR tussen CsA- en Tac- behandelde ontvangers veel hoger is direct na de transplantatie. Wanneer we theoretisch de gegevens van Jurewicz, 44% verbetering van nierfunctie in



de Tac-behandelde patiënten vergeleken met CsA behandelde patiënten, combineren met onze data, nl. een verbetering van het LDL-cholesterol van 3,2 mmol/l bij CsA-behandelde patiënten met steroïden naar 2,0 mmol/l bij Tac-behandelde patiënten (waarin de steroïden kunnen worden gestaakt) (**hoofdstuk 2a**), kunnen we de MACE risicoscore van een 50 jarige rookvrije ontvanger van een eerste transplantatienier, zonder cardiovasculaire comorbiditeit en een serum creatinine van 144 umol/l berekenen. De MACE risico score in een niet-diabetische ontvanger is dan wanneer hij behandeld wordt met CsA 7,11%, en 3.84% als hij behandeld wordt met Tac. Wanneer deze patiënt diabetes mellitus heeft zouden de percentages respectievelijk 15,31% en 8,45% worden. De relatieve verlaging van MACE lijkt ongevoelig te zijn voor veranderingen in leeftijd, aanwezigheid van cardiovasculaire comorbiditeit en rookgedrag. Ook bij herhaalde transplantaties was de relatieve daling klinisch significant, zij het in mindere mate (gegevens niet getoond). Deze  $\pm$  45% reductie in MACE onderstreept dat het immunosuppressieve regime van belang is met betrekking tot cardiovasculaire morbiditeit na transplantatie en is daarom een belangrijke factor die de kwaliteit van leven (morbiditeit) bepaalt. Bovendien is het duidelijk dat dit, door het voorkomen van complicaties, ook een grote invloed op de individuele gezondheidskosten kan hebben.

In **hoofdstuk 5** worden de lange termijn klinische uitkomsten van patiënten op Tac-gebaseerde immunosuppressiva beschreven. Deze longitudinale studie bestond uit 39 patiënten die deelnamen aan een fase II klinisch multicenter onderzoek naar de farmacokinetiek van Tac vóór en na de conversie van Tac (2x daags) BID naar Tac QD (eenmaal daags). Ze werden na de conversie tien jaar opgevolgd en hadden een uitstekende patiënt- en transplantaatoverleving. Bovendien hadden ze een stabiele nierfunctie met slechts een klein verschil in serum creatinine tussen conversie (128 umol/l, range 64-180) en een meting 10 jaar later (141 umol/l, range 66-304). Bovendien hadden alle patiënten met een niet-immunologische oorzaak van nierfalen een stabiel creatinine. Deze gegevens bevestigen de lage nefrotoxische eigenschappen van langdurige blootstelling aan Tac.

Tien jaar lang werd er aangenomen dat beide calcineurine remmers (CNI's) nefrotoxisch waren en dezelfde cardiovasculaire bijwerkingen hadden. De mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR-remmers) werden als niet nefrotoxisch beschouwd en gaven andere cardiovasculaire bijwerkingen. Daarom werd een studie gestart om de cardiovasculaire effecten tussen drie steroïde vrije immunosuppressieve behandelingen bestaande uit Tac + sirolimus (Srl), Tac + mycofenolaatmofetil (MMF), en Srl + MMF + daclizumab (**hoofdstuk 4**) te vergelijken.

