



Samenvatting proefschrift G.J. Nieuwenhuijs-Moeke

“Peroperative renal protective strategies in kidney transplantation”

**Promotie: 27 maart 2019
Universitair Medisch Centrum Groningen**

Promotor:
Prof. Dr. M.M.R.F. Struys
Prof. H.G.D. Leuvenink
Prof. Dr. R.J. Ploeg

Copromotor:
Dr. V.B. Nieuwenhuijs

Vandaag de dag lijdt 10% van de wereldbevolking aan een chronische nierziekte en staan nierziekten op de 12de plaats in de wereldranglijst van doodsoorzaken. De prevalentie zal de komende jaren nog verder oplopen door de vergrijzing en de toenemende prevalentie van diabetes en hypertensie. Op dit moment is transplantatie de beste behandeling voor patiënten met eindstadium nierfalen. Helaas is er wereldwijd een tekort aan donororganen waardoor er in toenemende mate gebruik wordt gemaakt van enerzijds nieren afkomstig van levende donoren en anderzijds van nieren afkomstig van oudere hersendode (deceased brain dead, DBD) en niet hersendode (deceased circulatory death, DCD) overleden donoren. De kwaliteit van nieren afkomstig uit deze 2 laatste categorieën is de beduidend minder. Het is daarom noodzakelijk dat elke getransplanteerde nier zo goed mogelijk wordt behandeld om een optimale functie na transplantatie te bereiken. Tijdens het proces van nierdonatie en transplantatie treden er een aantal schadelijke processen op die onvermijdelijk zijn en de kwaliteit van de getransplanteerde nier negatief beïnvloeden. Zowel de donor als de ontvanger worden blootgesteld aan anesthesie en chirurgie wat gepaard gaat met een reeks systemische en lokale veranderingen waaronder een proinflammatoire en procoagulatoire respons. Daarnaast wordt de nier blootgesteld aan een periode van ischemie totdat deze is aangesloten op de circulatie van de ontvanger. Dit resulteert in een cascade van schadelijke processen beter bekend als ischemie en reperfusie schade (ischemia-reperfusion injury, IRI). De inflammatoire respons geassocieerd met hersendood bij overleden DBD donoren en de vaak langere periode van warme hypoxie/ischemie bij DCD donoren resulteren in verdere beschadiging van de nier. Klinisch uit zich dit in delayed graft function (DGF), een vorm van acuut nierfalen met oligurie/anurie post transplantatie. DGF is een klinisch relevant probleem. Het verhoogd de immunogeniciteit van de getransplanteerde nier en is een risico factor voor acute rejectie. De combinatie van DGF en rejectie heeft een negatieve invloed op overleving van de getransplanteerde nier en de patiënt maar ook in afwezigheid van



