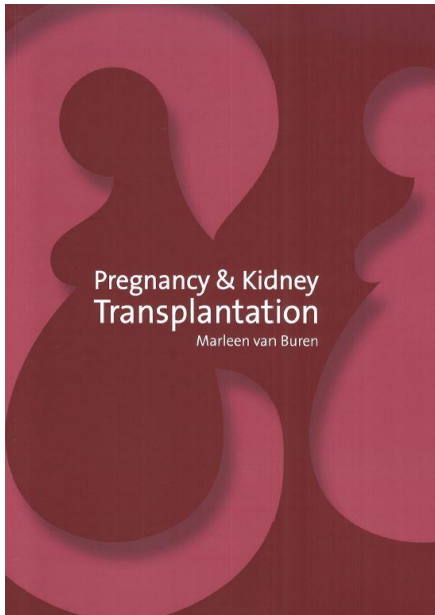




Samenvatting proefschrift M.C. van Buren

“Pregnancy and kidney transplantation”

**Promotie: 20 september 2022
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. R. Zietse

Copromotores:
Dr. J. van de Wetering
Dr. A.T. Lely

Het doel van het promotieonderzoek is om beter inzicht te krijgen in de huidige uitkomsten in Nederland voor moeder, kind & niertransplantatie. Zodat we de vragen rondom zwangerschap na niertransplantatie en nierdonatie kunnen beantwoorden. Huidige data komen nu vooral van kleinere retrospectieve studies, of van databases bestaande uit zelf gerapporteerde data door patiënten wat de uitkomsten minder betrouwbaar maakt. Voor dit doel is het PARTOUT netwerk opgericht (Pregnancy After Renal Transplantation OUTcomes) om data te verzamelen van alle zwangerschappen na niertransplantatie in Nederland.

In Deel 1 van het proefschrift beschrijven we het effect van zwangerschap op nierfunctie en het effect van niertransplantatie op zwangerschap. Allereerst is een meta-analyse verricht naar uitkomsten van studies die rapporteerden over transplantaatoverleving en invloed van zwangerschap op nierfunctie. De samengevoegde incidentie van transplantaatverlies van 38 studies was 9.4% binnen 2 jaar na bevalling, 9.2% binnen 2-5 jaar, 22.3 tussen 5-10 jaar na bevalling en 38.5% > 10 jaar na bevalling. In 10 studies werd een controlegroep gebruikt waarbij geen verschil werd gezien in transplantaatverlies. 18 studies rapporteerden over het effect van zwangerschap op nierfunctie (serum kreatinine). Uit de analyse blijkt dat de nierfunctie binnen twee jaar na bevalling lager is (0.18 mg/dL, 95% Confidence Interval (CI) [0.05-0.32], $p = 0.01$) dan voor de zwangerschap. In perioden langer na de bevalling was het verschil met de nierfunctie voor de zwangerschap niet significant verschillend meer[1].

Vervolgens beschrijven we het effect van zwangerschap op nierfunctie na niertransplantatie in de PARTOUT dataset. Het verloop van eGFR voor en na zwangerschap werd geanalyseerd door middel van multilevel analyse gecorrigeerd voor meerdere metingen per vrouw en voor tijd na niertransplantatie. We includeerden 3194 eGFR metingen voor en na zwangerschap in 109 (55%) vrouwen met 1, 78 (40%) met 2, en 10 (5%) vrouwen met 3 zwangerschappen na niertransplantatie. De gecorrigeerde



gemiddelde eGFR voor zwangerschap was 59 ml/min/1.73m² (SEM (Standard Error of the Mean) 1.72; 95% confidence interval (CI), 56-63), na de eerste zwangerschap 56 ml/min/1.73m² (SEM 1.70; 95% CI, 53-60), na tweede zwangerschap 56 ml/min/1.73m² en na de derde zwangerschap 55 ml/min/1.73m². In het geheel genomen is de eGFR achteruitgang na eerste, tweede en derde zwangerschap niet slechter dan voor de zwangerschap (p=0.28). [2]

Voor de analyse van de uitkomsten van zwangerschappen zijn beschreven per zwangerschap per nierfunctie categorie. 288 eenling zwangerschappen van 192 vrouwen werden geïncludeerd. In totaal werden 93% van de kinderen levend geboren, met een gemiddelde zwangerschapsduur van 35.6 weken, en een gemiddeld geboortegewicht van 2383 gram. Onafhankelijke risicofactoren voor slechte zwangerschapsuitkomsten waren slechtere nierfunctie voor de zwangerschap, procentuele daling van serum creatinine en van de mean arterial pressure; odds ratio's 1.01 (95% CI 1.00-1.02), 0.95 (0.91-0.98) en 0.94 (0.90 tot 0.98). Slechte zwangerschapsuitkomsten waren ook een significante risico factor voor transplantaatverlies (HR 2.55, 1.09 tot 5.96).