Door de lokaal Medisch Ethische Commissie werd geëist dat er een tussentijdse analyse op effectiviteit moest worden uitgevoerd na inclusie van 50% van de patiënten. Een opvallende observatie in deze tussentijdse analyse was de slechte prestatie met betrekking tot de werkzaamheid van groep 3 (CNI-vrije immunosuppressiva). De

rejectievrije overleving van de transplantatie was slechts 34,3% en er waren significant meer tweede en derde rejecties vergeleken met de op Tac-gebaseerde immunosuppressiva. Het hoge aantal acute rejecties was niet te wijten aan een hogere incidentie van laaggradige rejecties (d.w.z. borderline, Banff 1A of Banff 1B rejecties); in tegendeel, arm 3 had juist meer hooggradige rejecties (Banff graad > 1B). Een van de redenen dat de CNI-vrije arm (met Srl als primaire immunosuppressiva) zo slecht functioneerde, kan het gebruik van een steroïdenvrij regime zijn. Echter, hier pleit tegen dat onze resultaten ook werden bevestigd door andere studiegroepen die wel meer steroïden gebruikten. In tegenstelling tot deze bovengenoemde bevindingen, toonde een pilotstudie van 9 patiënten die een Srl-regime met zeer hoge doseringen van steroïden, MMF en IL-2-inductie gebruikten, een aanvaardbaar laag percentage rejecties en bevestigde hiermee de eerste rapporten van Flechner et al.

Omdat de patiënten teveel bijwerkingen hadden als gevolg van dit immunosuppressieve regime werd door de auteurs geadviseerd om dit regime niet verder in uitvoer te brengen.

De Symphony trial toonde ook dat een lage dosis Srl regime gecombineerd met lage doses corticosteroïden niet in een verbetering van de eGFR resulteerde. Vanwege het hoge percentage rejecties, bijwerkingen die leiden tot vele drop-outs en een slechtere nierfunctie vergeleken met Tac-gebaseerde immunosuppressiva worden mTOR-remmers niet meer gebruikt als eerste keuze immunosuppressiva. Vanwege de angst voor chronische CNI nefrotoxiciteit, introduceerden latere studies de mTOR-remmer na 3 maanden, terwijl de CNI dan werden geminimaliseerd of gestaakt.

Hoewel deze regimes mogelijk kunnen leiden tot verbetering van de nierfunctie bij CsA behandelde patiënten, is het onwaarschijnlijk dat het een voordeel geeft bij de Tac-behandelde patiënten. Tac heeft lage of zelfs afwezige nefrotoxische eigenschappen met een dalspiegel van  $\pm 6$  ng/ml. Daarom is er eigenlijk geen indicatie voor staken of minimalisering van Tac door het toevoegen van mTOR. Zoals verwacht, lieten de twee gerandomiseerde studies waarin Tac werd vervangen door Srl geen verbetering van de nierfunctie zien.

Ook trials met minimalisering van Tac, door toevoeging van een mTOR remmer, hetzij everolimus of Srl, hadden geen gunstig effect op de nierfunctie. In de ADHERE studie werden de patiënten gerandomiseerd tussen standaard Tac + MMF versus lage spiegel Tac + Srl en werd de nierfunctie gemeten door iohexol-klaring. De voorlopige resultaten zijn gepresenteerd als een poster, terwijl het manuscript in voorbereiding is. Ook in deze studie was er geen significant verschil in eGFR tussen de lage spiegel Tac + Srl vergeleken met de Tac + MMF groep. Uit de hierboven gepresenteerde gegevens concluderen wij dat de term CNI-nefrotoxiciteit een verkeerde benaming is, omdat er geen bewijs is dat Tac-gebaseerde immunosuppressiva met spiegels tussen 5-6 ug/l nefrotoxisch zijn en dat de term CNI-nefrotoxiciteit vervangen zou moeten worden door CsA-nefrotoxiciteit.

Niertransplantatiepatiënten hebben een veel hogere totale incidentie van kanker in vergelijking met voor leeftijd gematchte gezonde controles. De mTOR route is een belangrijke regulator van celgroei en overleving en deze route wordt vaak verstoord bij vele soorten maligniteiten. In een zeer recente systematische review en meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies met immunosuppressieve behandelingen met en zonder Srl, werd het effect van Srl op het ontwikkelen van kanker en op de overleving onderzocht. Srl werd geassocieerd met een verlaging van het risico op kanker en non-melanoom huidkanker bij patiënten met niertransplantaties. Dit was het meest uitgesproken bij patiënten die werden omgezet naar Srl. Er was echter een 40% verhoogd risico op mortaliteit bij Srl behandelde patiënten in vergelijking met controlepatiënten. Om deze reden verklaren de auteurs "*..dit geneesmiddel (Srl) lijkt niet gerechtvaardigd voor de meeste patiënten met een niertransplantatie*".

