

# NIERTRANSPLANTATIE ANNO 2015: EEN STAND VAN ZAKEN EN UITDAGINGEN VOOR DE TOEKOMST

## 1. Een terugblik op de afgelegde weg

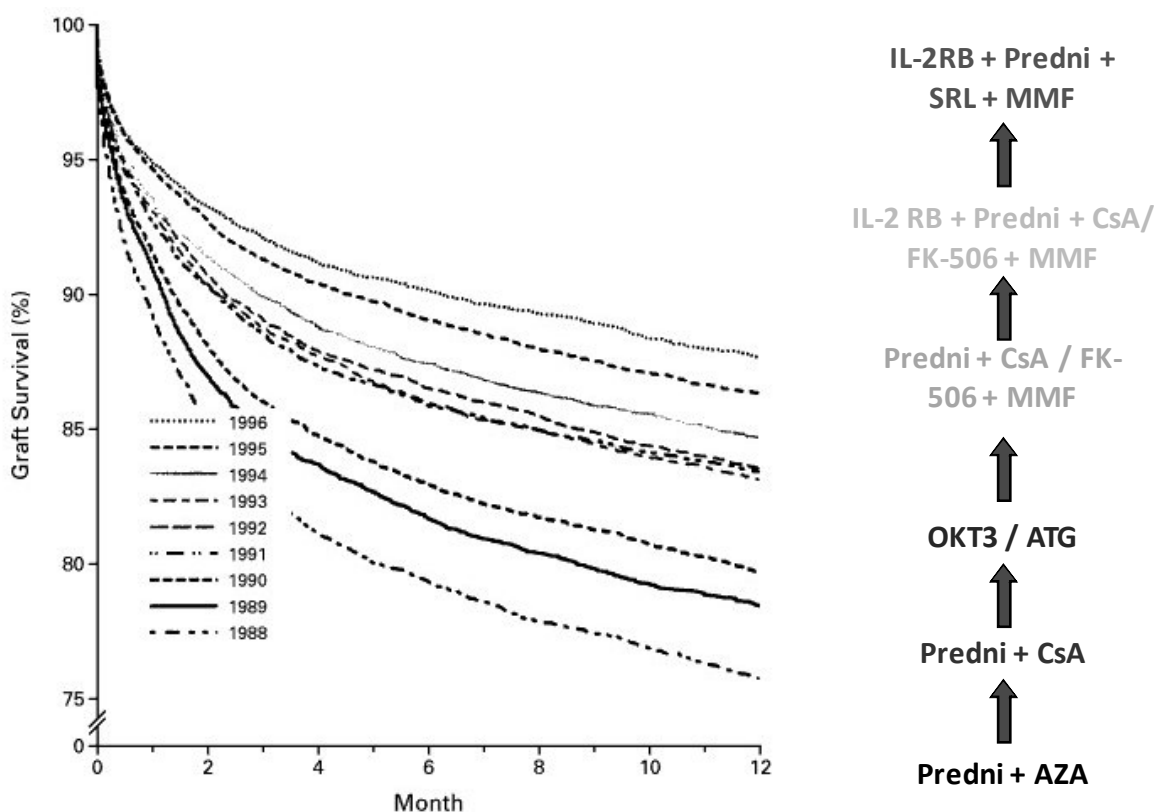
Reeds in het begin van de 20<sup>e</sup> Eeuw werden geïsoleerde pogingen van menselijke niertransplantatie ondernomen (respectievelijk in 1906 door Jaboulay en in 1936 door Voronoy). Het is echter pas in de jaren 1950 dat niertransplantatie echt een concrete realiteit werd, waarbij de transplantatie tussen een eeneiige tweeling in Boston in 1954 vaak als referentiepunt voor de eerste geslaagde niertransplantatie wordt weerhouden (1). Tijdens deze vroege pioniersperiode beschikte men slechts over een zeer beperkt geneesmiddelen- armamentarium (namelijk corticosteroiden en azathioprine) om afstotingen van de getransplanteerde nier te voorkomen of te behandelen. Soms werd totale lichaamsbestraling van de ontvanger aan de behandeling toegevoegd. Hoe het ook zij, acute rejections waren zeer frequent (tot meer dan 60 % van de transplantaties), en herhaalde behandeling van rejections was geen zeldzaamheid. Deze behandeling leidde niet onfrequent tot ernstige complicaties (infecties, afsterven van de heupkop). Vóór 1960 was het bestaan, de werking en de implicaties van het HLA systeem onbekend. Pioniers zoals Terasaki (2), Van Rood, Hamburger en Dausset brachten aan het licht dat elk individu specifieke HLA antigenen tot expressie brengt aan de oppervlakte van zijn witte bloedcellen (dit verklaart de term Human Leucocyte Antigen of afgekort: HLA). Elk individu exprimeert 6 HLA

