



Samenvatting proefschrift René Scheenstra

“Consequences of Immunosuppression after Pediatric Liver Transplantation”

Promotie: 21 april 2010
Rijks Universiteit Groningen

Promotor:
Prof. dr. H.J. Verkade

Co-promotor:
Dr. A.S.H. Gouw

Het doel van dit proefschrift is om de gevolgen van verschillende immunosuppressieve behandelingen te evalueren op (lange termijn) bijwerkingen en op de histologie van het transplantatie orgaan na levertransplantatie op de kinderleeftijd.

Een van de gevolgen van immunosuppressieve medicatie is een verhoogd risico op maligniteiten na transplantatie. Post transplantatie lymfoproliferatieve aandoening (PTLD) is de meest voorkomende maligniteit bij kinderen na levertransplantatie (LTx). PTLD is in de meeste gevallen geassocieerd met het Epstein Barr virus (EBV). Hoofdstuk 2 beschrijft de resultaten van een prospectieve studie waarin regelmatige EBV DNA bepalingen in bloed monsters van kinderen na lever transplantatie werden gerelateerd aan het optreden van een primaire EBV infectie en de ontwikkeling van een PTLD.

De meerderheid van de kinderen een primaire EBV infectie na LTx. We vonden een hoge circulerende EBV DNA hoeveelheid in deze kinderen. De circulerende EBV DNA hoeveelheid kan gebruikt worden als een parameter voor het volgen van een EBV infectie, en zou als afgeleide parameter, de balans van het afweersysteem kunnen weergeven die nodig is om een EBV infectie onder controle te krijgen. Immunosuppressieve medicatie kan verminderd kunnen worden in risicogroepen patiënten, die geïdentificeerd worden door een hoge EBV DNA hoeveelheid. Uit onze gegevens blijkt echter dat een dergelijke preventieve therapie niet alleen zou leiden tot behandeling van patiënten die een PTLD ontwikkelen, maar ook tot vermindering van immunosuppressieve therapie in patiënten, die spontaan herstellen van een primaire EBV infectie, zonder tekenen van PTLD.



Nierbeschadiging is een van de meest ernstige bijwerkingen van calcineurine blokkers. In hoofdstuk 3 beschrijven we een uniek cohort pediatrische patiënten, waar bij we volgens een strikt protocol, cyclosporine (CsA) hebben geprobeerd te staken tijdens de controles na levertransplantatie. In deze studie werd CsA, twee jaar na LTx, gestaakt bij patiënten, onder de voorwaarde dat deze patiënten recent geen afstoting hadden doorgemaakt. Onze bevindingen wijzen erop dat CsA kan worden gestaakt in een geselecteerde groep pediatrische patiënten na levertransplantatie met een succespercentage van ongeveer 70 %. We vonden een aanzienlijke verbetering van de nierfunctie, maar ook verdere achteruitgang van de nierfunctie kan mogelijk voorkomen worden. We vonden dat het staken van CsA aanzienlijk meer succesvol was bij jongere kinderen (85%) in vergelijking met oudere kinderen. Staken van CsA ging gepaard met een lichte verhoging van de onderhoudsdosering van prednisolon, maar dit resulteerde niet in een verschil in botdichtheid of van de lengte groei vergeleken met de patiënten die CsA bleven gebruiken.

Veel kinderen hebben een groeiachterstand voor LTx. Diverse studies hebben aangetoond dat groeivertraging bleef bestaan na LTx, terwijl anderen juist inhaal groei hebben beschreven. Verminderde groei na LTx wordt vaak toegeschreven aan het gebruik van corticosteroïden. In hoofdstuk 4 onderzochten wij de relatie tussen kinderen met eindstadium leverziekte en LTx aan de ene kant en lengtegroei en eindlengte aan de andere kant. Onze bevindingen tonen aan dat groeivertraging een veelvoorkomend probleem is bij kinderen voor LTx, vooral bij kinderen met een primaire cholestatische leverziekte. Inhaalgroei na LTx is gerelateerd aan groeiachterstand voor LTx en wordt voornamelijk waargenomen in de eerste twee jaar na LTx. Op basis van onze gegevens kunnen we concluderen dat het gebruik van prednisolon na de transplantatie waarschijnlijk niet de enige factor is die verantwoordelijk is voor aanhoudende groeivertraging in pediatrische patiënten na LTx. Onze longitudinale gegevens tonen aan dat na LTx op kinderleeftijd, 50% van de patiënten een eindlengte bereiken van minder dan $-1,3$ SD van hun genetisch potentieel.

