

INFECTIE NA TRANSPLANTATIE

Vermits ongeveer 80% van de patiënten minstens 1 **infectie** doormaken gedurende het eerste jaar na niertransplantatie, is infectie samen met **acute afstoting** één van de voornaamste complicaties na transplantatie. Infecties zijn een resultante van twee factoren die met elkaar interageren: de graad van immuunsuppressie (= onderdrukking van de afweer) en de omgevingsblootstelling aan ziekteverwekkers. Bij nier- (en andere orgaan) transplant patiënten is de aanpak van infecties evenwel verschillend van deze van de algemene bevolking en dienen een aantal specifieke **algemene principes** steeds te worden gerespecteerd.

Algemene principes voor infecties bij transplantpatiënten

Wanneer een infectie wordt vermoed, is een vroegtijdige en specifieke diagnose alsook agressieve behandeling primordiaal voor een succesvolle uitkomst.

- Gezien de oorzaak van de infectie heel divers kan zij (zie onder) dient steeds gedacht te worden aan gewone, doch ook ongewone ziektekiemen die enkel bij onderdrukte weerstand voorkomen. Vooral luchtweginfecties kunnen dramatisch snel evolueren tot medische urgenties.
- De ontstekingsreactie bij microbiële infectie kan bij patiënten met onderdrukte weerstand verminderd zijn zodat er minder symptomen, klinische (vb. geen koorts) of radiologische bevindingen aanwezig kunnen zijn wat (1) de diagnose bemoeilijkt en (2) ervoor zorgt dat patiënten vaak pas in een gevorderd stadium naar de arts gaat.
- Serologische testen (= opsporen van afweerstoffen tegen microben) zijn vaak nutteloos voor diagnose van acute infectie gezien door de immuunsuppressie een seroconversie (= vorming van afweerstoffen) vaak vertraagd of verminderd is. Culturen en opsporen van microben met gespecialiseerde technieken (ELISA en PCR) zijn vaak nodig voor een definitieve diagnose.
- Een veranderde anatomie na transplantatieheelkunde kan de klinische tekenen van infectie veranderen zodat soms meer gesofisticeerde radiologische technieken nodig zijn zoals CT en NMR voor het stellen van een diagnose.
- Weefselbiopten met histologisch en microbiel onderzoek zijn vaak nodig voor een specifieke diagnose na transplantatie. Dit wordt best in een vroegtijdig stadium uitgevoerd voor een snelle diagnose en snelle adequate en succesvolle behandeling (vb. broncho-alveolaire lavage bij ernstige luchtweginfectie voor de start van breed-spectrum antibiotica).
- De antimicrobiële behandeling is vaak intenser, langer en complexer door
 - het agressievere verloop van de ziekte
 - frequente medicamenteuze interacties (vb lagere bloedspiegels van cyclosporine of prograft door antimicrobiële middelen met risico op afstoting) en
 - toxiciteit voor de nier (vb. kristalnepathie op zovirax bij zona) of de

patiënt (vb. Achillespeesstendinitis op quinolones voor urineweginfecties). Bij opstarten van antimicrobiële medicatie wordt best steeds een nefroloog gecontacteerd voor vermijden van deze interacties en toxiciteit.

- Men dient steeds indachtig te zijn dat resistentie tegen antimicrobiële middelen groter is bij patiënten met onderdrukte weerstand, en dit dient mee de keuze van de medicatie te bepalen. Gezien de ernst en de snelheid van evolutie van de infecties, zijn antimicrobiële middelen alleen soms onvoldoende en is chirurgische interventie (vb. debridering van afgestorven weefsel) nodig voor bekomen van genezing.

Voor al deze redenen moet vooral de nadruk liggen op preventie van infectie, vaccinatie inbegrepen.

Of een patiënt al dan niet een infectie doormaakt na niertransplantatie, is het gevolg van de interactie tussen de graad van immuunsuppressie en de blootstelling aan ziektekiemen.

