



## Samenvatting proefschrift J. van der Weijden

“Assessment of kidney health: implications for living kidney donors and beyond”

**Promotie: 11 oktober 2023**  
**Rijksuniversiteit Groningen**

**Promotor:**  
Prof. dr. S.P. Berger

**Copromotores:**  
Prof. dr. M.H. de Borst  
Dr. M. van Londen  
Dr. I.M. Nolte

Levende nierdonoren worden uitgebreid geëvalueerd op gezondheid voordat zij een nier mogen afstaan. Één van de belangrijkste onderdelen van deze evaluatie betreft het inschatten of de nieren van de donor voldoende functioneren om in goede gezondheid met één nier verder te leven. De best beschikbare maat voor nierfunctie is de glomerulaire filtratie snelheid (“glomerular filtration rate”, GFR): een maat die uitdrukt hoeveel vocht door de nier gefiltreerd wordt per tijdseenheid, meestal gecorrigeerd voor lichaamsoppervlakte (mL/min/1.73m<sup>2</sup>). De GFR kan op verschillende manieren bepaald worden. De gemeten GFR (“measured GFR”, mGFR) wordt gezien als de gouden standaard. Een nadeel van deze methode is dat het veel tijd kost en duur is en daarom niet geschikt om op grote schaal in de kliniek toe te passen. De GFR kan ook geschat worden (“estimated GFR”, eGFR) op basis van concentraties van lichaamseigen stoffen in het bloed, zoals plasma creatinine of cystatine C. Dit zijn beide stoffen die op een constante snelheid door het lichaam worden geproduceerd en in principe alleen door de nieren worden uitgescheiden. Omdat ze op constante snelheid worden geproduceerd worden de concentraties in het bloed voornamelijk beïnvloed door veranderingen in de nierfunctie. Er zijn verschillende vergelijkingen beschikbaar om de GFR schatten op basis van creatinine en/of cystatine C. De CKD-EPI vergelijking is de meest gebruikte variant en kent vijf versies gebaseerd op creatinine en/of cystatine C die over de jaren heen ontwikkeld zijn. Het probleem van deze vergelijkingen is echter dat ze ontwikkeld zijn in andere populaties (met een lagere GFR) en daardoor de nierfunctie in nierdonoren vaak onderschatten.

In **Deel A** van dit proefschrift hebben wij nieuwe en bestaande methoden om nierfunctie in potentiële levende nierdonoren te bepalen onderzocht. Op basis hiervan hebben wij een voorstel gedaan voor een strategie om nierfunctie te bepalen tijdens de evaluatie van potentiële nierdonoren. Als eerste hebben wij in **Hoofdstuk 2** gevonden dat het routinematig toepassen van de mGFR in potentiële donoren



waarschijnlijk geen voordelen oplevert, zeker niet in relatie tot de financiële en praktische nadelen van deze methode. De eGFR zal dus volstaan in de meeste potentiële donoren. Vervolgens hebben wij in **Hoofdstuk 3** gekeken welke van de CKD-EPI vergelijkingen het meest nauwkeurig de GFR schat in potentiële donoren. Hoewel de creatinine-gebaseerde CKD-EPI op dit moment het meest gebruikt wordt voor donor evaluatie, werd in **Hoofdstuk 3** duidelijk dat de CKD-EPI vergelijkingen die zowel op creatinine als cystatine C zijn gebaseerd het meest nauwkeurig zijn voor het schatten van de pre-donatie GFR. In **Hoofdstuk 4** hebben wij onderzocht of het voordelig zou kunnen zijn om een specifieke donor vergelijking te ontwikkelen voor het schatten van de nierfunctie. Omdat het grootste doel van de nierfunctiebepaling voor donatie is om in te schatten of de donor voldoende nierfunctie overhoudt na de donatie, hebben wij een formule ontwikkeld die op basis van pre-donatie plasma creatinine, leeftijd en geslacht de post-donatie GFR voorspelt. Deze formule zou als ondersteunend middel gebruikt kunnen worden tijdens de evaluatie van levende donoren. De arts heeft op deze manier meer informatie over de voorspelde restnierfunctie, en de donor kan beter geïnformeerd worden over de voorspelde nierfunctie na donatie. Op basis van **Hoofdstuk 2, 3 en 4** zouden wij dan ook adviseren om de nierfunctie in potentiële donoren te schatten op basis van de CKD-EPI vergelijking die zowel creatinine als cystatine C bevat. Daarnaast kan voor het voorspellen van de post-donatie GFR onze formule uit **Hoofdstuk 4** gebruikt worden. Wanneer twijfel bestaat over of de pre-donatie of voorspelde post-donatie GFR voldoende is, adviseren wij om te verwijzen naar een centrum waar de mGFR methode beschikbaar is.