antigenen, waarvan 3 overgeërfd zijn van de vader, 3 van de moeder. Deze antigenen worden onderverdeeld in verschillende klassen A, B en DR. Ondertussen weten wij dat er nog andere HLA klassen bestaan die sinds kort in onze laboratoria kunnen getypeerd worden, namelijk klasse C, DQ en DP. In de jaren 1960 en nadien werd duidelijk dat een goede HLA-matching tussen donor en ontvanger van een transplanter essentieel is voor het welslagen van een niertransplantatie (3). Zo werd het duidelijk dat een ongunstige kruisproef tussen donorbloed (of miltweefsel) en serum van de ontvanger een formele contra-indicatie vormt voor een transplantatie. Dergelijke incompatibiliteit geeft immers aanleiding tot een niet-behandelbare hyperacute rejectie, die reeds tijdens de transplantatie optreedt. De kruisproef is daarom nog steeds mandatorisch voor elke vorm van orgaantransplantatie.

Over de jaren heen breidden de inzichten over het HLA systeem uit, en zo werd het duidelijk dat een perfecte HLA-matching (namelijk 6 op 6 overeenkomst, ook fullhouse genoemd) borg staat voor een langere overleving van de getransplanteerde nier. Dit leidde Eurotransplant (dit is de organisatie die aanbod en toewijzing van transplantorganen centraliseert in Leiden, Nederland) ertoe om bij full house nieren voorrang te verlenen bij de toewijzing. Deze prioritaire regel is nog steeds van kracht. Nochtans werd reeds snel duidelijk dat een perfec-

te HLA-matching weliswaar de voorkeur geniet, maar niet haalbaar is indien men alle patiënten op de wachtlijst een gelijke kans op transplantatie wil bieden binnen een redelijke wachttijd. De HLA-overeenkomst bij de huidige niertransplantaties bedraagt gemiddeld 3 op 6. Deze relativering van het belang van de HLA-overeenkomst tussen donor en acceptor is alleen mogelijk geworden dankzij de huidige combinaties van immuunsuppressieve geneesmiddelen. Tussen

de eerste dagen van transplantatie), onmiddellijk gevolgd door een onderhoudsbehandeling, die meestal bestaat uit een combinatie van 3 verschillende klassen van immuunsuppressiva. Deze combinatie heeft twee voordelen: 1. meestal versterken deze geneesmiddelen onderling hun afstotingswerend effect, 2. dit laat ons toe om de dosis van elk geneesmiddel zoveel mogelijk te beperken, waardoor wij ook de nevenwerkingen trachten te beperken.



*Figuur 1. Immuunsuppressie en 1 jaars entoverleving na niertransplantatie*

1960 en 2000 is ons armamentarium van immuunsuppressiva (geneesmiddelen die afstoting moeten voorkomen of behandelen) gestadig uitgebreid (4) (zie Fig. 1) en is de incidentie van acute rejectie gedaald naar 15 en zelfs 10% tijdens het eerste jaar na niertransplantatie. De één-jaarsoverleving bedraagt in alle reeksen meer dan 90% na niertransplantatie (5). Om dit te bereiken maken de transplantatieteams gebruik van een inductiebehandeling (of aanvalsbehandeling tijdens

## 2. Niertransplantatie anno 2015

Ondanks al deze ingrijpende vorderingen in diverse domeinen kampt niertransplantatie met een aantal problemen of beperkingen, die hier opeenvolgend kort zullen toegelicht worden.

