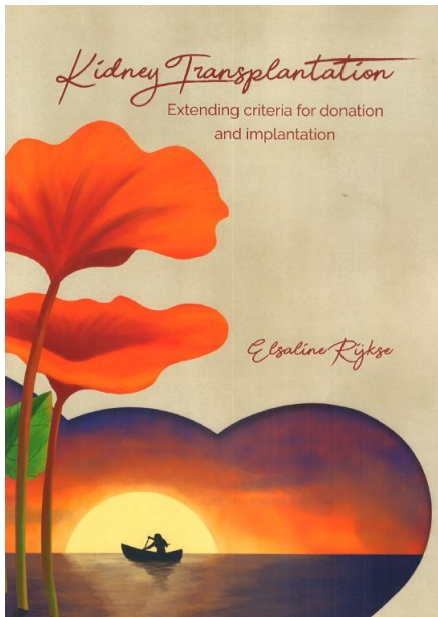




Samenvatting proefschrift A.A. Rijkse

“Kidney transplantation - extending criteria for donation and implantation”

Promotie: 30 maart 2022
Erasmus MC

Promotor:
Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Copromotor:
Dr. R.C. Minnee

Niertransplantatie is de beste behandeling voor eindstadium nierfalen. Vanwege de grote kloof tussen vraag en aanbod van geschikte donornieren is er een toename in acceptatie van donornieren die buiten de standaard criteria voor donatie vallen. Deze donornieren hebben mogelijk ook suboptimale uitkomsten. Als gevolg van veroudering van de patiënten populatie met eindstadium nierfalen is er ook een toename in de prevalentie van niertransplantatie ontvangers die buiten de standaard criteria voor niertransplantatie. Een voorbeeld hiervan zijn patiënten met aorto-iliacale vasculaire ziekte. De reden dat aorto-iliacale vasculaire ziekte als suboptimaal wordt gezien is vanwege technische problemen tijdens de transplantatie en het effect van de ziekte op post-transplantatie uitkomsten. Aangezien ernstige aorto-iliacale vasculaire ziekte wordt beschouwd als een relatieve contra-indicatie voor transplantatie zijn de transplantatieresultaten van deze patiënten niet voldoende bestudeerd. Het algemene doel van dit proefschrift was het beantwoorden van vragen met betrekking tot het uitbreiden van criteria voor donatie of implantatie. **Deel I** richtte zich op het uitbreiden van criteria voor donatie, **Deel II** op het uitbreiden van criteria voor implantatie in het geval van aorto-iliacale calcificatie en **Deel III** op het uitbreiden van criteria voor implantatie in het geval van aorto-iliacale stenose.

Deel I

In **Hoofdstuk 2** beschrijven we de resultaten van onze meta-analyse waarbij de transplantatie uitkomsten van DCD nieren worden vergeleken met nieren gedoneerd na hersendood (DBD). De primaire uitkomstmaat was transplantaatoverleving. We observeerden een significant hoger risico op het uitblijven van nierfunctie, vertraagde transplantaatfunctie, 1-jaars mortaliteit en 1-jaar transplantaatverlies bij ontvangers van een DCD nier. De lange-termijn overleving van het transplantaat en de patiënt waren vergelijkbaar tussen DCD en DBD ontvangers. Vanwege de verhoogde risico's op de korte termijn kunnen DCD nieren als suboptimaal worden beschouwd.



De vervanging van een box met ijs door verschillende dynamische bewaarstrategieën zou de resultaten van suboptimale donornieren kunnen verbeteren. De huidige status van dynamische preservatietechnieken in Nederland is samengevat in een review in **Hoofdstuk 3**. Hypotherme machineperfusie (HMP) is in Nederland geïmplementeerd voor alle overleden donornieren met toevoeging van zuurstof in het geval van een DCD donor ouder dan 50 jaar. Normotherme machineperfusie (NMP) is minder goed bestudeerd maar kan extra voordelen vergeleken met hypotherme preservatietechnieken. De huidige klinische onderzoeken naar NMP zijn echter schaars waardoor de klinische toepassing ervan wordt beperkt.