rejectie is DGF een onafhankelijke risicofactor voor het verlies van de getransplanteerde nier op lange termijn. Daarnaast verblijven patiënten met DGF vaak langer in het ziekenhuis en moeten zij bijkomende onderzoeken ondergaan die kunnen leiden tot angst en onzekerheid en gepaard gaan met additionele kosten. Onderzoek naar strategieën om de incidentie van DGF en/of rejectie te verminderen zijn veelal gericht op optimalisatie van de donor, preservatie van het donororgaan en de behandeling van de ontvanger na de transplantatie, waarvan het merendeel gericht is op immuunsuppressieve therapie. De peroperatieve fase in de ontvanger ten tijde van de niertransplantatie als een mogelijk “window of opportunity” is hierin naar mijn mening onderbelicht. Het doel van dit proefschrift is te kijken naar nierbeschermende strategieën toegepast tijdens de transplantatie procedure met als doel de uitkomst van de getransplanteerde nier te verbeteren en/of complicaties te verminderen. IRI is een van de belangrijkste onderliggende oorzaken van DGF en is het gevolg van ischemie en reperfusie (I/R), onvermijdelijk in (nier) transplantatie. Tijdens het proces van I/R treedt er een aantal veranderingen op in de cellen welke uiteindelijk kunnen leiden tot celschade, celdood en een inflammatoire respons van zowel het innate als adaptieve immuunsysteem. De meeste schade ten gevolge van I/R treedt op tijdens de reperfusie fase dus tijdens de transplantatieprocedure in de ontvanger. De afgelopen jaren is er steeds meer inzicht verkregen in de complexe pathofysiologie van dit fenomeen wat zou kunnen leiden tot nieuwe behandelstrategieën teneinde IRI te verminderen. In hoofdstuk 2 wordt een update gegeven van de huidige kennis omtrent de pathofysiologie van IRI. Conditioning is een brede term gebruikt voor strategieën die biochemische veranderingen in een cel of weefsel veroorzaken met als doel IRI te verminderen. In hoofdstuk 3-7 worden 3 verschillende conditioning strategieën beschreven. Deze interveniëren met verschillende processen betrokken in de pathofysiologie van IRI. Ze activeren een aantal gemeenschappelijke protectieve pathways maar hebben ook unieke aangrijpingspunten. In hoofdstuk 3 en 4 wordt “pharmacological conditioning” met het niet-erythropoietische EPO derivaat ARA290 getest in een I/R model van de nier in een rat en varkens model (respectievelijk hoofdstuk 3 en 4). Behandeling met ARA290 in de reperfusie fase leidt tot een afname van proinflammatoire cytokine spiegels, verbeterde nierfunctie en minder interstitiële fibrose. Toediening van ARA290 aan mensen is veilig gebleken in klinische studies naar het effect van ARA290 op neuropatische pijn. Hopelijk kunnen we dan ook in de nabije toekomst de effecten van ARA290 op in niertransplantatie patiënten bestuderen. Een andere strategie om IRI te verminderen is (remote) ischemic conditioning ((R)IC). Hierbij wordt een beschermend signaal geïnitieerd in een orgaan of weefsel (bijvoorbeeld een arm of been) met behulp van IC. Dit signaal wordt vervolgens getransfereerd naar een ander (effector) orgaan via een humorale, neuronale en/of systemische route. In hoofdstuk 5 wordt verder ingegaan op de moleculaire mechanismen onderliggend aan (R)IC en worden de resultaten van klinische studies met RIC die renale eindpunten documenteren besproken. Vervolgens beschrijft hoofdstuk 6 de resultaten van de CONTEXT studie, een internationale gerandomiseerde multicenter studie naar de effecten van RIC op de korte termijn uitkomst van de getransplanteerde nier in ontvangers van nieren afkomstig van een DBD of DCD donor. Helaas toonde onze studie geen beschermend effect van RIC aan



en op dit moment heeft RIC geen plaats in de dagelijks klinische praktijk. Verschillende anesthetica hebben de potentie te interfereren met vele van de processen onderliggend aan de pathofysiologie aan IRI. Dit fenomeen wordt anesthetic conditioning genoemd en is voornamelijk beschreven voor de zogenaamde volatiele (dampvormige) anesthetica, zoals isoflurane en sevoflurane, en in mindere mate voor intraveneuze anesthetica zoals propofol. Verder beïnvloeden deze middelen vele cellen van zowel het innate als adaptieve immuunsysteem waarvan de meeste van deze effecten voordelig zijn in het geval van niertransplantatie. Volatiele anesthetica zouden dan ook in potentie een beschermend effect kunnen hebben. In het kader daarvan is het Volatile Anesthetic Protection Of Renal transplants (VAPOR) project opgezet. Dit project kijkt naar de invloed van 2 wereldwijd frequent gebruikte anesthetica, sevoflurane vs. propofol, op de uitkomst in niertransplantatie. Hoofdstuk 7 beschrijft de resultaten van de VAPOR-1 studie een single center proof of concept studie in levende donor niertransplantatie. De primaire uitkomstmaat in deze studie was de hoogte van nierschade markers KIM-1, NAG en H-FABP in de urine. Er was geen verschil in de spiegel van deze schademarkers in de eerste urine direct na reperfusie van de nier en de urine op de eerste post operatieve dag. Op dag 2 na transplantatie waren de spiegels van KIM-1 and NAG hoger in de ontvangers die sevoflurane anesthesie kregen. Naar mijn mening is deze stijging het gevolg van tubulus regeneratie. Tot onze verassing was er na een follow up periode van 2 jaar een lagere incidentie van acute rejectie in de sevoflurane groepen te zien. Maar omdat de groepen klein zijn (n=20) en de studie hier niet op gepowered was kunnen hier geen definitieve uitspraken over worden gedaan. Op dit moment loopt de VAPOR-2 studie, een internationale multicenter studie naar de effecten van sevoflurane en propofol op de uitkomst in niertransplantatie met nieren afkomstig van overleden donoren.

