



Samenvatting proefschrift Hanneke J.M. Kwakkel-van Erp

“Immunological risk stratification of the bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation”

**Promotie: 13 september 2011
Universiteit Utrecht**

Promotores:
Prof. Dr. J.C. Grutters
Prof. Dr. J.W.J. Lammers

Co-promotores:
Dr. E.A. van de Graaf
Dr. H.G. Otten

Longtransplantatie is een therapeutische optie voor mensen met een eindstadium longlijden. Hoewel de 5-jaars overleving na een longtransplantatie verbeterd is van 47% in 1988 naar 54% in 2006, is de gemiddelde overleving, voor mensen die het eerste jaar na een longtransplantatie hebben overleefd, slechts gestegen van 6.9 naar 7.1 jaar (1). Het ontstaan van chronische afstoting na een longtransplantatie is de belangrijkste oorzaak van deze matige lange termijnoverleving.

De chronische afstoting van een longtransplantaat kenmerkt zich door litteken vorming rondom de bronchioli (de kleine eindvertakkingen in de long) en leidt uiteindelijk tot een oblitereren (dichtgroeien) van de bronchioli. Omdat het proces van chronische afstoting verspreid door de longen plaatsvindt en normaal longweefsel bij een biopsie, een chronische afstoting niet uitsluit, is een surrogaat marker gebaseerd op blijvend longfunctieverlies nu de gouden standaard: het Bronchiolitis Obliterans Syndroom (BOS). Het Bronchiolitis Obliterans Syndroom is gedefinieerd als een blijven longfunctieverlies van 20% in het geforceerd uitademingsvolume geblazen in 1 seconde (FEV1) (2).

Het menselijk afweersysteem bestaat uit een aangeboren deel (innate immunity) en een verworven deel (adaptive immunity). Hoewel het ontstaansmechanisme van BOS nog niet duidelijk is, lijkt herhaalde beschadiging een belangrijke rol te spelen. Deze herhaalde beschadiging leidt tot een respons van het afweersysteem wat uiteindelijk resulteert in obliteratie van de bronchioli en littekenvorming van het longweefsel. Door deze respons van het afweersysteem ontstaat een reactie in het longweefsel (inflammatie) waardoor het zeer voor de hand lijkt te liggen dat in patiënten die BOS



(gaan) ontwikkelen, bepaalde markers of parameters verhoogd of verlaagd zullen zijn. Mogelijk kunnen we patiënten die BOS (gaan) ontwikkelen eerder identificeren en een aanpassing in de medicijnen doorvoeren waardoor BOS misschien voorkomen kan worden. Dit proefschrift beschrijft het onderzoek naar het vroegtijdig kunnen identificeren van die patiënten die na een longtransplantatie chronische afstoting (BOS) ontwikkelen door middel van bloedonderzoek wat bij reguliere controles geprikt wordt.

CD30 bevindt zich op bepaalde cellen van het afweersysteem: de Th2 cellen. Als deze Th2 cellen geactiveerd worden, wordt CD30 uitgescheiden in de bloedbaan. We hebben bestudeerd of CD30 waarden in het bloed als biomarker gebruikt konden worden voor het ontstaan van BOS. Er werd geen verschil gezien in CD30 waarden na transplantatie tussen de patiënten die wel of geen BOS ontwikkelden. CD30 waarden na longtransplantatie kunnen niet gebruikt worden als marker om BOS te voorspellen. Wel zien we dat de hoge CD30 waarden voor longtransplantatie na een longtransplantatie onderdrukt worden. In **hoofdstuk 4** lieten we zien dat deze onderdrukking van CD30 voornamelijk door het gebruik van medicatie komt. We bestudeerden of TARC en CD30 waarden in het bloed gebruikt kunnen worden als objectieve biomarkers in patiënten met ernstig eczeem tijdens verschillende medicijnen welke ook in de longtransplantatie gebruikt worden: cyclosporine en EC-MPS. Er werd een correlatie gezien tussen sCD30 en ernst van het eczeem tijdens behandeling met cyclosporine maar niet tijdens EC-MPS therapie. TARC waarden daarentegen kunnen wel als marker van ziekteactiviteit van eczeem gebruikt worden tijdens zowel cyclosporine als EC-MPS behandeling.

In **hoofdstuk 3**, bestudeerden we of TARC waarden in het bloed gebruikt kunnen worden als voorspeller van BOS na longtransplantatie. TARC waarden trekken Th2 cellen aan. Er werd geen verschil in TARC waarden gezien tussen gezonden en patiënten. Bovendien zijn TARC waarden in het bloed voor transplantatie geen voorspeller voor het ontwikkelen van BOS na transplantatie. Noch een transplantatieprocedure, noch immuunsuppressiva zijn van invloed op TARC waarden daar er geen verschil tussen TARC waarden voor of na transplantatie werd gezien. Indien patiënten de eerste maand na transplantatie TARC waarden lager dan 325 pg/ml in het bloed hebben, hebben zij een grote kans op het ontwikkelen van BOS en is TARC een zeer vroege marker voor het voorspellen van BOS op de lange termijn.