1. de graad van immuunsuppressie

De graad van immuunsuppressie wordt bepaald door de hoeveelheid en soort immuunsuppressiva (=afstotingsonderdrukkende middelen) waar de patiënten aan worden blootgesteld bij de **inductie** ten tijde van de transplantatie, tijdens de **onderhoudsbehandeling** op lange termijn en eventueel tijdens **anti-rejectie** behandelingen. De blootstelling aan die medicatie wordt bepaald door de doses die worden **ingenomen** maar ook de snelheid waarmee de ingenomen doses bij die patiënt wordt **afgebroken** in zijn/haar lichaam (vaak in lever of darmen). Er bestaat evenwel geen test om te meten hoe diep de weerstand van ie-

mand onderdrukt is met een welbepaald regime aan afstotingsonderdrukkende medicaties om de getransplanteerde nier te 'aanvaarden'; bijgevolg krijgt iedereen een regime van medicaties die iets te hoog is (en afgeleid is uit grote studies) in het begin na transplantatie, om nadien proefondervindelijk bij elke patiënt de doses te verminderen naarmate vastgesteld wordt dat de nierfunctie goed blijft en er geen afstoting optreedt. Gezien alle afstotingsonderdrukkende medicatie op heden specifiek werkt niet gericht tegen één volgweg van ons afweersysteem, betekent dit evenwel ook dat wij de 'weerstand' tegen infectie-verwekkende kiemen niet kunnen meten of bepalen met een labo-test. Samengevat kan er gesteld worden dat we een grof idee hebben van de graad van onderdrukking van onze globale afweer met een bepaald '**regime aan immuunsuppressieve medicatie**' op basis van grote studies, doch dat wij dit op heden niet precies kunnen meten bij de individuele patiënt, met zijn eigen gevoeligheid en zijn eigen afbraaksystemen. Zo ook is geweten dat patiënten met diabetes mellitus, ondervoeding, chronisch hepatitis B of C, overmatig alcoholgebruik, slechte transplantierfunctie, . een slechtere weerstand hebben dan anderen, doch ook hier kan dit moeilijk kwantitatief ('in een cijfer') worden uitgedrukt.

2. de omgevingsblootstelling aan ziektekiemen (bacteriën, virussen, parasieten)

Of iemand een infectie oploopt of niet hangt uiteraard af van het feit of hij al dan niet aan het infectieus agens wordt blootgesteld, of het nu gaat om een **nieuwe infectie** (van buiten uit of via het donororgaan) of **re-activatie** van een doorgemaakte in-

fectie die latent aanwezig was bij de ontvanger op moment van de transplantatie. Bijvoorbeeld, een patiënt die nog gehospitaliseerd is na transplantatie met catheters in de blaas of grote aders zal uiteraard vatbaarder zijn voor bacteriële besmetting van de urinewegwegen of het bloed, dan patiënten die ambulantly zijn zonder catheters.

Dit hangt slechts voor een klein stuk af van de **plaats** waar we leven (West Nile virus komt bij ons niet voor en wordt dan ook nooit gezien bij transplantpatiënten in België), of de **soort immuunsuppressiva** die we gebruiken (e.g. medrol[®] is geassocieerd met schimmelinfecties -- celcept[®] / myfortic[®] is geassocieerd met een hogere incidentie van CMV (cytomegalavirus)-infecties terwijl certican[®] met minder, .). We stellen vast dat het voorkomen van bepaalde infecties (en de micro-organismen hierin betrokken) een vrij welbepaald **tijds patroon na transplantatie** volgt (zie Figuur 1). Bij de presentatie van een niertransplantpatiënt met koorts of een infectieus beeld, zullen artsen bij de differentiaaldiagnose steeds rekening houden met de duur na transplantatie voor het opsporen van het soort ziektekiem. Het is immers heel vaak zo dat een infectie bij een transplantpatiënt zich totaal anders (met wisselende of atypische symptomen) presenteert dan bij een niet-immuungesupprimeerde patiënt. Daarom maakt men onderscheid tussen drie fasen na transplantatie volgens voorkomen van de infecties:
Vroegtijdige posttransplantinfecties
Infecties 1 tot 6 maand na transpl
Laattijdige infecties