Levertransplantatie op de kinderleeftijd is een relatief nieuwe behandelmogelijkheid en momenteel is er relatief weinig informatie beschikbaar over de lange termijn histologische bevindingen en functie van het getransplanteerde orgaan. In hoofdstuk 5 beschrijven we het resultaat van een studie naar de histologische bevindingen van het getransplanteerde orgaan tot tien jaar na LTx. Wij vonden mild tot ernstige fibrose in 70% van de getransplanteerde organen in een cohort van pediatrische patiënten 10 jaar na levertransplantatie. Transplantatie geassocieerde factoren bleken te zijn gerelateerd aan de ontwikkeling van fibrose na LTx. Geïdentificeerde factoren zijn een langdurige koude ischemie tijd, jonge leeftijd op het moment van transplantatie, hoge donor/ontvanger leeftijd ratio en het gebruik van een gedeeltelijk orgaan. De ontwikkeling van fibrose had geen invloed op de functie van de getransplanteerde lever of de overleving van het getransplanteerde orgaan. Het is uiteraard nog onduidelijk wat het natuurlijk beloop van de fibrose na 10 jaar na LTx zal zijn, maar de huidige



bevindingen ondersteunen de waarde van vervolg protocol lever biopten om zo de lange termijn histologie en functie van het getransplanteerde orgaan beter te begrijpen en te kunnen voorspellen.

Onze resultaten verschillen van andere transplantatie centra, die hebben beschreven, dat fibrose in lange termijn lever biopten na levertransplantatie geassocieerd is met chronische afstoting of te lage immuunsuppressie. Momenteel is de standaard immuunsuppressie bij kinderen na levertransplantatie voornamelijk gebaseerd op tacrolimus (TAC), dat een sterkere immuunsuppressieve werking heeft dan CsA. In hoofdstuk 6 beschrijven we de histologie van de getransplanteerde lever bij kinderen die een op TAC gebaseerd immuunsuppressieve behandeling kregen. We vonden dat de incidentie van milde fibrose 1 jaar na levertransplantatie hetzelfde is in een cohort van kinderen die een op TAC gebaseerd immuunsuppressieve medicatie gebruikten als in ons vorige cohort die een op CsA gebaseerd immuunsuppressieve medicatie kregen (ongeveer 30%). We vonden ook een hoge incidentie van histologische hepatitis bij de patiënten die TAC gebruikten. Deze hepatitis was in een meerderheid van patiënten geassocieerd met een actieve virale infectie. Onze huidige bevindingen ondersteunen het idee dat noch te lage noch te hoge immuunsuppressie een belangrijke bijdrage levert aan de hoge prevalentie van fibrose van het getransplanteerde orgaan.

Conclusies en aanbevelingen

De resultaten uit dit proefschrift laten zien dat levertransplantatie op de kinderleeftijd is uitgegroeid tot een geaccepteerde behandelmethode voor kinderen met eindstadium leverziekte. Uit onze bevindingen blijkt dat de individuele uitkomst nog varieert, gedeeltelijk bepaald door patiënt gerelateerde factoren. De grootste uitdaging in de toekomst lijkt te liggen in het ontwikkelen van post-transplantie controle en behandel-schema's waarbij rekening gehouden wordt met individuele variabiliteit. We hebben duidelijk behoefte aan meer studies naar lange termijn transplantaat histologie om de oorzaak van fibrose bij pediatrische patiënten na levertransplantaties te verduidelijken. Er bestaat duidelijk behoefte aan uitbreiding van vervolg studies na levertransplantatie om de lange termijn gevolgen van levertransplantatie op de kinderleeftijd te evalueren, teneinde de gezondheid voor getransplanteerde patiënten op langere termijn verder te verbeteren en meer gedetailleerde prognostische en voorspellende informatie te kunnen geven aan patiënten en hun ouders. ◀