In **hoofdstuk 5**, bestudeerden we het effect van lage MBL waarden in het bloed op overleving na longtransplantatie, het ontwikkelen van BOS en het opkomen (reactiveren) van een CMV-infectie (virus). Een belangrijk deel van het aangeboren immuunsysteem is het complement systeem dat bestaat uit verschillende eiwitten en een daarvan is het Mannose Binding Lectin (MBL). Dit MBL kan lichaamsvreemde eiwitten zoals bacteriën en virussen opruimen. Mensen met een laag MBL voor transplantatie hadden meer CMV reactivaties na transplantaties maar geen grotere



kans op het ontwikkelen van BOS. Wel leek er een tendens te bestaan tussen een laag MBL en een betere overleving na longtransplantatie.

In **hoofdstuk 6**, bestudeerden we het effect van het genetisch profiel van de receptoren van NK cellen (onderdeel van het aangeboren afweersysteem) van longtransplantatie patiënten en de liganden (aangrijpingspunten op de donorlongen) op het ontwikkelen van BOS. NK cellen zijn belangrijk in het opruimen van virussen. Op NK cellen zitten receptoren, de Killer Immunoglobulin-like Receptoren (KIR), welke uit activerende en inhiberende receptoren bestaan en die de functie van de NK cellen regelen. Er is een samenhang aangetoond tussen CMV-infecties (virus) en het ontwikkelen van BOS. In deze studie toonden we aan dat het gebrek aan activerende een rol speelt in het ontwikkelen van BOS.

Toekomst perspectieven.

Het ontrafelen van de ontstaanswijze van BOS zal een uitdaging blijven voor iedereen die met longtransplantatie geconfronteerd wordt. Voor patiënten omdat de toekomst na BOS onzeker is: Zal het proces van afstoting doorgaan of stabiliseren? Voor artsen om meer inzicht te krijgen in ontstaanswijze, prognose en hopelijk interventie mogelijkheden. In hoofdstuk 1 is een overzicht gegeven van alle associaties die gepubliceerd zijn in de loop der jaren. Wat opvalt, is dat verschillende aspecten van het immuunsysteem van invloed zijn op de ontwikkeling van BOS en dat in deze studies ook verschillende medicatie regimes zijn gebruikt. In sommige studies werd na het stellen van de diagnose BOS de immuunsuppressieve medicatie aangepast maar de mogelijke invloed van deze medicatie switch op eventuele ontstaansmechanisme van BOS werd niet onderzocht.

Wanneer we kijken naar de eigen resultaten zien we dat onze 1 jaar overleving op 82% ligt, onze 5-jaars overleving op 72% en het zeer aannemelijk is dat de gemiddelde overleving na longtransplantatie 10 jaar of meer is (zie figuur 1). Voor chronische afstoting zien we dat na 5 jaar 74% van de patiënten nog geen aanwijzingen voor chronische afstoting heeft (zie figuur 2). Deze resultaten zijn vergeleken met de resultaten gepresenteerd door Christie en coschrijvers uitmuntend (1). Mogelijk dat er een verschil in BOS definitie gebruikt is. Vanaudenaerde en coschrijvers heeft eerder aangetoond dat er een neutrofiel pathway is dat leidt tot longfunctiedaling en waarvan een deel van de patiënten een verbetering van de longfunctie laat zien na het starten van azithromycine (3). Er is geopperd dat mogelijk statinen van invloed kunnen zijn op de ontwikkeling van BOS (4). Nieuw onderzoek laat zien dat ook montelukast, een leukotriëne receptor antagonist, een longfunctieverbetering laat zien (5). Al deze middelen worden ook in onze patiëntencategorie toe gepast en mogelijk verklaart dit de uitstekende resultaten van dit relatief jong transplantatiecentrum. In ons transplantatiecentrum wordt BOS gedefinieerd als er sprake is van een irreversibel longfunctieverlies van 20% is.



Niet alleen een verschillend medicatie beleid maar ook het gebruik van extended donoren kan een rol spelen in de ontwikkeling van BOS. De kwaliteit van donororganen wordt niet meegenomen in onderzoek. Een andere mogelijke confounder is het groot aantal extended donoren. Ten gevolge van een orgaan tekort, is de wachtlijst voor een longtransplantatie (te) lang en worden veel patiënten getransplanteerd vanuit een voorrangpositie (the high urgency list) en mogelijk hebben deze patiënten een veranderde immuunrespons.

Ondanks deze resultaten blijven de overlevingscurven na longtransplantatie nog achter bij diverse orgaan transplantaties en is het probleem van chronische afstoting nog niet opgelost. Biomarkers die ons inzicht geven in pathogenese van het ontstaan van BOS en ons een behandelingsstrategie geven, bij voorkeur in een vroeg stadium en bij voorkeur patiëntvriendelijk, blijven noodzakelijk. Dit komt de behandeling van de patiënt ten goede, leidt tot betere resultaten en tevredenheid van zowel patiënt als dokter. ◀