I. Vroegtijdige posttransplantinfecties

In de eerste maand na transplantatie

gaat het meestal over postoperatieve chirurgische infecties, gelijkaardig aan deze gezien bij niet getransplanteerde patiënten die gelijkaardige heelkundige ingrepen ondergaan, doch zij het met een hogere frequentie van voorkomen. Het betreft vooral bacteriële of schimmelinfecties van de operatiewondes, bacteriële longontsteking (vooral bij rokers levensgevaarlijk) en bacteriële of schimmelinfecties van blaaskatheter, PD-katheter of centraal veneuze katheter. Zeer zelden wordt een bacterie/schimmel doorgegeven via de donor, gezien de rigoureuze screening hierop voor de donatie. Infecties met bepaalde opportunisten zoals Pneumocystis jirovecii is uitermate zelden in deze periode ondanks de hoogste doses immuunsuppressiva: dit toont aan dat de afweer een bepaalde tijd moet onderdrukt zijn om opportunistische infecties op te lopen.

II. Infecties één tot zes maand na transplantatie

In deze periode zijn virale infecties het meest frequent, waaronder een aantal virussen "immuunmodulerend" zijn en afstotingen kunnen uitlokken zoals het CMV-virus. Verder zijn frequente infecties in deze periode: Pneumocystis jirovecii, hepatitis B en C, Epstein-Barr virus, polyoma BK-virus, herpes simplex, herpes zoster, tuberculose, Aspergillus fumigatus, Listeria monocytogenes, Tevens frequent in deze periode zijn recidiverende urineweginfecties, voornamelijk bij (oudere) vrouwen.

Het **CMV**-virus wordt voornamelijk via kleine kinderen overgedragen (die er vaak niet ziek van zijn of hooguit 'grippaal') doch reactivatie van vroeger doorgemaakte infectie of transmissie via het donororgaan zijn vrij

frequent. Bij een transplantpatiënt veroorzaakt dit vaak een ernstige infectie (van longen of lever of maag-darmkanaal of beenmerg, ...) die soms noopt tot wekenlange hospitalisatie voor toediening van gerichte medicatie. Gelukkig wordt dit veelal voorkomen door patiënten 200 dagen profylactisch te behandelen (*valcyte*[®]) indien de donor de infectie heeft doorgemaakt.

Pneumocystis jirovecii (vroeger **carinii**) is een levensbedreigende luchtweginfectie, waarvoor bij elke patiënt profylactische bescherming wordt gegeven met *bactrim forte*[®] / *eusaprim forte*[®] gedurende de eerste 3 tot 4 maand na transplantatie. Dit beschermt hen gedurende deze periode ook voor gewone urineweginfecties en andere infecties zoals *Nocardia* (schimmel).