Een logische vraag is of er nog steeds een rol is voor een mTOR remmer in een Tac-gebaseerd regime. De combinatie van Tac en Srl is door ons onderzocht voor langer dan een decennium. In de eerste pilot gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT) met 103 geïnccludeerde patiënten, de TRACK studie, werden zeer lage doseringen van Srl (0,5 mg, 1,0 mg en 2,0 mg) gecombineerd met Tac + Steroïden.

Het acute rejectie cijfer was in elke Srl arm lager dan 10% ten opzichte van 28,6% in de Tac + steroïden controle-arm. In een tweede, veel grotere RCT van 977 patiënten, Srl (vaste 0,5 mg/dag of 2,0 mg/dag) werd vergeleken met MMF, in met Tac + steroïden behandelde niertransplantatie patiënten. Acute rejectie cijfers waren 25,2%, 15,7% en 22,3% voor resp. de Srl 0,5 mg, Srl 2,0 2,0 mg en de MMF groep. De conclusie van deze studie was dat het combineren van 2 mg Srl met Tac resulteerde in een lager rejectie percentage, maar in een hogere incidentie van bijwerkingen (vooral noodzaak tot staken Srl en hyperlipidemie). Op basis van deze gegevens, rekening houdend met de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen, concludeerden we dat een Srl dosering van 1 mg/dag waarschijnlijk de optimale dosering van Srl is indien toegevoegd aan Tac-gebaseerde immunosuppressiva. Eerder hebben we in een retrospectieve Tac-gebaseerde studie waarbij de steroïden vroeg gestaakt werden, bevestigd dat een vaste Srl dosis van 1 mg/dag inderdaad net zo effectief is als MMF. Er was geen verschil in transplantaatoverleving gecorrigeerd voor overlijden, incidentie van acute rejectie, nierfunctie of DGF op maand 12 tussen de twee groepen. De duur van DGF was echter significant hoger in Tac/Srl patiënten: 23,5 dagen versus 15,5 dagen ( $P=0,05$ ). In **hoofdstuk 4** werden dezelfde resultaten met betrekking tot de werkzaamheid en nierfunctie gevonden in een prospectieve steroïden-arme trial waarin Tac + Srl vs. Tac + MMF werd vergeleken.

Een ander voordeel van Srl is de eenmaal daagse dosering. Therapie ontrouw van gebruik van immunosuppressiva is pas recent erkend als een belangrijke oorzaak van laat transplantaatfunctieverlies en is gerelateerd aan meerdere doses per dag. Omdat eenmaal daagse dosering tot een verbetering van de compliance leidt, kan de combinatie van Srl met Advagraf mogelijk leiden tot een verbetering van de lange termijn transplantaat overleving. Recent is een grote multicenter gerandomiseerd

gecontroleerd onderzoek afgerond, de Adhere studie, waarin Advagraf + Srl versus Advagraf + MMF (beide armen met IL-2-inductie en steroïden) werden vergeleken, waarin het potentiële klinische voordeel van deze combinatie benadrukt werd.

Een belangrijke oorzaak van laat transplantaat verlies is chronische allograft disfunctie (CAD). Een van de prominente histopathologische kenmerken van deze stoornis is interstitiële fibrose en tubules atrofie (IF/TA). In een recente review over allograft fibrose werd een aantal cellulaire processen en mediators besproken welke mogelijk betrokken zijn bij de ontwikkeling van renale fibrose. De auteurs merken hierbij op dat de meeste gegevens afkomstig zijn uit een niet-transplantatie achtergrond.