In **Hoofdstuk 4** worden de resultaten van onze pilotstudie naar NMP beschreven waarin de veiligheid en haalbaarheid van NMP wordt onderzocht. Patiënten die een donornier kregen binnen het Eurotransplant Senior Program kwamen in aanmerking voor deelname aan de studie. Transplantaatuitkomsten werden geanalyseerd als secundaire uitkomstmaat en vergeleken met een historisch controle cohort en de contralaterale nieren. Elf patiënten werden geïnccludeerd en kregen een donornier die 120 minuten NMP onderging. Hun transplantatie uitkomsten werden vergeleken met 53 controle patiënten. Er werden geen bijwerkingen waargenomen, vooral geen niet functionerende nieren of arteriële trombose van het transplantaat. De proportie patiënten met onmiddellijke transplantaat functie was 64% in de NMP-groep en 40% in het controle cohort, hetgeen statistisch niet significant was. Andere transplantatuitkomsten waren ook vergelijkbaar met het controle cohort. Om te beoordelen of er een significant verschil zou worden waargenomen in een grotere studie, startten we de APOLLO-studie: een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie. Het onderzoeksprotocol wordt beschreven in **Hoofdstuk 5**. Patiënten die een suboptimale donornier krijgen worden gerandomiseerd naar 120 minuten toegevoegde NMP of alleen HMP. De primaire uitkomst is onmiddellijke functie. Deze studie kan helpen bij het beantwoorden van de vraag of NMP transplantatie uitkomsten op de korte termijn kan verbeteren in vergelijking met HMP alleen. Bovendien kunnen monsters afgenomen tijdens de perfusie en perfusiekenmerken helpen bij het bepalen van criteria voor het beoordelen van donornier kwaliteit tijdens NMP.

Deel II

In **Hoofdstuk 6** hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd om de overlevingsresultaten van suboptimale kandidaten voor niertransplantatie met aorto-iliacale calcificatie (AIC) te evalueren. De primaire uitkomstmaat was mortaliteit en transplantaatverlies. Eenentwintig observationele studies werden geïdentificeerd waarvan er 8 werden opgenomen in een meta-analyse. De aanwezigheid van AIC was geassocieerd met een verhoogd sterfterisico op zowel de korte als lange termijn. AIC was ook geassocieerd met 1-jaar transplantaatverlies. Er werden geen verschillen waargenomen voor transplantaatverlies waarbij is gecensureerd voor overlijden van de patiënt en vertraagde transplantaatfunctie.

Om te beoordelen of ipsilaterale AIC de transplantaatfunctie beïnvloedt hebben we een prospectieve cohortstudie uitgevoerd waarbij patiënten een CT-scan ondergingen tijdens de opname voor transplantatie (**Hoofdstuk 7**). Kwantificering van AIC werd uit-



gevoerd met radiologische software. De associatie met de nierfunctie na transplantatie, uitgedrukt als geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), werd beoordeeld met een model wat om kan gaan met meerdere metingen per patiënt die zijn gemeten over de tijd. In totaal werden 142 patiënten geïnccludeerd met een mediaan van 31 eGFR metingen over de tijd per patiënt. Er was geen directe associatie tussen ipsilaterale AIC en eGFR. Er werd echter een significante interactie waargenomen tussen tijd en ipsilaterale AIC score, wat aangeeft dat patiënten met een hogere AIC score in de loop van de tijd een lager eGFR traject hadden. Dit geeft aan dat preventie van AIC voorafgaand aan transplantatie belangrijk is om de nierfunctie na de transplantatie te optimaliseren.

