

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:
Mw. Dr. D. M. F. M. van der Heijde, Afd. Reumatologie,
St. Radboudziekenhuis, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Niertransplantatie

1 Inleiding

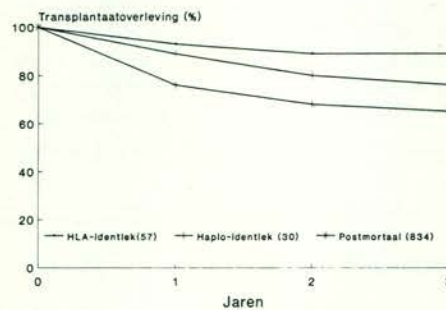
Tegenwoordig kunnen patiënten met een eindstadium van hun nierziekte op drie verschillende manieren worden behandeld, te weten met hemodialyse, met CAPD (continue ambulante peritoneaal dialyse) of met een niertransplantatie. Er zijn veel rapporten verschenen waarin wordt gesuggereerd dat de overleving aanzienlijk beter zou zijn bij patiënten met een niertransplantatie, maar dit is waarschijnlijk een vertekend beeld, berustend op selectieprocedures; immers jongere en 'gezondere' patiënten worden geselecteerd voor een niertransplantatie. In onderzoeken, waarin rekening wordt gehouden met belangrijke variabelen zoals leeftijd en aanwezigheid van cardiovasculaire problemen zijn de verschillen in patiëntoverleving bij de diverse behandelingsmogelijkheden niet zo groot. Daarentegen zijn er wel een groot aantal eensluitende berichten verschenen dat patiënten met een niertransplantatie een veel betere kwaliteit van leven hebben. Dit hangt ongetwijfeld samen met het feit dat na een niertransplantatie een veel hogere klaring van afvalstoffen wordt bereikt dan met andere nierfunctie vervangende behandelingen. De meeste niertransplantatiepatiënten hebben dan ook geen beperkingen voor wat betreft hun dieet of vochtinname.

Er zijn ook economische redenen waarom we blij mogen zijn met de mogelijkheid van niertransplantaties. De incidentie van uremie wordt meestal opgegeven als 40 gevallen per miljoen inwoners per jaar en wanneer deze groep patiënten met hemodialyse of CAPD behandeld zou blijven, zouden al snel een groot deel van de medische fondsen uitgeput raken. Transplantatie is, zeker op de lange duur, vele malen goedkoper dan andere nierfunctie vervangende behandelingen en er zijn nu al West-Europese landen, die wegens schaarste aan middelen een strikt toelatingsbeleid moeten voeren betreffende het starten met nierfunctie vervangende behandeling. Verkleining van de groep patiënten met uremie door succesvolle transplantatie is onmiskenbaar de beste oplossing van het probleem.

Het huidige belang van niertransplantaties wordt ook nog eens onderstreept door de aantallen: in het Eurotransplantgebied (dat is Duitsland, België, Oostenrijk en Nederland) worden per jaar ongeveer 3000 niertransplantaties verricht.

2 Voorbereiding voor een niertransplantatie

Het routine-onderzoek bij een patiënt die in aanmerking wil komen voor een niertransplantatie, is deels gericht op de algemene conditie met als centrale vraag of de patiënt de operatie kan doorstaan, terwijl het onderzoek zich voor een deel ook richt op het opsporen van infectiehaarden. Vooral bij oudere patiënten en bij patiënten met complicerende aandoeningen



Afb. 1. Actuariële overleving van de transplantaatnieren bij patiënten die in Nijmegen in de periode 1982-1991 een niertransplantatie ondergingen. De getallen tussen haakjes zijn de aantallen patiënten.

dienen de voor- en nadelen van een niertransplantatie zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen. Speciale aandacht wordt besteed aan de cardiovasculaire status van de patiënt, omdat deze grotendeels de operabiliteit van de patiënt bepaalt, maar ook omdat de bloedvatvoorziening naar het been van essentieel belang is voor de anastomose met de transplantaatnieren.

De belangrijkste bron voor chronische of recidiverende infecties bij kandidaten voor een niertransplantatie wordt gevormd door de urinewegen. Normaal gesproken worden in de voorbereiding voor een niertransplantatie de eigen nieren niet verwijderd, maar bij hardnekkige urineweginfecties moeten de eigen nieren vóór de toekomstige transplantatie worden verwijderd. Verder dient voorafgaande aan een transplantatie het gebit in gesaneerde staat te verkeren. Routinematig röntgenologisch onderzoek van het gebit wordt in de meeste centra echter niet gepromoveerd.