De fantastische resultaten die behaald worden op korte termijn (> 90% entoverleving na 1 jaar, incidentie van acute rejectie ± 10% tijdens het 1e jaar) weerspiegelen zich helaas niet of nauwelijks

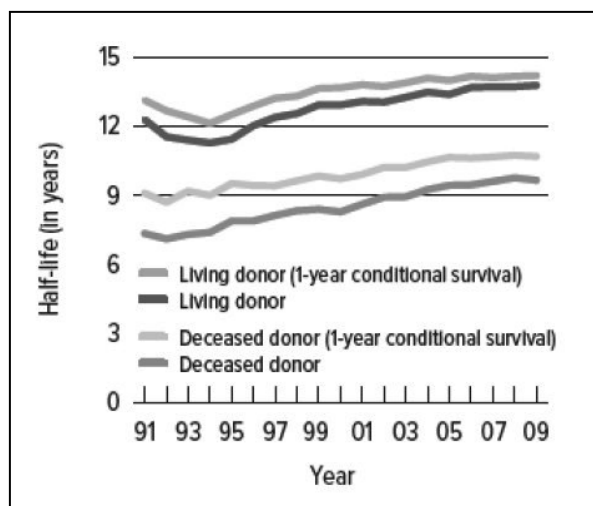
in een verbetering van de lange termijn-overleving (vaak uitgedrukt als halfleven; dit is het aantal jaren gedurende welke 50% van de getransplanteerde nieren functioneel is gebleven). Deze stelling wordt duidelijk weergegeven in Fig. 2, die het halfleven van transplantnieren in de Verenigde Staten weergeeft tussen 1991 en 2009 (6). Hieruit blijkt duidelijk: 1. dat transplantnieren afkomstig van levende donoren significant langer werkzaam zijn dan nieren afkomstig van overleden donoren, en 2. dat het halfleven na niertransplantatie weliswaar verbeterd is over de laatste 2 decennia, maar zeker niet in dezelfde mate als de één-jaarsresultaten.

Een van de mogelijke verklaringen voor deze discordante evolutie is het toegenomen gebruik van transplantnieren afkomstig van extended criteria donoren. Deze donoren zijn ofwel ouder dan 60 jaar, ofwel zijn het donoren tussen 50 en 59 jaar oud met minstens 2 bijkomende criteria (voorgeschiedenis van hypertensie, CVA als doodsoorzaak, terminaal serumcreatinine > 1,5 mg/dl). Verschillende analyses tonen aan dat nieren afkomstig van extended criteria donoren (ECD) minder lang functioneren dan nieren afkomstig van standaard criteria donoren (SCD) (Fig. 3) (7). Op hun beurt leveren transplantnieren afkomstig van levende donoren (LD) de beste overlevingscurves (dit vertaalt zich in een langer functioneringstermijn). Nieren afkomstig van donoren na hartstilstand (DCD) doen het globaal evengoed als deze van hersendode donoren, zolang deze donoren geen extended criteria donoren (ECD) zijn. Het ontwikkelen van transplantatieprogramma's die proportioneel meer beroep doen op deze ECD en DCD nieren vindt zijn verklaring in de toenemende vraag naar niertransplantatie, met de daaruit resulterende oplopende wachttijden. Niertransplantatie is tijdens het voorbije