Naast het bepalen van de GFR zijn er meer manieren om een indruk te krijgen van de gezondheid en/of het functioneren van de nier. Dit wordt onder andere gedaan door de urine te screenen op aanwezigheid van rode bloedcellen (hematurie). Internationaal richtlijnen adviseren om een nierbiopt te doen als er om onverklaarbare reden hematurie wordt gevonden bij potentiële donoren. In **Hoofdstuk 5** hadden wij als doel om de consequenties van het niet doen van deze biopten in donoren met microscopische hematurie te evalueren. Hierbij zagen wij dat donoren met microscopische hematurie voor donatie geen slechter beloop van nierfunctie na donatie hebben dan donoren zonder hematurie. Ook hadden zij geen hogere bloeddruk en ontwikkelden ze niet sneller proteïnurie.

Het is bekend dat de nier beschikt over compensatiemechanismen waardoor in het geval van schade of verlies van nierweefsel, de filtratiesnelheid in het resterende nierweefsel omhooggaat, wat ervoor zorgt dat de totale GFR constant blijft. Hierdoor is de GFR niet altijd een perfecte reflectie van het de hoeveelheid functionerend nierweefsel, en blijft subtiele schade vaak onopgemerkt. In **Deel B** van dit proefschrift hebben wij daarom onderzocht of veranderingen in nierstructuur op microniveau aanvullende prognostische informatie zou kunnen geven voor post-donatie uitkomsten in **Hoofdstuk 6 en 7**. Hierbij hebben wij, naast de grootte van de nierfilters, ook gekeken naar de dichtheid van peritubulaire capillairen (haarvaatjes) als mogelijke maat voor subtiele nierschade. Het is bekend dat verlies van peritubulaire capillairen een belangrijke rol speelt in de progressie van chronische nierziekten. Echter vonden



wij geen relatie tussen peritubulaire capillaire densiteit en klinische karakteristieken of nierfunctie. Daarom hebben wij geconcludeerd dat deze marker voor nu waarschijnlijk geen additionele prognostische waarde lijkt te hebben in nierdonoren, maar om dit beter te begrijpen zijn meer studies in grotere groepen nodig.

De capaciteit van de nier om te compenseren voor het verlies van nefronen komt ook na de donatie tot uiting. Ondanks dat 50% van de niermassa wordt verwijderd (één nier), houdt een donor ongeveer 65-75% van de nierfunctie over na donatie. In **Hoofdstuk 8** hebben we gevonden dat meer compensatoire toename in GFR na donatie (gedefinieerd als de toename van GFR boven 50% van de pre-donatie GFR) een onafhankelijke voorspeller is voor een betere GFR vijf en tien jaar na donatie. Ook vonden wij geen associatie tussen de compensatoire toename in GFR en het ontstaan van proteïnurie (eiwit verlies in de urine). Onze hypothese is daarom dat een sterkere toename in GFR na donatie mogelijk een uiting is van veerkrachtigheid, mogelijk gedreven door de reservecapaciteit van de nier. Omdat nierdonoren een zeer gezonde populatie zijn waarbij het risico op slechte uitkomsten laag is, wilden wij dit ook onderzoeken in een minder gezonde populatie. Daarom hebben wij voor **Hoofdstuk 9** samengewerkt met het Karolinska Instituut in Stockholm. Het Karolinska Instituut beschikt over een database (Serum CREATinine Measurement (SCREAM) project) die alle labwaarden, diagnosecodes en voorgeschreven medicatie bevat van mensen in de regio van Stockholm. Uit deze database hebben wij patiënten geselecteerd die een nefrectomie hebben ondergaan voor een andere reden dan nierdonatie (voornamelijk vanwege nierkanker). Deze mensen hebben meer risicofactoren voor nierschade (bijvoorbeeld diabetes, hypertensie of gebruik van nefrotoxische medicatie), waardoor hun reservecapaciteit mogelijk verminderd is. Ook in deze populatie hebben wij gevonden dat meer compensatoire toename in GFR op de korte termijn na de nefrectomie een onafhankelijke voorspeller was voor een beter beloop van GFR op de lange termijn.

Concluderend is in dit proefschrift het bepalen van de gezondheid van de nier in levende nierdonoren onderzocht in die tijdsperken rondom levende nierdonatie: voor de donatie (**Deel A**), tijdens de transplantatie (**Deel B**) en na de donatie (**Deel C**). Er is een voorstel gedaan voor een strategie om de nierfunctie voor donatie te bepalen in **Deel A**. De in **Deel B** onderzochte peritubulaire capillaire densiteit lijkt voor nu geen additionele prognostische waarde te hebben voor levende donoren. Tot slot hebben wij op basis van de resultaten in **Deel C** een hypothese gegenereerd over dat post-donatie compensatie van GFR mogelijk gedreven wordt door de reservecapaciteit van de nier. Hierbij hebben wij suggesties gedaan voor toekomstig onderzoek dat zich moet richten op het meten van de reservecapaciteit. Niet alleen voor het selecteren van nierdonoren zal het nuttig zijn om de reservecapaciteit van de nieren te kunnen bepalen, maar ook in chronische- en acute nierziekte zou het relevant kunnen zijn om te weten hoeveel reservecapaciteit een nier heeft of heeft ingeleverd.