3 Operatieve techniek

De donornier wordt gepreserveerd met speciale vloeistof en bewaard bij 0°C in een doos met smeltend ijs. De maximale bewaartijd is 48 uur, maar er wordt altijd naar gestreefd de donornier zo snel mogelijk te transplanteren. Deze 48 uur geeft echter

wel de gelegenheid om een optimale donor-ontvanger combinatie te zoeken.

De transplantaatnieren worden geplaatst in de linker of rechter fossa iliaca. Deze plaats is gemakkelijk te bereiken, waardoor de operatie eenvoudiger wordt en het transplantaat toegankelijk is voor het nemen van biopsieën in een later stadium. In eerste instantie worden vaatanastomoses gemaakt met de vena en arteria iliaca externa. Vervolgens wordt de ureter van het transplantaat gehecht in de blaas van de ontvanger. De totale operatieduur is 2 à 3 uur.

4 Immunologie en organisatie van een niertransplantatie

Het grote probleem bij transplantaties is de afstoting van het getransplanteerde orgaan. Verlies van het transplantaat ten gevolge van operatieve problemen (zoals trombose of ernstige nabloeding) komt slechts in een paar procent van de gevallen voor. Verreweg het grootste deel van de transplantaatverliezen is een gevolg van niet te behandelen afstotingsreacties.

De afstotingsreactie begint met de herkenning van vreemde antigenen op het transplantaat door het lymfoïde systeem van de ontvanger (*herkenningsfase*). Dit leidt tot activering van lymfoïde cellen resulterend in produkten die het transplantaat beschadigen (*effectorfase*). De moleculen die bij de afstoting de hoofdrol spelen, zijn de histocompatibiliteit-antigenen welke samen het zogenaamde HLA-systeem vormen. Deze antigenen komen voor op het oppervlak van vrijwel alle lichaamscellen en zij worden in eerste instantie herkend als vreemd en in tweede instantie vormen zij de doelwit-antigenen in de effectorfase. Het HLA-systeem wordt gekenmerkt door een sterk polymorfisme, zodat de kans dat twee willekeurige individuen overeenkomsten hebben in HLA-antigenen erg klein is.

Hoewel nog lang niet alles over het ontstaan van een afstotingsreactie bekend is, lijkt de mate van verschil in HLA-antigenen van donor en ontvanger een belangrijke rol te spelen. Dit blijkt het duidelijkst uit het feit dat een niertransplantatie met een nier van een HLA-identieke familiedonor slechts bij hoge uitzondering mislukt door een niet te beheersen afstotingsreactie. Bij de postmortale niertransplantaties proberen we van dit gegeven gebruik te maken door middel van uitwisselingsorganisaties. In die uitwisselingsorganisaties (Eurotransplant is daar een voorbeeld van) zijn de HLA-gegevens van alle potentiële ontvangers uit een bepaald gebied opgeslagen en indien er een postmortale donor gemeld

wordt, wordt aan de hand van de gegevens van potentiële ontvangers gezocht naar de best mogelijke 'match' tussen HLA-antigenen van de donor en ontvanger. Bij het zoeken naar een goede donor-ontvanger combinatie wordt tevens rekening gehouden met de bloedgroepantigenen van het ABO-systeem. Dit zijn sterke transplantatie-antigenen en de nierdonor moet ABO-compatibel zijn met de ontvanger. De rhesusfactor doet bij de transplantatie niet ter zake.

Ongeveer 10% van de uitgevoerde niertransplantaties in Nederland zijn familietransplantaties; meestal transplantaties tussen broers en zusters of van ouder naar kind. Postmortale donoren komen vooral uit de groep patiënten met een schedelherstrauma of een hersenbloeding. Door een tekort aan donoren is de wachttijd voor niertransplantatie momenteel ongeveer drie jaar.

5 Immunosuppressieve middelen

Door donor en ontvanger zo goed mogelijk te laten overeenstemmen in HLA-antigenen wordt de transplantatoeverleving weliswaar gunstig beïnvloed, maar door het polymorfisme van het HLA-systeem wordt het ideaal van een volledige overeenstemming alleen bereikt bij transplantaties tussen identieke tweelingen. Bij alle andere transplantaties maakt de continue blootstelling van het transplantaat aan het immuunsysteem van de ontvanger levenslange behandeling met immunosuppressieve middelen onvermijdelijk. Het liefst zou men de immuunrespons tegen het transplantaat selectief willen onderdrukken en de afweer tegen andere antigenen, zoals micro-organismen, intact laten. Deze zogenaamde specifieke immunosuppressie is in bepaalde diermodellen verwezenlijkt, maar toepassing bij de mens is tot dusver zonder succes gebleven. Daardoor blijven we in de klinische transplantatie voorlopig aangewezen op niet-specifieke immunosuppressieve middelen.