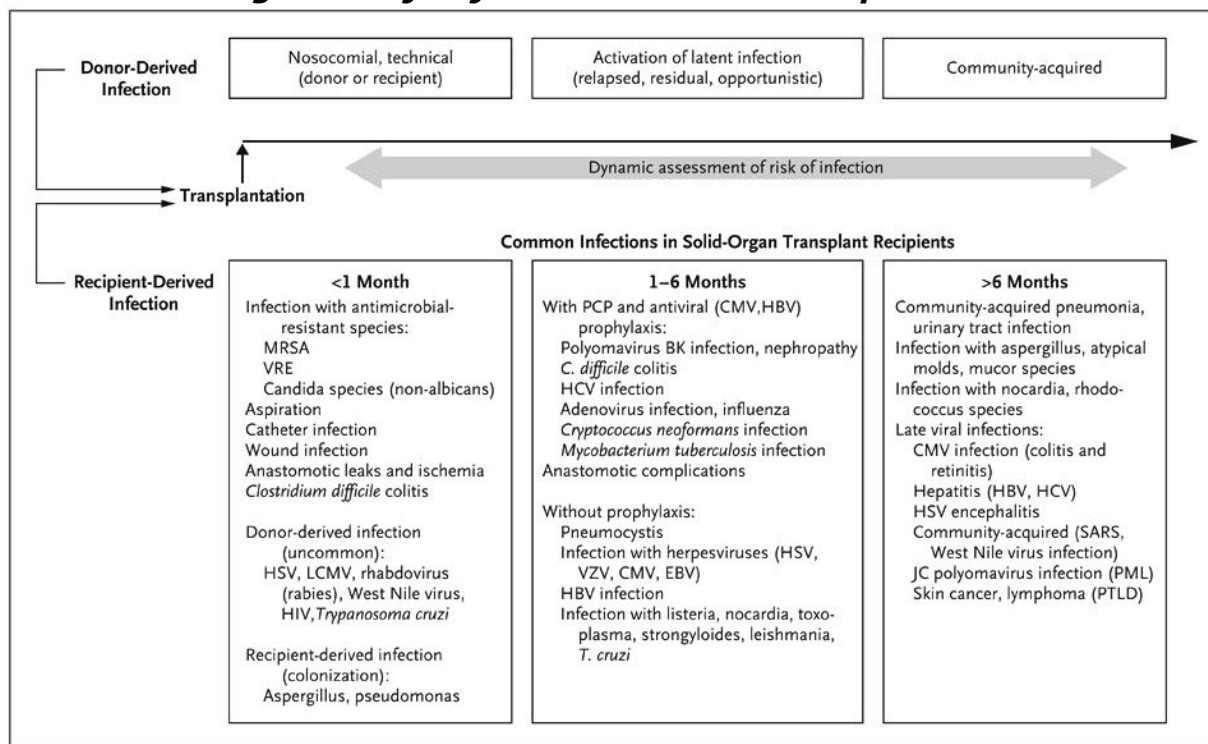
De meeste patiënten hebben na 6 maand transplantatie een stabiele nierfunctie met een minimale onderhoudsdosis van immuunsuppressieve medicatie. De infecties zijn dan ook deze die vooral in de algemene bevolking worden gezien (griep, pneumokokken-pneumonie, goed behandelbare urineweginfecties, ...). Jaarlijkse griepvaccinatie, drie-jaarlijkse pneumokokkenvaccinatie en dagelijkse profylactische behandeling tegen herhaalde urineweginfecties met veenbessenextracten zijn dan ook voor veel transplantpatiënten nuttig en aangewezen.

Echter 10-15 % hebben chronische virale infecties die nu klinisch tot uitting komen en symptomen beginnen te geven (e.g. CMV chorioretinitis (netvliesontsteking), lymfoom geassocieerd aan Epstein-Barr virus infectie, chronische hepatitis.

Een klein aantal patiënten met hoge nood aan immuunsuppressieve medi-

III. Laattijdige infecties

Figuur 1. Tijdslijn van infecties na transplantatie



Fishman JA. *N Engl J Med* 2007;357:2601-2614.

catie (o.a. herhaalde afstotingen) doen in deze fase een opportunistische infecties met hoge mortaliteit (schimmelinfecties).

Besluit

Infectieuze complicaties zijn frequent het eerste jaar na niertransplantatie. Het is belangrijk te weten dat de klinische presentatie van een infectie bij immuunge-supprimeerde patiënten variabel en atypisch kan zijn, dus moeilijk te diagnosticeren. De differentieel diagnose wordt vaak beoordeeld in relatie tot de duur na transplantatie.

- In de **eerste maand** na transplantatie zijn de klassieke **postoperatieve chirurgische infecties** meest frequent (bacteriële wondinfectie, katherinfectie, pneumonie).
- Van **1 tot 6 maand** na transplantatie zijn (immuunmodulerende) **virale infecties** belangrijk, zoals CMV; zij kunnen acute reëctie uitlokken en voorbeschikken voor opportunistische infecties (asperigillus, pneumocystis jirvecii, .). Ter preventie worden verschillende antimicrobiële medicaties gedurende enkele maanden na transplantatie routinewijds toegediend.
- **Voorbij 6 maand** na transplantatie zijn de meeste patiënten in een stabiele toestand met goed nierfunctie en minimale immuunsuppressieve medicatie. De **infecties** die dan vooral voorkomen zijn deze **van de algemene bevolking** (griep, pneumokokken pneumonie, benigne urine-weginfecties, .); slechts 10-15% van de patiënten vertonen chronische virale infecties die zich dan duidelijk manifesteren.

De behandeling van infecties na niertransplantatie is vaak moeilijker, complexer en langduriger, zodat best steeds specifiek advies in een vroegtijdig stadium wordt ingewonnen.

Dr. Bart Maes