decennium enigszins het slachtoffer van haar succes geworden, zoals duidelijk blijkt uit Fig. 4. Terwijl het aantal uitgevoerde niertransplantaties in België stabiel blijft rond 430 per jaar, neemt de wachtlijst toe (770 in 2013). Deze discordantie tussen vraag en aanbod is dan ook verantwoordelijk voor de sterk toegenomen wachttijden voor niertransplantkandidaten in Eurotransplant: in België bedroeg de gemiddelde wachttijd 2 à 3 jaar in 2013 (te rekenen vanaf de start van niervervangende therapie) (8). Om deze steeds toenemende vraag naar transplantnieren te kunnen beantwoorden doen transplantatiecentra in de laatste decennia beroep op andere types donoren, zoals de extended criteria donoren (ECD), donoren after cardiac death (DCD) en levende donoren (LD). Zoals blijkt uit Fig 5. is immers ondertussen het leeftijdsprofiel van de donoren grondig geëvolueerd van jonge donoren (< 40 jaar) in de jaren 1970-1990 naar thans oudere donoren (> 59 jaar) die niet meer beantwoorden aan de criteria voor standaard criteria donor (SCD). Vaak hebben deze oudere donoren dan ook een CVA (bloeding of thrombose) als doodsoorzaak, wat meestal wijst op het bestaan van (al of niet gekende/ behandelde) hypertensie, met cardiovasculaire weerslag tot gevolg. Onderzoek toonde aan dat vaatletsels in de transplantnier op het ogenblik van de transplantatie resulteerde in een inferieure werking van deze transplantnieren over een lange periode posttransplantatie (9).

### 3. Uitdagingen voor niertransplantatie in de toekomst

Uit wat voorafgaat, mogen wij besluiten dat niertransplantatie in de toekomst een tweevoudige cruciale uitdaging zal moeten beantwoorden: enerzijds de toenemende vraag naar transplantnieren, maar anderzijds ook optimalisatie van de



Figuur 2. Halfleven van transplantarieren in de VS tussen 1991 en 2009 (OPTN & SRTR Annual data report 2011)

lange termijnoverleving (zodat hertransplantaties tot een minimum kunnen beperkt worden). Levende donorniertransplantatie biedt de mogelijkheid om beide uitdagingen tegelijkertijd te beantwoorden, en aldus de druk te verminderen op de "traditionele" transplantatie vanuit hersendode donoren. Heel wat landen uit de Westerse wereld (bij voorbeeld de Verenigde Staten, Nederland, de meerderheid van de Scandinavische landen) hebben een aanzienlijk aandeel levende donorniertransplantaties (soms tot 50 %) in hun transplantatieprogramma. In België schommelt het aandeel levende donorniertransplantaties nog steeds tussen 5 en 10% van het totaal. Desondanks vereist het ontwikkelen en uitbreiden van een levende donorniertransplantatieprogramma een grondige voorbereiding, omkadering en informatie van zowel medici, paramedici als van het grote publiek. Specifieke ethische vragen, zoals bijvoorbeeld een financiële vergoeding voor het ontnomen orgaan, werden reeds internationaal besproken en vastgelegd in de Verklaring van Istanbul (10). In specifieke gevallen zullen incompatibiliteit tussen de donor en ontvanger een levende donorniertransplantatie (theoretisch) in de weg staan. Bijvoor-

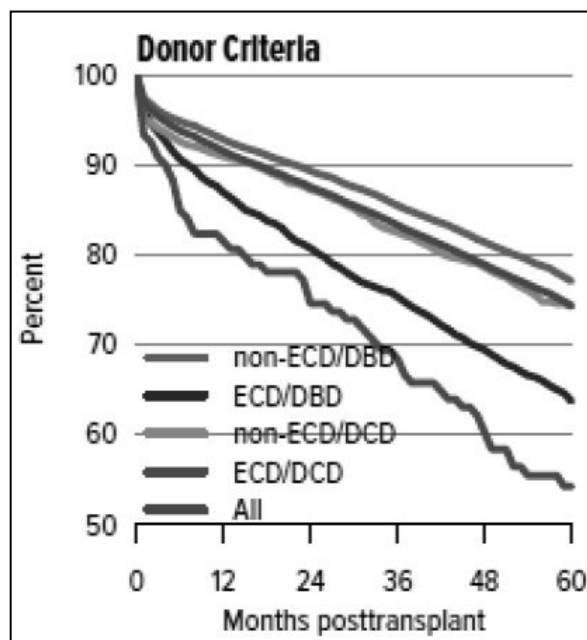


Fig. 3. Transplantarieroverleving in de VS volgens herkomst van de transplantarier (OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report)