We kunnen de immunosuppressieve middelen bij een niertransplantatie verdelen in basis-immunosuppressieve middelen en anti-afstotingsmiddelen. Basis-immunosuppressie wordt gegeven vanaf de transplantatie en hiermee wordt getracht het optreden van een afstoting te voorkomen. Het voornaamste medicijn uit deze groep is cyclosporine (Sandimmune®). Cyclosporine is een peptide, dat ontdekt is in 1976 als produkt van een grondschimmel. Het middel veroorzaakt een sterke remming van de interleukine-2 (IL-2)-productie door geactiveerde T-lymfocyten. IL-2 is van belang voor de verdere uitrijping van T-lymfocyten tot effectorcellen. Cyclosporine wordt meestal in combinatie met lage doses prednison gebruikt, maar ook monotherapie

wordt soms toegepast. Door de introductie van cyclosporine in de transplantatiegeneeskunde is de transplantatoeverleving sterk verbeterd. Cyclosporine heeft echter als hinderlijke bijwerking een nierbeschadigend effect, hetgeen bij een aantal patiënten een reden is om cyclosporine te vervangen door azathioprine (Imuran®).

Azathioprine is een antimetabool, die zijn werking via een competitief antagonisme met de purine-basen adenine en guanine ontplooit. Het middel is vanaf het begin van de niertransplantaties (jaren zestig) gebruikt als basis-immunosuppressivum, maar het is duidelijk minder immunosuppressief dan cyclosporine. De voornaamste bijwerking van azathioprine is het optreden van leuko- en trombopenie, maar het is niet nierbeschadigend. De patiënten die vóór 1982 zijn getransplanteerd, hebben in het algemeen nog azathioprine en prednison als basis-immunosuppressie.

Indien de basis-immunosuppressie niet voldoende is gebleken en er toch een afstoting dreigt op te treden, dan moeten andere, nog sterker immunosuppressieve behandelingen gegeven worden om het transplantaat te behouden. De klassieke behandeling bestaat uit het verhogen van de orale dosering prednison tot 200 mg per dag (onderhoudsdosering is meestal 10 mg per dag) gevolgd door een geleidelijke terugkeer tot de onderhoudsbehandeling in enkele maanden. Een tweede veel gebruikte behandeling is de intraveneuze infusie van hoge doses methylprednisolon gedurende drie dagen. Deze twee mogelijkheden om een dreigende afstoting te behandelen zijn niet erg specifiek en helaas ook niet altijd even effectief.

Het rechtstreeks elimineren van de voor een afstoting verantwoordelijke lymfocyten lijkt een meer aantrekkelijke behandeling. Dit is mogelijk met de zogenaamde T-cel-antistoffen. Dit zijn zeer krachtige immunosuppressiva, die slechts kort gebruikt kunnen worden. We onderscheiden polyclonale en monoclonale antistoffen. Polyclonale antistoffen worden gemaakt door paarden of konijnen te immuniseren met humane T-cellen (voorbeeld: ATG). Hoewel slecht gestandaardiseerd (het preparaat bevat zeer veel antistoffen, waarvan maar enkele gericht zijn tegen T-cellen) is het momenteel het meest werkzame preparaat tegen afstotingsreacties. De mogelijkheid om beter gestandaardiseerde antistofpreparaten in een meer gezuiverde vorm te geven, is geschapen door de ontwikkeling van de hybridoma-techniek, waarmee monoclonale T-cel-antistoffen bereid kunnen worden. Met deze techniek kunnen antistoffen gemaakt worden tegen slechts één antigen op de T-cel (voorbeeld: OKT3). Hoewel een goede vergelijking tussen beide antistofpreparaten in klinische studies niet aanwezig is, lijken de monoclonale

antistoffen minder immunosuppressief te zijn en meer bijwerkingen te hebben.