Essentiële zaken voor pre-zwangerschapsbegeleiding zijn beschreven in **Deel 2** van het proefschrift. We analyseerden de niertransplantatie overleving en de patiënten overleving na zwangerschap in het Erasmus MC. Tijdens de follow-up overleden 5 (12%) van de vrouwen 1 tot 20 jaar na de bevalling (mediaan 6 jaar). De tienjarige transplantaatoverleving was 40%. Hoewel de overleving van patiënt en transplantaat na niertransplantatie in deze subgroep langer was dan in onze algemene niertransplantatie populatie, zag bijna een op de acht van deze vrouwen (12%) hun kind niet volwassen worden. Tevens zijn meer 40% van deze moeders weer aan de dialyse of hebben ze een nieuwe niertransplantatie nodig voordat hun kind naar de basisschool kan [3].

Om motieven voor en tegen zwangerschap te onderzoeken, samen met psychosociale en medische factoren die een rol spelen bij de besluitvorming, hebben we een mixed-method studie uitgevoerd. We voerden diepte-interviews uit bij niertransplantatie patiënten die zwanger waren na niertransplantatie (P-groep) en niertransplantatie patiënten die niet zwanger waren na KT (NP-groep). Het advies van nefrologen in beide groepen een cruciale rol, maar verschilden ze in hun houding ten opzichte van zwangerschap na niertransplantatie. In beide groepen ervaren niertransplantatie patiënten een hoge drempel om hun zwangerschapswens met hun nefroloog te bespreken. In de P-groep waren een verlangen naar autonomie en positieve rolmodellen beslissende factoren om aan hun zwangerschapswens te voldoen. In de NP-groep waren ziektelast en risicoperceptie doorslaggevende factoren om de zwangerschap niet door te laten gaan [4].

Aangezien er weinig bekend is over hoe counselingsgesprekken gevoerd worden door nefrologen en gynaecologen voerden we een cross-sectioneel web-based onderzoek uit, bestaande uit vijf klinische vignetten en algemene vragen over zwangerschaps counseling bij niertransplantatie patiënten. Per vignet is gekeken naar positieve versus



negatieve houdingen ten opzichte van zwangerschap en naar schatting van uitkomsten. In totaal deden 52 (68%) nefrologen en 25 (32%) gynaecologen mee, waarvan 43 (56%) werkzaam in een academisch ziekenhuis. Een derde had geen ervaring op dit gebied. 63% van de deelnemers voelde een grote verantwoordelijkheid voor de beslissing om zwanger te worden na niertransplantatie. Allen gaven een positief zwangerschapsadvies in het vignet met ideale omstandigheden na niertransplantatie (V1), versus 83% in V2 (proteïnurie), 81% in V3 (hypertensie), 71% in V4 (gecombineerde risicofactoren). Slechts 2% van de deelnemers was positief in V5 (slechtste scenario vignet). In vergelijking met de PARTOUT dataset werd de kans op pre-eclampsie in V1 met 89% onderschat. Het risico op transplantaatverlies werd overschat met 74% in V4 en 63% in V5.

In het laatste deel van het proefschrift beschrijven we de uitkomsten van zwangerschap na levende nierdonatie (LKD). Een retrospectieve multicenter studie werd uitgevoerd in de twee grootste LKD centra in Nederland. Tijdens (twee)jaarlijkse bezoeken werden eGFR, bloeddruk, proteïnurie en cardiovasculaire events gemeten. Zwangerschappen werden geregistreerd door middel van interviews. Langetermijn uitkomsten na LKD en eGFR-verloop van vrouwen met zwangerschappen na LKD werden vergeleken met vrouwen die zwanger waren vóór LKD of nooit zwanger waren geweest. Zwangerschapsuitkomsten na LKD werden vergeleken met zwangerschapsuitkomsten vóór LKD door middel van multilevel analyse gecorrigeerd voor baselineverschillen. In totaal werden 234 vrouwen geïnccludeerd; 43 nullipara, 142 vrouwen met 311 zwangerschappen voor LKD, 26 vrouwen met 40 zwangerschappen na LKD en 18 vrouwen met 52 zwangerschappen voor en na LKD. Er werd geen verschil gezien in eGFR voor en na de zwangerschap na LKD ($p = 0.22$). eGFR, BP, proteïnurie en cardiovasculaire events na LKD waren niet significant verschillend bij vrouwen met zwangerschappen na LKD in vergelijking met vrouwen die zwanger waren vóór LKD of nullipara. Hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap kwamen vaker voor bij zwangerschappen na LKD versus zwangerschappen vóór LKD (OR 4,19, 95% BI 1,70 – 10,35, $p = 0,002$). Zwangerschap na LKD was niet geassocieerd met nadelige foetale uitkomsten.

1. van Buren MC, Schellekens A, Groenhof TKJ, et al. Long-term Graft Survival and Graft Function Following Pregnancy in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2020; **104**: 1675-85.
2. van Buren MC, Gosselink M, Groen H, et al. Effect of Pregnancy on EGFR After Kidney Transplantation: a National Cohort Study. *Transplantation*. 2021.
3. van Buren M, Lely T, van de Wetering J. Essential Issues for Pregnancy Counseling in Renal Transplant Women. *Transplantation*. 2018; **102**: e254.
4. van Buren MC, Beck DK, Lely AT, van de Wetering J, Massey EK. EXPLoring attitudes and factors influencing reproductive Choices in kidney Transplant patients (The EXPECT-study). *Clin Transplant*. 2021: e14473.