



Samenvatting proefschrift Martijn van den Hoogen

“Anti-T and Anti-B cell therapy in renal transplantation”

**Promotie: 03 juli 2015
Radboud Universiteit**

Promotor:
Prof. dr. L.B.Hilbrands
Prof. dr. A.J. Hoitsma

Co-promotor:
Dr. M.C. Baas

Voor patiënten met eindstadium nierfalen biedt een niertransplantatie de beste verbetering van kwaliteit van leven en levensverwachting en is daarom te verkiezen boven dialyse. Gedurende de afgelopen decennia is er grote vooruitgang geboekt, maar een aantal belangrijke problemen is onopgelost gebleven. Het doel van dit proefschrift was om de veiligheid en effectiviteit van nieuwe behandelmethoden bij niertransplantatie te onderzoeken.

Het eerste probleem dat in dit proefschrift is onderzocht is de hoge incidentie van delayed graft function in patiënten die een transplantatie hebben ondergaan met een nier van een donor overleden aan een circulatiestilstand (DCD-donor). In de eerste studie die in het proefschrift wordt beschreven, blijkt dat een eenmalige intra-operatieve gift van ATG-Fresenius (ATG-F), toegevoegd aan standaard drievoudige immuunsuppressie met niet-gereduceerde tacrolimusdosering, niet effectief is in het verminderen van de incidentie dan wel duur van delayed graft function, maar wel geassocieerd was met een hogere incidentie van bijwerkingen. Derhalve is een andere aanpak noodzakelijk om de incidentie van delayed graft function te verminderen.

In het tweede onderzoek werd de effectiviteit en veiligheid van alemtuzumab als behandeling voor een steroid-resistente rejectie vergeleken met het gebruik van ATG-Thymoglobuline. Alemtuzumab leek in dit onderzoek effectief en veilig, alhoewel de follow-up relatief kort was. Alhoewel terughoudendheid in de interpretatie van de resultaten van deze studie op zijn plaats is, lijkt het er op dat alemtuzumab een goed alternatief kan zijn in aanwezigheid van anti-ATG antistoffen of in gevallen waarin behandeling met ATG te schadelijk wordt geacht.

Het belangrijkste onderzoek in dit proefschrift is een gerandomiseerde klinische studie waarin het effect van anti-B cel therapie op de incidentie van acute rejectie werd onderzocht. Een eenmalige gift rituximab of placebo werd toegevoegd aan standaard immuunsuppressie bestaande uit tacrolimus, mycofenolaat mofetil en prednison in een groep van 280 niertransplantatiepatiënten. Alhoewel behandeling met rituximab veilig was, leidde het niet tot een vermindering van het aantal afstotingsreacties in de hele onderzoekspopulatie. Bij het opzet-



ten zijn de geïncludeerde patiënten gestratificeerd op de aanwezigheid van anti-HLA anti-stoffen (weerspiegelt door de PRA [panel reactive antigen] waarde) en of het een retransplantatie betrof. Wanneer deze strata werden gecombineerd tot een immunologisch laagrisico groep ($PRA \leq 6\%$ en eerste transplantatie) en een immunologisch hoogrisico groep ($PRA > 6\%$ of retransplantatie), was er in de immunologisch hoogrisico groep een duidelijke trend tot minder afstotingsreacties waarneembaar in rituximab-behandelde patiënten, vergeleken met placebo-behandelde patiënten. Opmerkelijk was ook de trend tot minder humorale rejectie, vooral in rituximab-behandelde hoogrisico patiënten. Hiermee suggereren deze resultaten een beschermend effect van rituximab in patiënten met een hoog immunologisch risico. Met een huidige mediane follow-up van 4 jaar, heeft dit gunstige effect van rituximab op de incidentie van rejectie niet geleid tot een verbetering van transplantaat- of patiëntoverleving.

Tot slot worden nog enkele aanvullende onderzoeken beschreven in het proefschrift. Inductietherapie met rituximab was in staat om effectief B cellen te depletieren in het perifere bloed en, ten tijde rejectie, in nierweefsel. Voor het transplantaat had dit laatste echter geen bewezen positief effect. In vivo kon een klein maar duidelijk effect van rituximab worden aangetoond op de serumspiegels van IL-10 en MIP-1 α , alhoewel de gevolgen hiervan momenteel onduidelijk zijn. Ex vivo werd MIP-1 α afgegeven door NK cellen indien rituximab werd toegevoegd aan een co-cultuur van B cellen en NK cellen. Deze afgifte was afhankelijk van de interactie tussen rituximab en de Fc-receptoren van NK cellen. Tot slot hebben in vitro experimenten aangetoond dat anti-B cel therapie niet in staat is om een Th17 respons te onderdrukken.

Concluderend hebben de studies opgenomen in dit proefschrift bijgedragen aan een beter begrip van de effecten van anti-T cel behandeling met ATG-F in delayed graft function en de voordelen van alemtuzumab bij de behandeling van steroïd-resistente rejectie. Bovendien heeft de klinische studie met rituximab samen met de aanvullende experimenten een beter beeld gegeven van de rol die B cellen spelen in de alloimmune respons. Deze onderzoeken hebben laten zien dat anti-B cel therapie in bepaalde gevallen een nieuwe behandelwijze kan worden bij niertransplantatiepatiënten.