Een weinig voorkomende oorzaak van DGF is trombose van graft. Echter als dit gebeurt, leidt dit vaak tot verlies van de getransplanteerde nier. Om trombose van de nier in de per- en vroege postoperatieve fase te voorkomen hanteren centra verschillende protocollen met betrekking tot antistolling variërend van geen antistolling tot gefragmenteerde heparine tot enkele dagen na de transplantatie in patiënten met een verhoogd risico op trombose. Internationale richtlijnen hierover ontbreken. In het UMCG krijgen patiënten die preemptief getransplanteerd worden 5000 IE heparine peroperatief en patiënten die afhankelijk zijn van dialyse op het moment van transplantatie, niet. Dit onderscheid is gebaseerd historische data welke suggereren dat dialyse patiënten hypocoagulabel zijn. Dit door een combinatie van uremische trombopathie, gebruik van heparine bij dialyse en de continue activatie van trombocyten tegen de dialyse membraan. Enkele recent gepubliceerde cohort studies laten echter zien dat zowel patiënten met nierfalen als patiënten aan dialyse een verhoogd risico hebben op trombotische events. Dit risico neemt nog verder toe in het geval een chirurgische ingreep of immobiliteit, 2 condities die onvermijdelijk zijn in niertransplantatie. In hoofdstuk 8 hebben we gekeken naar de preoperatieve stollingsstatus van preemptief en niet preemptief getransplanteerde patiënten die een levende donor niertransplantatie ondergaan en deze vergeleken met hun relatief gezonde donoren. Onze studie toont aan dat zowel preemptief als niet preemptief



getransplanteerde patiënten preoperatief een vergelijkbaar, hypercoagulabel, stollingsprofiel hebben. Het gebruik van heparine enkel in patiënten die preemptief getransplanteerd worden lijkt op basis van de recente cohort analyses en onze data dan ook niet gerechtvaardigd. Een protocol met profylactisch lage dosis heparine intraoperatief zou waarschijnlijk ten voordele zijn voor alle niertransplantatie ontvangers.

Verschillende studies suggereren dat een supra-normale vullingsstatus tijdens de transplantatie geassocieerd is met een verminderde kans op DGF. Helaas zijn deze studies voornamelijk retrospectief met een verscheidenheid aan types donoren (voornamelijk postmortale donoren) en variabele incidenties van DGF wat een goede analyse en duidelijke conclusies moeilijk maakt. Vandaag de dag is er dan ook nog geen consensus over het peroperatieve vochtbeleid tijdens een niertransplantatie niet op het gebied van het type vocht noch over de hoeveelheid die toegediend zou moeten worden dan wel de manier hoe deze toediening te monitoren. Recent is aangetoond dat Goal directed fluid therapy (GDFT) de uitkomst verbeterd na (uitgebreide) abdominale chirurgie. GDFT maakt gebruik van geavanceerde hemodynamische monitoring om peroperatief de individuele vullingsstatus van de patiënt te evalueren en deze te optimaliseren. Omdat niertransplantatie patiënten zich ten tijde van de transplantatie in een zeer uiteenlopende vullingsstatus kunnen presenteren leek ons deze vorm van gepersonaliseerde vochttoediening zeer geschikt voor deze patiënten populatie. Hierop hebben we in 2015 ons protocol van 4-5 liter Ringers Lactaat vervangen door een GDFT protocol. Deze implementatie werd gevolgd door een plotse toename van het aantal patiënten met (functional, f) DGF in ons levende donor programma. Omdat er geen andere protocol wijzigingen waren en de incidentie (f)DGF al vele jaren stabiel was, rees de vraag of deze stijging het gevolg was van het veranderde vochtprotocol en hebben we het vocht protocol veranderd naar een vaste hoeveelheid van 50 ml/kg intraoperatief. Hierop daalde de incidentie van fDGF weer naar “baseline”. Een retrospectieve cohort analyse werd uitgevoerd (hoofdstuk 9) waaruit bleek dat de implementatie van het GDFT protocol heeft geleid tot een reductie van de hoeveelheid vocht intraoperatief. Deze reductie in hoeveelheid vocht bleek geassocieerd met het ontwikkelen van fDGF. Op basis van deze resultaten wordt een ruim intraoperatief vochtbeleid aangeraden.

Als conclusie kunnen we stellen dat de gevolgen van onze peroperatieve interventies en keuzes daadwerkelijk rijken dan de deuren van onze operatiekamer en dat geoptimaliseerde peroperatieve zorg voor de niertransplantatie patiënt de korte en mogelijk lange termijn uitkomsten van getransplanteerde nier zouden kunnen verbeteren. Mijn doel voor de toekomst is dan ook bewustwording te creëren voor deze perioperatieve periode als “window of opportunity” om schade van de getransplanteerde nier te verminderen en om meer inzicht te krijgen in peroperatief toegepaste patiënt en orgaan protectieve strategieën. Het combineren van verschillende van deze strategieën zou uiteindelijk kunnen leiden tot een protocol voor niertransplantatie met als doel het verbeteren van korte (enhanced recovery after transplantation, ERAT) en lange termijn uitkomst na niertransplantatie.