beeld wanneer de echtgenoot (bloedgroep A Pos) wenst te doneren aan zijn vrouw (bloedgroep O Pos). In dit geval kan het koppel deelnemen aan een uitwisselingsprogramma tussen (Belgische) transplantatiecentra, zodat de vrouwelijke ontvanger een O nier uit een ander centrum kan ontvangen, en de nier van de mannelijke donor naar de ontvanger van het ander (of soms zelfs nog een derde) centrum wordt doorgestuurd. Dergelijk uitwisselingsprogramma (Living Donor Exchange Programma) biedt aldus de mogelijkheid om levende donorniertransplantaties uit te voeren, die in het begin van het derde millennium nog als onmogelijk geacht werden (11). Alternatief hebben enkele transplantatiecentra een programma uitgewerkt dat toelaat niertransplantaties uit te voeren over de bloedgroepbarrière heen (12). Dergelijke programma's vereisen weliswaar de opbouw van expertise en de inzet van vaak complexe en dure technieken of geneesmiddelen, waarvoor op het huidig ogenblik nog geen terugbetaling door de overheid voorzien is.

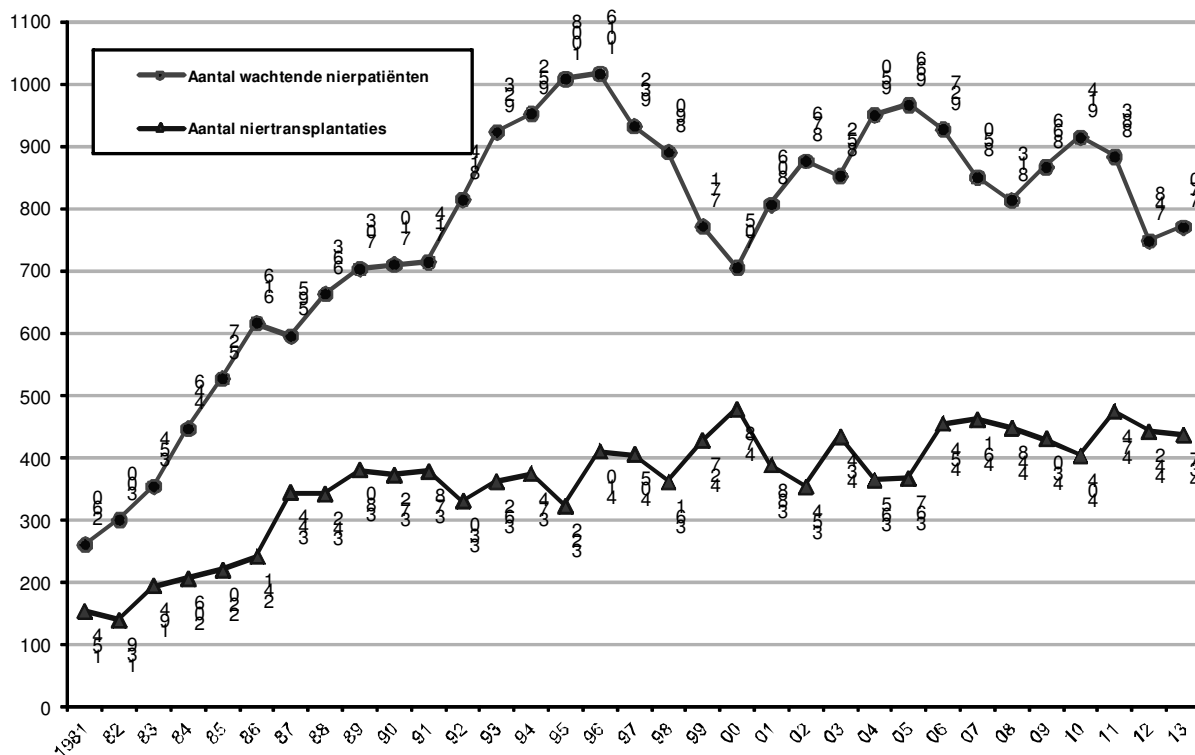


Fig. 4 Aantal niertransplantaties en kandidaten voor niertransplantatie in België tussen 1981 en 2013 (Bron: Eurotransplant International Foundation – Annual Reports)