De toename van IF/TA na niertransplantatie wordt bestudeerd in **hoofdstuk 6**. Het bleek dat de toename van IF/TA gedurende het eerste jaar na niertransplantatie in protocollaire biopsieën onder meer afhankelijk is van de IF/TA score bij implantatie in combinatie met gebruik van MMF of Srl. In ontvangers met een uitgang IF/TA score van 0 resulteerde de combinatie van Tac + Srl in een mindere toename van IF/TA gedurende het eerste jaar na transplantatie dan bij ontvangers met een uitgang IF/TA score  $\geq 1$ . Bovendien was een hogere IF/TA score in maand 12 gecorreleerd aan een mindere nierfunctie. Deze conclusie is in tegenspraak met de algemene overtuiging dat Srl niet nefrotisch is. Deze conclusie is echter verenigbaar met de observatie dat conversie van CNI naar Srl bij patiënten met een lage GFR en proteïnurie niet effectief is en zelfs kan leiden tot massale proteïnurie.

Onze bevindingen suggereren dat de histologische beoordeling van een pre-implantatie biopsie tot een keuze van immunosuppressiva kan leiden om de transplantaatoverleving te maximaliseren. Wanneer een histologische beoordeling van een pre-implantatie biopsie niet mogelijk is, moet deze keuze gemaakt worden op klinische ervaring en parameters zoals 'soort donor' en 'donor leeftijd'. Momenteel wordt dit item in meer detail onderzocht in een grote studie welke ondersteund wordt door een subsidie van de Nederlandse Nierstichting.

Ongeveer tien jaar geleden beschreven Nankivell en Chapman in hun baanbrekende artikel dat reeds in het eerste jaar na transplantatie de meerderheid van niertransplantatie patiënten een progressie van IF/TA in hun nierbiopsie vertoonden en dat dit gerelateerd was aan het gebruik van CNI. Op dat moment was de algemene opinie dat de aanwezigheid van IF/TA diagnostisch was voor CTD. Echter, in publicaties van de afgelopen 5 jaar werd door meerdere groepen, waaronder de DEKAF groep, een dergelijke relatie tussen de aanwezigheid van IF/TA en graft overleving niet meer gevonden, terwijl een andere groep slechts een geringe relatie vond. De combinatie van een hoge IF/TA score samen met acute ontsteking was in al deze nieuwere studies gecorreleerd met een veel slechtere transplantaat overleving in vergelijking tot een hoge IF/TA score zonder acute ontsteking. Van belang is dat bij het onderzoek van Nankivell en Chapman bijna alle patiënten CsA gebruikten, terwijl bij de latere studies de patiënten behandeld werden met Tac. In onze hierboven genoemde nieuwe studie

over protocollaire nierbiopten in het eerste jaar na transplantatie verwerken we nu ook de acute ontsteking score in de analyse.

Aangezien eerder de aandacht met name gericht was op het gebruik van CNI en de aanwezigheid van IF/TA, werden minder systemische onderzoeken uitgevoerd om te zoeken naar andere oorzakelijke factoren gebruik makend van meerdere opeenvolgende protocollaire biopsieën bij alle patiënten. Om deze reden hebben we (**hoofdstuk 6**) de relatieve bijdrage van de baseline donor, ontvanger en transplantatie kenmerken onderzocht op progressie van de IF/TA score op maand 12 na niertransplantatie. De toename van de IF/TA score van implantatie tot maand 12 was significant gerelateerd aan soort donor, baseline IF/TA score en het gebruik van immuno-suppressiva. De verschillende invloed van Srl en MMF op de progressie van de IF/TA score is besproken in de vorige paragraaf.

