



Samenvatting proefschrift Mieneke Rook

'Living Kidney Donor Safety, Insights & Outcome'

**Promotie: 28 januari 2009
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotoren:

Prof. dr. G.J. Navis
Prof. dr. R.J. Ploeg

Co-promotoren:

Dr. H. van Goor
Dr. W.J. van Son
Dr. J.J. Homan van der Heide

Het aantal niertransplantaties waarbij gebruik wordt gemaakt van nieren van levende donoren neemt toe. Dit is gunstig voor de (zieke) ontvanger, want een nier van een levende donor is van optimale kwaliteit, kan getransplanteerd worden voordat de nierpatiënt afhankelijk wordt van dialyse en levert de beste overleving. In principe is het veilig om een nier af te staan, omdat gezonde nieren een behoorlijke reserve capaciteit hebben. Huidige lange termijn studies laten goede resultaten zien voor de donor én de ontvanger. De afgelopen jaren zijn de criteria voor het accepteren van nierdonoren, onder druk van het donortekort, minder streng geworden. Tegenwoordig kunnen donoren die ouder zijn, (ernstig) overgewicht hebben of medicatie tegen hoge bloeddruk gebruiken ook worden geaccepteerd. Op dit moment is nog niet bekend wat de lange termijn gevolgen zijn van dit aangepaste selectiebeleid. Overgewicht en hoge bloeddruk worden in verband gebracht met het ontstaan van nierschade en zouden dus op termijn voor de nierfunctie van donoren negatieve gevolgen met zich kunnen meebrengen. Het is daarom belangrijk om meer inzicht te krijgen in de factoren die een gezonde nier kwetsbaar maken voor schade. Ook is het van belang om meer inzicht te krijgen in de daadwerkelijke uitkomsten na nierdonatie, in het bijzonder bij oudere donoren en donoren met overgewicht, voor zowel de korte als de lange termijn.

In het proefdieronderzoek dat aan het begin van dit proefschrift is beschreven, onderzochten we of de gevoeligheid van de nier voor schade gerelateerd is aan normale interindividuele verschillen, zoals die tussen gezonde dieren voorkomen. We gebruikten een diermodel waarbij op een gestandaardiseerde manier schade aan de nier werd aangebracht en onderzochten de hoogte van het angiotensine-convertering enzym (ACE) in nierweefsel dat was afgenomen voordat er nierschade was.



Het ACE enzym speelt een belangrijke rol in het RAAS, wat een systeem is voor bloeddruk regulatie. De verschillen in ACE-activiteit bleken een deel van het verschil in gevoeligheid voor schade te kunnen voorspellen. Het is dus mogelijk om aan de hand van eigenschappen van de gezonde nier een voorspelling te doen over de gevoeligheid voor schade op de lange termijn. Dit principe vormt een belangrijke basis voor het donor screeningsprogramma, waarbij de gezondheid van een beoogde donor uitgebreid in kaart wordt gebracht, met nadruk op de nierfunctie.

In het Universitair Medisch Centrum Groningen hebben we onderzoek gedaan bij gezonde nierdonoren. We hebben voor én na donatie heel exact de filtratie, doorbloeding en reserve capaciteit van de nier gemeten en de invloed van leeftijd en overgewicht geanalyseerd. Van een grote groep donoren waren gegevens beschikbaar van voor en kort na donatie (2 maanden). Van een kleinere groep konden ook gegevens van de middellange termijn (6 jaar na donatie) geanalyseerd worden.

Het is van groot belang dat de nierfunctie van een potentiële donor nauwkeurig wordt bepaald. Hiervoor kunnen verschillende methoden gebruikt worden. In Groningen gebruiken we de zogenaamde nierpomp, een zeer precieze meting. Tijdens dit onderzoek worden de doorbloeding, de filtratie-functie en de reserve capaciteit van de nieren gemeten. Veel centra hebben niet de beschikking over een dergelijk nauwkeurige meting van de nierfunctie. Het alternatief, de creatinine-klaring, vereist nauwkeurige urineverzameling, hetgeen als lastig wordt ervaren. Daarom zijn er formules ontwikkeld, waarmee de nierfunctie geschat kan worden op basis van alleen een serum creatinine. Deze formules zijn eenvoudig in gebruik en de methode om creatinine te meten is goedkoop. Ze worden daarom in toenemende mate gebruikt, zowel in epidemiologisch onderzoek als in de klinische praktijk. Helaas zijn deze formules bij gezonde mensen veel minder nauwkeurig dan bij nierpatiënten. Wanneer ze gebruikt zouden worden bij donor-screening, zou dit nadelige gevolgen kunnen hebben, omdat screening immers in principe gezonde mensen betreft. Van onze eigen donor populatie zou zo'n 80% onterecht zijn afgekeurd voor nierdonatie, als we bij de screening een formule zouden hebben gebruikt voor het bepalen van nierfunctie in plaats van de nierpomp! De uitkomsten van de donatie was goed voor deze personen, zodat er ook achteraf geen reden is om de criteria bij te stellen. Voor het bepalen van nierfunctie bij donor-screening zijn formules dus ongeschikt.