6 Resultaten

Sinds de eerste toepassing van niertransplantaties zijn de resultaten van deze ingreep geleidelijk verbeterd. Factoren die hieraan vooral hebben bijgedragen, zijn betere operatietechnieken en weefseltypeering, en de introductie van effectievere immunosuppressieve middelen. De mortaliteit, gemeten één jaar na transplantatie, is in de meeste centra niet hoger dan 5%. De actuariële transplantatoeverleving (de tijd dat de transplantaatnier functionerend *in situ* is) bij alle Nijmeegse patiënten die van 1982-1991 zijn behandeld, is weergegeven in afbeelding 1. De resultaten zijn vergelijkbaar met de totale overlevingsgetallen van Eurotransplant. Uit de afbeelding blijkt dat de kans op succes het hoogst is bij een HLA-identieke familietransplantatie. Bij gebruik van postmortale nieren is de overleving van de nier drie jaar na transplantatie duidelijk lager.

7 Complicaties

7.1 Vroege complicaties

In de eerste fase na de operatie kunnen er bloedingen optreden uit het operatiegebied of rechtstreeks uit de vaatnaden. Een andere, maar gelukkig vrij zeldzame, complicatie is arteriële of veneuze trombose van de bloedvaten van de transplantaatnier. Deze leidt vrijwel altijd tot onherstelbare beschadiging van het transplantaat. Ook kan in de vroege postoperatieve fase urinelekkage optreden, meestal ter hoogte van de ureterblaas anastomose. In de meeste gevallen is deze complicatie chirurgisch te verhelpen. Late chirurgische complicaties zijn de transplantaatnier-arteriestenose en de ureterstenose (meestal op de ureterblaas overgang). Beide complicaties geven niet vaak aanleiding tot transplantaatverlies.

7.2 Infecties en profylaxe

Cardiovasculaire aandoeningen vormen ook in deze populatie de voornaamste oorzaak van overlijden. Daarnaast dragen infecties in bijzondere mate bij aan de morbiditeit en mortaliteit. In de eerste maand na transplantatie ziet men vooral infecties die samenhangen met de operatie of met het postoperatieve gebruik van catheters en wonddrains. Ook komen er in deze fase regelmatig conventionele infecties van luchtwegen en urinewegen voor. Pas na ongeveer een maand doen de gevolgen van de onderdrukte cellulair immuniteit zich voelen en stijgt de vatbaarheid voor oppor-

tunistische infecties. Meestal betreft het intracellulair voorkomende micro-organismen (virussen, schimmels, intracellulaire bacteriën en protozoën), waarvan de eliminatie afhankelijk is van een intacte cellulair-immunreactie. De meest voorkomende infecties in dit verband zijn cytomegalovirus-infecties, luchtweg- en centraal-zenuwstelselinfecties. In de beginjaren van niertransplantaties traden deze infecties vaak op met in bijna 50% van de gevallen dodelijke afloop. Door de meer selectieve immunosuppressie met cyclosporine is de frequentie duidelijk gedaald. Bovendien is door verbetering van de antibiotica, fungostatica en antivirale middelen de mortaliteit ten gevolge van deze infecties minder hoog. De tandarts kan geconfronteerd worden met infecties van gebit of mondholte. Vooral infecties met herpes simplex en candida komen relatief vaak voor. Indien deze infecties beperkt zijn tot de mondholte is de gebruikelijke lokale therapie voldoende. Vanwege de verhoogde vatbaarheid voor infecties is het na transplantatie gebruikelijk om antibiotische profylaxe toe te passen bij diagnostische of therapeutische ingrepen die gepaard kunnen gaan met bacteriëmie. Op basis van de in de mondholte aanwezige microbiële flora wordt bij tandheelkundige ingrepen buiten het ziekenhuis profylaxe met amoxicilline geadviseerd (3000 mg als dispers, één uur voor de ingreep). Bij penicilline-overgevoeligheid kan worden uitgeweken naar erythromycine (1500 mg één uur voor de ingreep, gevolgd door 500 mg zes uur na de ingreep). Bij patiënten met hartklepproblemen (inclusief klepprothesen) kan over de vorm van antibiotische profylaxe het best worden overlegd met een cardioloog. (Zie ook de richtlijnen voor preventie van bacteriële endocarditis in een eerdere aflevering van deze rubriek¹).

7.3 Late complicaties

Een ander gevolg van chronische immunosuppressie na een niertransplantatie is het frequenter voorkomen van tumoren. Gemiddeld is de kans op het ontstaan van maligne tumoren bij patiënten na transplantatie driemaal hoger dan in een vergelijkbare controle-populatie. Het relatieve risico is het grootst voor huidtumoren en lymfomen. De tumoren kunnen in principe op elk moment na de transplantatie optreden, maar meestal manifesteren zij zich niet eerder dan twee tot drie jaar na de transplantatie. Huidcarcinomen zijn vooral frequent in gebieden met veel zonneschijn.

