



Samenvatting proefschrift S. Janki

“Live kidney donation: Long-term health-related outcome”

**Promotie: 16 december 2016
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotores:
Prof. Dr. J.N.M. IJzermans
Prof. Dr. A. Hofman

De voordelen van levende nierdonatie ten opzichte van postmortale nierdonatie voor de ontvanger werden in meerdere studies aangetoond en betreffen een betere orgaankwaliteit, een verhoogde overleving van het transplantaat en de mogelijkheid om pre-emptief te transplanteren. Bovendien werden de chirurgische technieken steeds beter en studies toonden aan dat het uitnemen van een nier bij een levende donor een veilige chirurgisch procedure is met een zeer laag mortaliteitsrisico. Ondanks de goede resultaten en verdere groei van levende nierdonatie bleef er een tekort aan donornieren bestaan. Op basis van enerzijds de goede uitkomsten en anderzijds het persisterende tekort aan donornieren werden in de loop der jaren de acceptatiecriteria voor donoren geleidelijk verruimd: een minimale comorbiditeit, zoals bijv. hart- en vaatziekten, obesitas en een hogere leeftijd werden niet meer beschouwd als absolute contra-indicatie. Tot op heden tonen studies met een korte termijn follow-up van nierdonoren uitstekende resultaten voor nierfunctie, morbiditeit en mortaliteit. In dit proefschrift worden in dit kader de data van het Erasmus MC programma voor nierdonatie bij leven geanalyseerd, een van de grootste programma's op dit gebied in Europa met een duidelijke pioniersfunctie. Zowel korte als lange termijn resultaten zullen worden gepresenteerd met nadruk op veiligheid voor de donor.

De resultaten van een methodologische review om een verklaring te vinden voor de tegenstrijdige resultaten van recente en eerdere studies van drie gerenommeerde onderzoeksgroepen op het gebied van levende nierdonatie, laten belangrijke verschillen zien in de selectiecriteria van donoren en niet-donoren, kwaliteit van de data, follow-up duur en statistische analyses; die de tegenstrijdige resultaten kunnen verklaren. Hierdoor kunnen risico's die toe te schrijven zijn aan de donatie worden overschat. Daarnaast kan het zo zijn dat donoren zich meer bewust zijn van hun gezondheid dan niet-donoren. Sterke punten van de recentere studies waren de langere follow-up duur, de grotere aantallen donoren en de verbeterde statistische



analyses. Hierdoor worden de uitkomsten van de recentere studies wel betrouwbaarder geacht.

In 1981 is in het Erasmus MC de eerste nierdonatie bij leven uitgevoerd. Sindsdien zijn er meer dan 1500 procedures uitgevoerd. Gedurende deze periode zijn er tussen 2001-2004, 2008-2010 en 2011-2012 drie gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd om de chirurgische techniek te verbeteren. Deze drie grote prospectieve databases bieden de unieke kans om lange-termijn uitkomsten te onderzoeken. De resultaten van twee follow-up studies van de eerste twee cohorten tonen aan dat de nierfunctie tot 10 jaar na donatie stabiel is gebleven na een initiële daling van het eGFR binnen het eerste jaar na de donatie. Wel blijkt dat de gemiddelden van het eGFR significant verschillen van de eGFR waarden van de algemene bevolking, wat te verklaren is door de nierdonatie. Uit longitudinale analyse blijkt dat het eGFR en creatinine significant beïnvloed worden door het mannelijk geslacht en respectievelijk daalt en stijgt met de stijging van de leeftijd; hypertensie en BMI hadden geen effect op het verloop van de nierfunctie. Er was geen significant verschil in eGFR en eGFR daling tussen donoren met een verruimde acceptatiecriteria en de andere donoren. Bij geen van de donoren was er sprake van proteïnurie of microalbuminurie en geen van de donoren heeft een risico gehad op eindstadium nierfalen. Donoren met een pre-existente of nieuw ontwikkelde hypertensie hebben geen significant verschil in eGFR daling ten opzichte van donoren zonder hypertensie. Donoren die hypertensie hebben ontwikkeld waren significant ouder ten tijde van donatie met een significant hogere BMI en een significant lagere eGFR dan donoren zonder hypertensie. Kwaliteit van leven scores dalen ten opzichte van de scores ten tijde van donatie, echter zijn de scores meestal beter of gelijk aan de scores van de algemene bevolking. Geen van de donoren zijn gedurende de follow-up overleden aan donatie gerelateerde oorzaken.

De eerste resultaten van een grootschalige longitudinale studie waarin donoren van het Erasmus MC uit de periode 1981 tot en met 2010 worden vergeleken met niet-donoren uit prospectieve cohort studies van de Rotterdam Studie en Study of Health in Pomerania (SHIP) zijn bekend. In deze periode zijn 1092 levende nierdonaties uitgevoerd in ons centrum, welke allen in aanmerking kwamen voor inclusie in deze studie. In totaal zijn 761 donoren geïncludeerd. De gemiddelde follow-up tijd voor donoren was $9,3 \pm 0,2$ jaar. Leeftijd, systolische bloeddruk, opleidingsniveau en etniciteit toonden een significant verschil tussen donoren en niet-donoren, maar deze verschillen waren niet klinisch relevant daar het verschil minder dan 5% was. De populatie niet-donoren bedroeg 1522 deelnemers, 54,1% van de Rotterdam Studie en 45,9% van SHIP. De gemiddelde follow-up tijd voor niet-donoren was $8,0 \pm 0,1$ jaar. Het gemiddelde eGFR voor de geïncludeerde donorpopulatie was $59.9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ bij follow-up met een gemiddeld creatinine van $100 \mu\text{mol/l}$. De primaire uitkomstmaten voor de nierfunctie waren allen significant verschillend voor donoren en niet-donoren ($p < 0,001$), ten gevolge van de nierdonatie. Serum creatinine was significant hoger met $+26,03 \mu\text{mol/l}$ voor donoren en eGFR was significant lager met $-27,23 \text{ ml/min/1,73m}^2$. De eGFR daling was 31.70% lager voor donoren. Zestien donoren (2,4%) en tien niet-donoren (1,2%) ontwikkelden microalbuminurie ($p=0,09$). Twee van



de geïncubeerde donoren (0,3%) ontwikkelden eindstadium nierfalen, de een ten gevolge van alcoholische levercirrose en de ander door onbehandelde hypertensieve nefropathie door jarenlange onthouding van de jaarlijkse controle. De secundaire uitkomstmaten tonen dat er geen verschil is in BMI, ontwikkelen van diabetes, cardiovasculaire events en -sterfte tussen donoren en niet-donoren. Tevens hebben donoren een significant lager risico hebben op het ontwikkelen van hypertensie (OR 0.45, 95% CI 0,33; 0,62) en totale sterfte (OR 0.13, 95% CI 0.06; 0,27). Negen donoren (1,2%) overleden na inclusie aan niet-donatie gerelateerde oorzaken. De gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven scores waren lager, maar de verschillen waren relatief klein. In deze studie hebben we aangetoond dat donoren een verminderde nierfunctie hebben in vergelijking met personen uit de algemene populatie zonder een verhoogd effect op morbiditeit en mortaliteit in de geanalyseerde tijdsperiode. Echter, de afname van nierfunctie zou verder kunnen worden aangetast door onvoorziene medische omstandigheden die een additioneel effect hebben op de nierfunctie. Met dit risico in het achterhoofd, hoe klein ook, dienen donoren goed geïnformeerd te worden door het medisch team. Daarnaast is het verantwoord om donoren een levenslange follow-up van de overgebleven nierfunctie aan te bieden om deze te kunnen monitoren.