Leeftijd is een belangrijke factor die invloed heeft op nierfunctie. Met het ouder worden, gaat de functie van de nieren gestaag achteruit, ook bij mensen die in goede gezondheid zijn, zoals nierdonoren. Voor een potentiële nierdonor is het belangrijk dat vóór de donatie een goede inschatting kan worden gemaakt van de resterende nierfunctie als de donatie door kan gaan. Uit ons onderzoek komt naar voren, dat de combinatie van nierfunctie, reserve capaciteit van de nier, leeftijd en BMI het beste kan voorspellen wat de resterende nierfunctie voor de donor is na de donatie. Verder bleek



dat oudere donoren en donoren met overgewicht een verhoogd risico hadden op een iets minder goede nierfunctie kort na donatie.

Overgewicht is een bekende risicofactor voor achteruitgang van nierfunctie. Het mechanisme waarlangs overgewicht tot nierschade leidt, is deels onbekend. Hoge bloeddruk kan een rol spelen, want overgewicht geeft een verhoging van de bloeddruk en activeert het RAAS. Daarnaast kan hyperfiltratie een rol spelen. Bij hyperfiltratie is er een hogere druk binnenin de nier. De druk binnenin de nier kan niet rechtstreeks gemeten worden, maar we gebruiken hiervoor de Filtratatie Fractie (FF). Dit is de verhouding tussen het bloed dat door de nier stroomt en het bloed dat daadwerkelijk door de nier gefilterd wordt (de GFR - Glomerular Filtration Rate). De FF weerspiegelt de druk in de nier. Als deze hoog is, spreken we van hyperfiltratie. Uit ons onderzoek blijkt, dat donoren met overgewicht een hogere FF hebben, zowel vóór donatie als na donatie. In de overgebleven nier verandert veel. De doorbloeding neemt met wel 30% toe en dit geldt ook voor de GFR. Ondanks deze grote veranderingen, blijft dus bij overgewicht een hogere filtratiedruk bestaan. Dit zou op lange termijn ongunstig kunnen zijn en tot nierschade kunnen leiden. Om na te gaan of met verandering van gewicht ook deze hyperfiltratie gunstig te beïnvloeden is, analyseerden we de gegevens van een groep donoren die gedurende zes jaar is gevolgd. Bij donoren die waren afgevallen of bij wie het gewicht stabiel was, was de FF afgenomen of gelijk gebleven. Bij donoren die in gewicht waren toegenomen na de donatie, was de druk binnenin de nier juist toegenomen. Gewichtstoename na donatie geeft dus mogelijk een extra belasting op de nier. Het is belangrijk om gewichtstoename zoveel mogelijk te voorkomen, zelfs al is het maar een paar kilo.

Uit eerder onderzoek was bekend dat de reserve capaciteit van de nier lager is na donatie. Blijkbaar gebruikt de overgebleven nier een deel van haar reserve voor het aanpassen aan de nieuwe situatie. Uit ons huidige onderzoek blijkt dat donoren met overgewicht relatief meer reserve capaciteit inleveren kort na donatie. Bij donoren met ernstig overgewicht was er zelfs helemaal geen reserve capaciteit meer aantoonbaar na donatie. Ook oudere donoren hadden na donatie een relatief lagere reserve capaciteit, maar er was nog wel reserve capaciteit aantoonbaar. De lange termijn gevolgen van deze afname in reserve capaciteit zijn nog niet bekend. Het zou kunnen dat donoren met overgewicht en oudere donoren kwetsbaarder zijn voor nierschade, als er zich een situatie voordoet waarbij er extra aanspraak op de nier wordt gedaan.

Gedurende een lange periode na donatie passen de doorbloeding en de filtratiefunctie van de overgebleven nier zich verder aan. Uit onze middellange termijn studie, die werd verricht bij een kleiner aantal donoren, blijkt dat deze aanpassing ook optreedt bij oudere donoren, ondanks dat zij zowel voor donatie als vlak erna een lagere nierfunctie hebben. Het lijkt er dus op dat de achterblijvende nier bij oudere donoren meer tijd nodig heeft om zijn compensatoire vermogen volledig aan te spreken dan bij jongere donoren.



Samenvattend, in dit proefschrift werd onderzoek beschreven waarin factoren werden onderzocht die invloed kunnen hebben op de kwetsbaarheid van de nier. Overgewicht en oudere leeftijd werden geïdentificeerd als mogelijke risicofactoren kort na nierdonatie. Ze waren geassocieerd met meer nierfunctie verlies vroeg na donatie én verlies van reserve capaciteit. Gelukkig zijn de langere termijn resultaten tot dusver bemoedigend. Oudere donoren laten een aanpassing zien in nierfunctie die parallel loopt aan die van jongere donoren. Met gewichtsverlies of preventie van toename van overgewicht kan de renale hemodynamiek in gunstige zin worden beïnvloed. Onze bevindingen onderschrijven de veiligheid van een transplantatie-programma met levende nierdonoren, maar voorzichtigheid blijft geboden bij het accepteren van donoren met (ernstig) overgewicht. Het is belangrijk om onderzoek naar lange termijn effecten te doen, zeker in het licht van de verschuivende donorselectiecriteria. ◀