Vrijwel alle patiënten met huidcarcinoom lijden tevens aan verrucosis, een aandoening die frequent voorkomt na transplantatie. De mondholte is een bekende lokalisatie van het Kaposi-saroom. De tumoren na transplantatie tonen vrijwel altijd een agressiever beloop dan bij patiënten die geen immunosuppressie krijgen. Staken of verminderen van de immunosuppressie lijkt dan ook voor de hand te liggen als eerste therapeutische mogelijkheid. Een effect hiervan is eigenlijk alleen aangetoond bij lymfomen en het Kaposi-saroom, zodat bij het optreden van andere maligniteiten de immunosuppressie meestal gehandhaafd wordt. Voor het huidcarcinoom is de prognose (afhankelijk van het type) redelijk tot goed wanneer men de tumor tijdig excideert en de patiënt zorgvuldig controleert op het ontstaan van recidieven.

7.4 Specifieke effecten van immunosuppressiva; gingivahyperplasie

Naast de gemeenschappelijke effecten van de verschillende immunosuppressieve middelen op de weerstand tegen infecties en tumoren, kunnen ook hun individuele eigenschappen aanleiding geven tot complicaties. Chronisch gebruik van corticosteroiden leidt tot onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. In situaties met lichamelijke stress kan de endogene corticosteroid-productie tekort schieten, waardoor exogene toediening van steroïden nodig is. Bij de ingrepen die door de tandarts buiten het ziekenhuis worden uitgevoerd is routinematige suppletie van steroïden echter overbodig. Voorts worden tijdens gebruik van corticosteroiden ontstekingsverschijnselen onderdrukt en kan de wondgenezing vertraagd verlopen. Gingivahyperplasie is een bijwerking van cyclosporine die van belang is voor de tandarts. Het treedt op bij ongeveer een kwart van de patiënten die cyclosporine gebruiken; de pathogenese is nog onduidelijk. Dezelfde

bijwerking komt voor bij gebruik van het antihypertensivum nifedipine (Adalat[®]), wat mede door het bloeddrukverhogend effect van cyclosporine nogal eens in combinatie hiermee gebruikt wordt. Een goede mondhygiëne met bestrijding van de vorming van tandplaque is belangrijk om gingivahyperplasie te voorkomen. Indien gingivahyperplasie optreedt bij gebruik van nifedipine (samen met cyclosporine) verdient het aanbeveling dit middel te vervangen door een ander antihypertensivum. In uiterste gevallen kan gingivectomie worden verricht.

Ten slotte is het voor de tandarts-practicus van belang om te weten dat ook na een niertransplantatie bij veel patiënten enige mate van nierfunctievermindering reesteert. Afhankelijk van de ernst van de nierfunctiestoornis heeft dit consequenties voor de stollingskwaliteit van de bloedplaatjes en de mate waarin de renale uitscheiding van sommige medicamenten wordt vertraagd. In alle gevallen blijft uiterste voorzichtigheid geboden met middelen die nierbeschadigend kunnen zijn. Het gebruik van NSAID's, die via intrarenale bloedvatvernauwing tot verslechtering van de nierfunctie en vochtretentie kunnen leiden, dient liefst beperkt te blijven tot hooguit enkele dagen.

8 Besluit

Niertransplantatie biedt voor de patiënt betere perspectieven dan dialyse. Met name de kwaliteit van leven verbetert meestal aanzienlijk. Het is daarom betreurenswaardig dat er een tekort is aan nierdonoren. Verbetering in deze situatie kan worden bereikt indien de maatschappij bereid is een gezamenlijke extra inspanning voor deze patiënten te leveren. Helaas biedt de toekomstige wetgeving op het terrein van orgaandonatie weinig hoop op een spoedige oplossing van het probleem.

Dr. A.J. Hoitsma, internist
L.B. Hilbrands, arts

Literatuur

- ¹NAUTA JM. Preventie van bacteriële endocarditis. Ned Tijdschr Tandheelkd 1991; 98: 138-9.
- ²MORRIS PJ. Kidney transplantation. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- ³BRENNER BM, RECTOR FC. The kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1991.

Uit de afdeling Nefrologie van het St. Radboudziekenhuis te Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** – Niertransplantatie

Adres: Dr. A.J. Hoitsma, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.