In **Hoofdstuk 8** beschrijven we de resultaten van een internationaal onderzoek onder transplantatiechirurgen met betrekking tot de behandeling, screening en acceptatie van patiënten met aorto-iliacale vasculaire ziekte voor transplantatie. De meeste transplantatiechirurgen gaven aan dat technische problemen tijdens de transplantatieprocedure de belangrijkste zorg waren bij de beslissing om deze patiënten al dan niet voor transplantatie te accepteren. Ervaring met pre- of peri-transplantatie vasculaire interventies om transplantatie mogelijk te maken was beperkt, aangezien de meeste respondenten (71.4%) in transplantatiecentra werkten waar minder dan 10 van deze procedures per jaar werden uitgevoerd. Respondenten van centra met expertise in pre-transplantatie vasculaire interventies accepteerden patiënten met aorto-iliacale vaatziekte vaker voor transplantatie. Het gebrek aan uniformiteit met betrekking tot screening, behandeling en acceptatie van patiënten met aorto-iliacale vaatziekte voor transplantatie zou kunnen leiden tot ongelijke toegang tot transplantatie.

Deel III

Identificatie van een hemodynamisch significante aorto-iliacale stenose voorafgaand aan transplantatie is van het allergrootste belang omdat het direct van invloed is op beslissingen voor transplantatie. De gouden standaard om een hemodynamisch significante aorto-iliacale stenose te identificeren is beeldvorming met contrast. Het nadeel hiervan is dat dit nefrotoxisch kan zijn. Om de clinicus te helpen beslissen welke patiënten gescreend moeten worden, hebben we een model ontwikkeld om te kans op aorto-iliacale stenose te voorspellen (**Hoofdstuk 9**). Het model bevatte leeftijd, rookgewoonte, perifeer vaatlijden, coronair aandoeningen, een eerdere transplantatie, claudicatio intermittens en de aanwezigheid van een arteriële soufflé over de arteria femoralis als variabelen. Het model kon goed onderscheid maken tussen patiënten met en zonder aorto-iliacale stenose. Een kans op aorto-iliacale stenose van 21.4% werd beschouwd als de beste afkapwaarde om aanvullende beeldvorming te doen.

Naast de impact op beslissingen voorafgaand aan de transplantatie kan de aanwezigheid van een hemodynamisch significante aorto-iliacale stenose ook de resultaten na de transplantatie beïnvloeden. Daarom werden in **Hoofdstuk 10** de overlevingsresultaten van 373 patiënten met aorto-iliacale stenose onderzocht in een retrospectieve cohortstudie. De ernst van het aorto-iliacale stenotische traject werd geclassificeerd met behulp van de Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) II-classificatie die, op het gebied van vaatchirurgie, de behandelingsstrategie bepaalt op



basis van de ernst van het stenosetraject. Patiënten met een milde aorto-iliacale stenose, geclassificeerd als TASC II A of B stenose, hadden een vergelijkbare overleving als patiënten zonder een hemodynamisch aorto-iliacale significante stenose. Het hebben van een aorto-iliacale stenose graad TASC II C/D was een onafhankelijke risicofactor voor mortaliteit en transplantaatverlies, maar niet voor transplantaatverlies wat was gecensureerd voor patiënt overlijden.

In **Hoofdstuk 11** hebben we cardiovasculaire ziekte na niertransplantatie onderzocht bij patiënten met aorto-iliacale stenose. Cardiovasculaire ziekte werd gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van ischemische hartziekte, cerebrovasculaire ziekte en perifeer vaatlijden. We vonden dat de aanwezigheid van een TASC II C/D aorto-iliacale stenose een onafhankelijke risicofactor was voor cardiovasculaire ziekte na niertransplantatie. Er werd geen onafhankelijke associatie waargenomen tussen TASC II A/B aorto-iliacale stenose en cardiovasculaire ziekte. We kunnen hieruit concluderen dat patiënten met TASC II C/D aorto-iliacale stenose zorgvuldige cardiologische monitoring nodig hebben vanwege het verhoogde risico op een cardiovasculaire ziekte en mortaliteit.