Een potentieel ander alternatief in de toekomst voor de stijgende vraag naar niertransplantatie is de ontwikkeling van stamceltransplantatie, waarvan verwacht wordt dat het zou kunnen leiden tot regeneratie of herstel van het beschadigde nierweefsel (13). Met deze techniek worden pluripotente stamcellen (met groot potentieel aan celdifferentiatie) intraveneus of in situ toegediend, met het doel afgefunctieerd geworden bindweefsel te vervangen door opnieuw gezond (nier-) weefsel. Dergelijke procedure zou uiteraard dienen uitgevoerd te worden vóór het bereiken van het eindstadium nierfalen. Hoewel dit theoretisch een zeer aantrekkelijke denkpiste oogt, moeten wij toegeven dat er in de praktijk nog heel wat obstakels zullen moeten overwonnen worden, vooraleer regeneratie van beschadigde nieren tot het domein van de concrete werkelijkheid zal mogen gerekend worden. Daar waar recruterings en isolatie van (pluripotente)

stamcellen zeker reeds tot de mogelijkheden behoort, is het veel minder duidelijk hoe en wanneer deze stamcellen optimaal toegediend worden, en welke voorwaarden vervuld moeten worden om differentiatie naar het gewenste weefseltype mogelijk te maken. Het blijft dan ook de vraag of (door de mens gecoördineerde) weefselregeneratie van beschadigde nieren in vivo ooit wel verwezenlijkt zal worden, en/of hoeveel decennia dergelijk onderzoek in beslag zal nemen. Een minstens even belangrijke uitdaging is het bereiken van een toestand van "operationele tolerantie". Deze term houdt in dat het immuunstelsel van de donor weliswaar de getransplanteerde nier als "niet-eigen" erkent heeft, maar deze nier aanvaardt zonder afstoting, zelfs in afwezigheid van immuunsupprimerende geneesmiddelen. Operationeel tolerante patiënten blijven echter immunologisch reactief ten aanzien van alle andere stimuli (zoals bijvoorbeeld bacte-

riële of virale infecties). Recent onderzoek toont aan dat operationele tolerantie zeldzaam is bij niertransplantpatiën-

stemmen dat de komende 50 jaar minstens evenveel inzichten en wetenschap zullen aanbrengen.