De zoektocht naar factoren, gerelateerd aan vroegtijdige detectie van IF/TA, werd ook uitgevoerd vanuit een ander invalshoek. Het is bekend, dat peritubular capillair (PTC) verlies correleert met late CTD. Er zijn geen gegevens dat PTC verlies gerelateerd is aan het ontwikkelen van IF/TA vroeg posttransplantatie. Daarom onderzochten we of PTC verlies correleert met de ontwikkeling van IF/TA in het eerste jaar na de transplantatie. In **hoofdstuk 7** beschrijven we dat PTC verlies al na 3 maanden na de transplantatie in protocollaire biopten kan worden gevonden en dat dit significant gerelateerd is aan de progressie van IF/TA in de 12 maanden biopsie. Aangezien progressie van PTC verlies in het bijzonder werd gevonden bij biopten van postmortale donoren (zowel donatie na hersendood (DBD) als donatie na hartdood (DCD)) suggereert dit dat PTC verlies gecorreleerd is met ischemie/reperfusie schade en gerelateerd is aan langere ischemische periodes rond donatie en transplantatie.

Deze waarneming is compatibel met de klinische waarneming dat na transplantatie van zowel DCD en DBD donoren elk extra uur koude ischemietijd het risico op lange termijn transplantaatfalen aanzienlijk vergroot. Dit impliceert dat de ischemietijden zo kort mogelijk dienen te zijn om ischemie/reperfusie schade te voorkomen. Door betere logistiek is de koude ischemietijd in ons centrum de afgelopen jaren gedaald. Bovendien kan door verbetering van de renale preservatie (bijvoorbeeld door machine perfusie, oxygenatie, warme perfusie) ischemie/reperfusie schade worden beperkt en kunnen PTCs behouden blijven. Specifieke studies zijn nodig om aan te tonen dat dit tot betere resultaten leidt. Het gebruik van protocollaire biopten inclusief het meten van PTC verlies kan een nuttig en vroeg hulpmiddel en een surrogaat marker voor detectie van progressie van IF/TA en slechtere transplantaat overleving zijn.

## Conclusie

De afgelopen tien jaar waren er veel verbeteringen in behandeling rondom niertransplantatie waardoor de incidentie van cardiovasculaire ziekten afnam in de jaren na transplantatie. In dit proefschrift hebben we verscheidene van deze factoren behandeld, welke zijn samengevat in Tabel 9.1.

Tabel 9.1 Veranderingen in cardiovasculaire risicofactor in het laatste decennium

CsA werd vervangen door Tac	Verbetering van lipiden Verbetering van nierfunctie → betere transplantaat overleving minder cardiovasculair co morbiditeit Verbetering van de bloeddruk Lage rejectie percentages Geen verhoogd risico voor DM
Geen noodzaak voor steroïden	Verbetering van de lipiden Verbetering van de bloeddruk Minder DM

Blootstelling gedurende 10 jaar aan Tac leidt niet tot een afname van de nierfunctie na niertransplantatie, waardoor de lage/afwezigheid van Tac nefrotoxiciteit wordt benadrukt. Een toename van serum creatinine werd alleen gezien in de subgroep van patiënten met een (mogelijk) immunologische oorzaak van nierfalen. Recente publicaties van registers melden ook een hoger recidiefpercentage van IgA-nefropathie bij patiënten zonder steroïden. Hoewel deze gegevens niet uit RCT's komen, zou het toevoegen van andere immunosuppressiva aan Tac monotherapie bij deze subgroepen gunstig kunnen zijn voor het behoud van de nierfunctie door het voorkomen van terugkeer van de primaire nierziekte.

In dit proefschrift presenteren we interessante gegevens over de werkzaamheid van de combinatie Tac + Srl die vooral gunstig zou zijn bij patiënten met een normale implantatie biopsie, resulterend in minder progressie van IF/TA na 1 jaar en dit gerelateerd aan een betere GFR. Verlies van PTCs in nierbiopten is mogelijk een vroege marker van IF/TA en dit zou een onderzoeksmethode kunnen zijn voor verdere studies naar de preventie van ischemie/reperfusie schade.