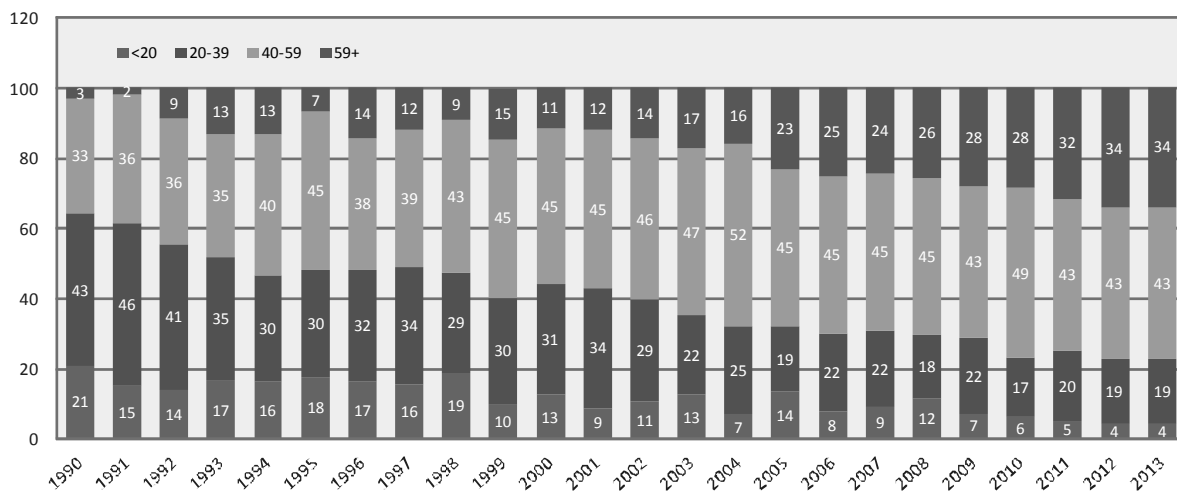


Fig 5. Leeftijdscategorieën van orgaandonoren tussen 1990 en 2013

ten (geschatte incidentie van 1/3.333) (14). Het nastreven van tolerantie is echter uitermate attractief, aangezien het ons zou toelaten om de immuunsuppressiva, en alle daaruit voortvloeiende neveneffecten, na een korte behandelingsperiode, te staken. Wetenschappelijk onderzoek in het domein van weefsel- en orgaantransplantatie heeft zowel experimenteel als klinisch resoluut deze lange zoektocht naar tolerantie ondernomen, en diverse behandelingsprotocollen werden reeds in dierenmodellen uitgetest. Bij de mens heeft één behandelingsprotocol veelbelovende resultaten tot stand gebracht bij een zeer specifieke groep van patiënten, namelijk patiënten met multipel myeloom (plasmacelkanker) en eindstadium nierlijden. Een gecombineerde nier- en beenmergtransplantatie (van dezelfde donor) liet toe om na enkele weken reeds de immuunsuppressie volledig te stoppen, zonder afstoting van de transplantnier (15).

Het is duidelijk dat orgaantransplantatie, en beïnvloeding van het immuunstelsel, nog heel veel uitdagingen in het vooruitzicht heeft. Terugblikkend op de voorbije 50 jaar is er reeds fantastische vooruitgang geboekt. Dit mag ons hoopvol

**Referenties:**

1. Morris PJ, Hamilton D. Kidney Transplantation. Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company; 2001: 1-8
2. Terasaki PI, Marchioro TL, Starzl TE. Serotyping of human lymphocyte antigens. Preliminary trials on long-term kidney homograft survivors. Nat Acad Sci Monograph 1965: 83-96
3. Morris PJ, Welsh KI, Bunce M. Kidney Transplantation. Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Company; 2001: 135-57
4. Morris P.J. Kidney Transplantation. Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Company; 2001: 217-309
5. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000; 342 (9): 605-12
6. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Lamb KE, Gustafson SK, Samana CJ et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney. Am J Transpl 2013 Suppl 1:11-46
7. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA,

- Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transpl* 2015 Suppl 2: 1-34
8. Rhamel A. Eurotransplant Annual Report 2013. Eurotransplant International Foundation Leiden Nederland 2013, 66-7
  9. Woestenburg AT, Verpooten GA, Ysebaert DK, Van Marck EA, Verbeelen D, Bosmans JL. Fibrous intimal thickening at implantation adversely affects long-term kidney allograft function. *Transplantation* 2009; 87: 72-8
  10. Danovitch GM, Chapman J, Capron AM, Levin A, Abbud-Filho M, Al Mousawi M et al. Organ trafficking and transplantation tourism: the role of global professional ethical standards-the 2008 Declaration of Istanbul. *Transplantation* 2013; 95 (11): 1306-12
  11. de Klerk M, Keizer KM, Claas FH, Witvliet M, Haase-Kromwijk BJ, Weimar W. The Dutch national living donor kidney exchange program. *Am J Transplant* 2005; 5 (9): 2302-5
  12. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K, Tokumoto T, Ishikawa N, Kawai T et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998; 65 (2): 224-8
  13. Ju GQ, Cheng J, Zhong L, Wu S, Zou XY, Zhang GY et al. Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells facilitate tubular epithelial cell differentiation and growth via hepatocyte growth factor induction. *PLoS One* 2015; 10 (3) e0121534.
  14. Massart A, Pallier A, Viklicky O, Pascual J, Naessens M, Lemoine A et al. Operational tolerance in kidney transplantation: European survey and network. Oral presentation at the annual meeting of the Belgian Transplantation Society March 28<sup>th</sup> 2015
  15. Bühler LH, Spitzer TR, Sykes M, Sachs DH, Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N et al. Induction of kidney allograft tolerance after transient lymphohemopoietic chimerism in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease. *Transplantation* 2002; 74 (10): 1405-9.

**Prof. dr. Jean-Louis Bosmans**

Kliniekhof in de Dienst Nefrologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen