

ORGAANTRANSPLANTATIE OP HET EINDE VAN DE 20ste EEUW¹

U.J. HESSE^{2, 3}

Inleiding

De idee om weefsels te transplanteren voor het vervangen van een ziek orgaan werd al gedocumenteerd in een 15de-eeuws schilderij waar de heiligen Damiaan en Cosmas een transplantatie van een been uitvoerden. Maar het was *pas in het begin van de twintigste eeuw* dat de hoekstenen voor orgaantransplantaties gelegd werden met het uitwerken van de technieken van vasculaire anastomosen (1) en het baanbrekende artikel van Landsteiner in 1901 (2) die het bestaan van verschillende bloedgroepen aantoonde. De publicaties van Medawar in de jaren veertig en vijftig toonden voor het eerst het fenomeen van afstoting en inductie van tolerantie aan (3). Het was in 1953 dat in Boston de eerste niertransplantatie tussen eenige tweelingen uitgevoerd werd (4). Sedertdien heeft de orgaantransplantatie een enorme ontwikkeling doorgemaakt.

Eén van de basisvoorwaarden voor succesvolle transplantatie was het vastleggen van de *weefselhistocompatibiliteit* die gecodeerd wordt op de korte arm van het chromosoom 6 en het zogenaamde „major histocompatibility complex” vertegenwoordigt. De techniek voor de bepaling van deze genetische codering is ondertussen geëvolueerd van serologische tests naar de polymerasekettingreactie(PCR)-techniek (5). Het belang van de HLA-typering is nochtans tot nu toe alleen voor niertransplantatie overtuigend aangetoond.

Samenvatting

Dankzij de recente ontwikkeling van nieuwe immunosuppressiva en de verbetering van chirurgische technieken heeft de orgaantransplantatie in de laatste jaren een enorme ontwikkeling gekend met een spectaculaire verbetering van de resultaten betreffende de patiëntenoverleving, de transplantatieoverleving en de genezing van de ziekte.

In dit artikel wordt vooral ingegaan op de transplantatie van gevasculariseerde organen (lever, pancreas, nier) en van vrije celtransplanten (eilandjes van Langerhans, hepatocyten).

De perspectieven worden geschetst voor het gebruik van organen van andere species die specifiek gekweekt worden om terminaal orgaanfalen van nier, lever en pancreas te behandelen.

De *immunosuppressieve therapie* heeft eveneens een enorme ontwikkeling gekend, nl. van zeer onspecifieke immunosuppressieve middelen zoals totale lichaamsbestraling en toediening van corticoïden naar meer gerichte, op maat ontwikkelde immunosuppressiva die specifiek de werking van immuuncompetente cellen zoals geactiveerde T-helpercellen kunnen onderdrukken door hun werking als calcineurineremmers, zoals bv. FK 506 of ciclosporine (6) waarbij vooral de productie van interleukine-2 geremd wordt. Deze medicaties moeten weliswaar levenslang aan de patiënt toegediend worden. De toepassing van medicaties die slechts gedurende korte tijd moeten toegediend worden, op basis van monoklonale antilichamen die zich tegen geactiveerde

¹ Multidisciplinair symposium „Tolerantie, auto-immuunziekten, en transplantatie” (Gent, 4.12.1999) ingericht door de Vereniging der Geneesheren, Oud-Studenten der Universiteit te Gent.

² Heelkundige Kliniek, Universiteit Gent.

³ Correspondentieadres: prof. dr. U. J. Hesse, Dienst Heelkunde, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent.

T-cellen richten of de receptoren van transmitterstoffen zoals interleukine kunnen blokkeren, ofwel de mediators zelf kunnen neutraliseren (7), is een beduidende stap vooruit in de behandeling van transplantpatiënten.

Alvorens de transplantatie van verschillende organen afzonderlijk te beschrijven, moet één van de hoofdproblemen van de transplantatie vermeld worden, nl. *het tekort aan orgaan-donoren*. In België is dit iets minder het geval, aangezien hier een zeer vooruitstrevende wetgeving bestaat waarbij een zogenaamd „opting out”-systeem gevolgd wordt, d.w.z. dat indien geen verzet aangetekend werd tegen orgaan-donatie bij de overheid, iedereen die hersendood verklaard wordt als een potentiële orgaan-donor geldt. Daardoor is het aantal donoren bijna dubbel zo hoog in België als bv. in Nederland of Duitsland. In de eigen ervaring is het aantal donoren sedert 1991

voortdurend toegenomen, hetgeen ook zijn weerslag vond in het aantal transplantaties (fig. 1). De diagnose van hersendood bij de donor dient door twee of drie van het transplantteam onafhankelijke medici vastgesteld te worden. Voor orgaan-donatie is er praktisch geen leeftijds-limiet; zolang de organen hun functie bewaard hebben, kunnen zij als transplantabel beschouwd worden. Dit betekent dat donoren tussen 6 maanden en 70 jaar in aanmerking komen en zelfs personen van hogere leeftijd.

Met deze problematiek zal de huisarts eveneens geconfronteerd worden indien hij een familie begeleidt die een familiedood verliest, dat na diagnose van hersendood als potentiële donor in aanmerking komt. Voor de consensus van orgaan-donatie wordt nog steeds toestemming gevraagd aan de familie, hoewel dit wettelijk geen verplichting is.

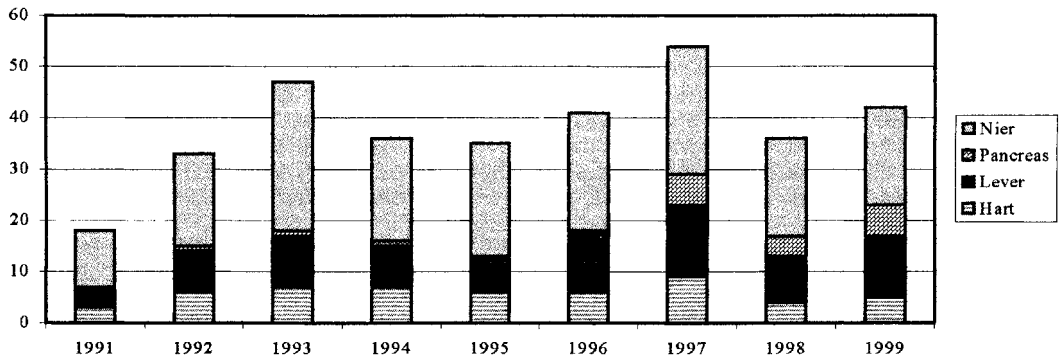


Fig. 1a: Gepreleveerde organen (Universitair Ziekenhuis Gent).

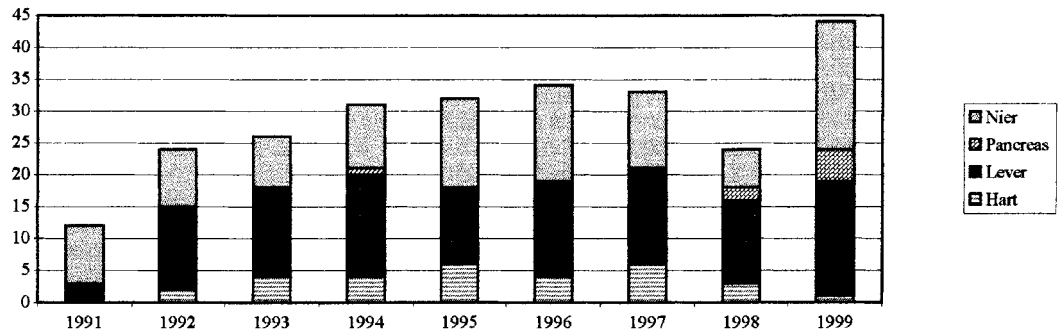


Fig. 1b: Getransplanteerde organen (Universitair Ziekenhuis Gent).

Levertransplantatie

Eén van de belangrijkste evoluties in de techniek van levertransplantatie was de introductie van de venoveneuze bypass tussen V. cava inferior en V. portae en het rechterhart, die de hemodynamische stabiliteit van de patiënt gedurende de anhepatische fase verwezenlijkt (8). Dit heeft tot gevolg gehad dat meer en meer levertransplantaties uitgevoerd werden, ondertussen meer dan 20 000 in Europa en wereldwijd meer dan 70 000. Hierbij zijn de indicaties zeer variabel, zoals dit ook het geval was in het eigen patiëntencollectief van meer dan 250 levertransplantaties (tabel 1). In de eigen reeks van het U.Z. Gent bedraagt de patiëntenoverleving na 5 jaar 71% voor kinderen en 67% voor volwassenen (fig. 2).

Wereldwijd zijn sommige transplanten al 30 jaar en meer in werking. Deze patiënten worden gewoonlijk behandeld met de calcineurineremmers ciclosporine A of FK 506, als monotherapie toegediend of samen met azathioprine (Imuran[®]) of mycofenolaat mofetil (Cellcept[®]) (9) die de laatste jaren als immunosuppressiva worden toegediend bij de nog steeds gebruikte corticoïdentherapie. De incidentie van *rejectie* varieert thans onder deze immunosuppressiva tussen 20 en 40%. Deze rejecties zijn meestal goed behandelbaar met een hogere dosis corticoïden of door toediening van monoklonale antilichamen.

TABEL 1

Indicaties van levertransplantaties bij kinderen en volwassenen
(Universitair Ziekenhuis Gent)

| | |
|--------------------------|-----|
| <i>Volwassenen</i> | |
| alcoholische cirrose | 42 |
| virale hepatitis (+HCC*) | 110 |
| metabole ziekte | 28 |
| HCC* | 9 |
| idiopathisch | 8 |
| retransplantatie | 22 |
| <i>Kinderen</i> | |
| biliaire atresie | 28 |
| metabole ziekte | 12 |
| virale hepatitis | 9 |
| idiopathisch | 4 |
| retransplantatie | 6 |

* HCC: hepatocellulair carcinoom.

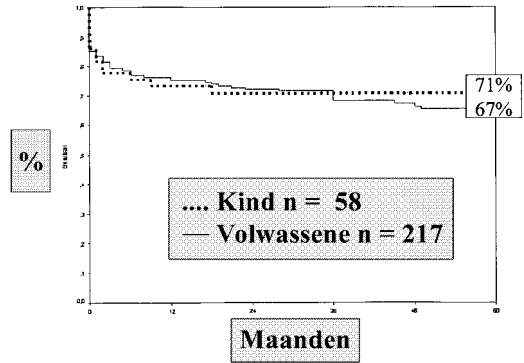


Fig. 2: Patiëntenoverleving/levertransplantatie (Universitair Ziekenhuis Gent).

De resultaten na levertransplantatie zijn afhankelijk van de indicatie en de patiëntselectie. Het betreft nog steeds een grote chirurgische ingreep die 10 à 12 uren in beslag kan nemen, maar niettegenstaande dit de laatste jaren slechts een mortaliteit van 5 à 10% vertoont (10).

Meer recente technische ontwikkelingen zijn het gebruik van de linkerleverkwab van een levende donor (11), vooral voor de transplantatie bij kinderen, of de leversplijtingstechniek (10) die het mogelijk maakt een donorlever te delen en in twee patiënten te transplanteren om zo het orgaantekort op te vangen. De resultaten zijn bijna even goed als bij de conventionele levertransplantatie. Zoals voor levertransplantatie bij chronisch leverlijden zijn de resultaten bij patiënten met acuut leverfalen, meestal veroorzaakt door virale infecties of intoxicaties, zeer behoorlijk. Hierbij worden naast de orthotope levertransplantatie ook technieken gebruikt waarbij de lever van de patiënt niet volledig geresceerd wordt en de transplantlever als auxiliaire lever ofwel orthotoop of heterotoop bijgepland wordt om tijdelijk het leverfalen te overbruggen en de eigen lever de kans te geven om te recupereren. De resultaten hiervan in de literatuur bedragen 60-70% éénjaarsoverlevingen (12).

De eerste klinische trials met het gebruik van hepatocytenbevattende bioreactoren zijn ook aan het Universitair Ziekenhuis in Gent als fase-I-studies begonnen (13).

Pancreastransplantatie

In tegenstelling tot de levertransplantatie is de indicatie hier geen vitale aanwijzing. Reeds in de vorige eeuw probeerde men stukken pancreas van het schaap te transplanteren bij juveniele type-1-diabetici, maar zonder groot gevolg. In 1922 werd door Banting en Best insuline geïsoleerd (14) en in de jaren zestig werd aan het afzonderen van geïsoleerde eilandjes gewerkt (15). De eerste pancreastransplantatie werd in 1966 door Kelly en Lillehei aan de Universiteit van Minnesota (Minneapolis) uitgevoerd.

De *indicatie* voor pancreastransplantatie is juveniele diabetes mellitus type 1, meestal gepaard gaande met de triopathie: diabetische nefropathie, retinopathie en neuropathie. Bij de meeste patiënten werd een gecombineerde nier- en pancreastransplantatie uitgevoerd in het stadium van terminaal nierfalen.

De *resultaten* zijn over de jaren zeer sterk verbeterd, niet alleen wat de patiëntenoverleving maar ook wat de transplantoverleving betreft (16). Tussen 1966 en 1976 was na 1 jaar amper 10% van de transplanten nog in functie en was 80% van de patiënten overleden. In de meest recente series liggen transplant- en

patiëntenoverleving tussen 95 en 100% (17, 18) (fig. 3). De afstotingsincidentie bij deze patiënten is eveneens merkkelijk gereduceerd naar 10 à 20%. Dit is te danken aan de nieuwe immunosuppressieve geneesmiddelen zoals FK 506, ciclosporine en mofetil.

De langstwerkende getransplanteerde pancreas is reeds meer dan 20 jaar in functie. Wereldwijd zijn ondertussen meer dan 10 000 pancreastransplantaties uitgevoerd. In de toekomst zullen ook meer patiënten die nog geen nierinsufficiëntie hebben solitaire pancreastransplantaties ondergaan, hetgeen nu reeds in enkele klinieken met goede resultaten uitgevoerd wordt. De drainage van de exocriene secretie van de pancreas in de blaas was hierbij een belangrijke stap om vroegtijdige afstoting van de transplanten op te sporen (18). Men kan hierdoor de amylase en lipase rechtstreeks in de urine meten waarbij een afstoting van het orgaan aan de hand van de daling van de exocriene secretie kan opgespoord worden.

De resultaten van eilandtransplantaties zijn nog niet te vergelijken met de resultaten van gevasculariseerde pancreastransplantaten zodat de verdere evolutie zal moeten aantonen of deze methode voor diabetici al dan niet van klinische toepassing zal zijn (19, 20).

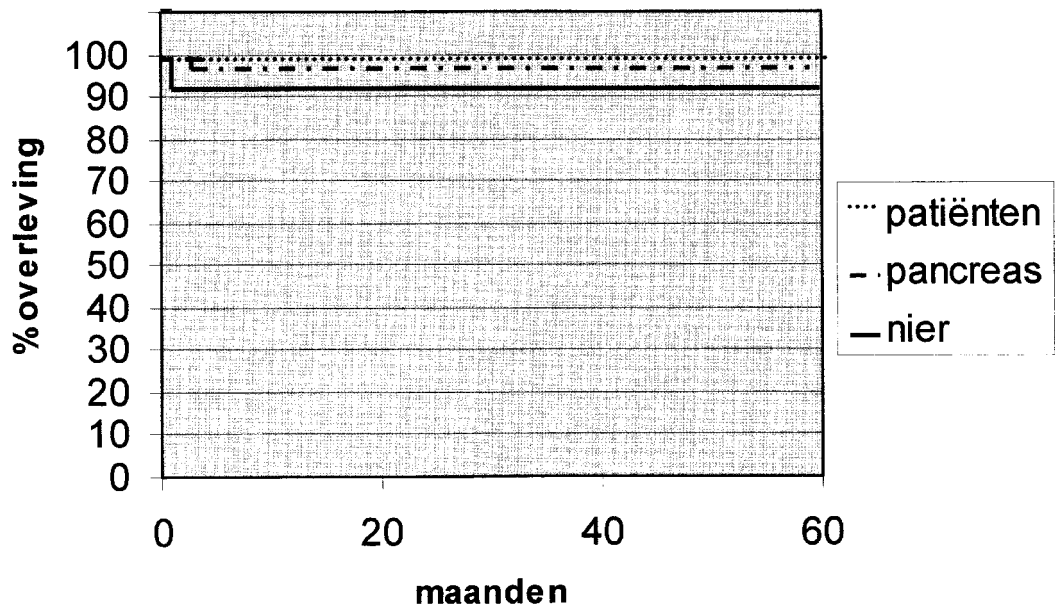


Fig. 3: Patiënten- en pancreas-nier-overleving na transplantatie ($n = 22$) (Universitair Ziekenhuis Gent).

Niertransplantatie

De meeste ervaring betreffende de transplantatie van solide organen betreft uiteraard de niertransplantatie. Tot op heden werden wereldwijd meer dan 450 000 niertransplantaties uitgevoerd. De klassieke *indicaties* zijn meestal chronische glomerulonefritis, pyelonefritis, analgeticanefropathie of secundaire nefropathieën ten gevolge van diabetes, amyloïdose of jicht. Ook cystenieren vormen een klassieke indicatie. Absolute tegenaanwijzingen zijn maligniteit, infectie en refractaire niet-compliance bij deze patiënten. Relatieve contra-indicaties zijn een niet-buikbare lage urinaire tractus, chronisch hartfalen, chronisch pulmonaal lijden, renale ziekten met hoge frequentie van recidief, aorto-iliacale verkalking en andere vaatpathologieën of een leeftijd met beperkte levensverwachting.

Het grootste probleem bij niertransplantatie is *het orgaantekort*. Er staan veel meer patiënten op de wachtlijst dan er organen beschikbaar zijn, en de wachttijd bedraagt meestal tussen 1 à 2 jaar. Er wordt naar nieuwe wegen gezocht waarbij uiteindelijk de nieren van levende niet-verwante donoren, meestal partners, vrienden of echtgenoten, gebruikt worden en waar men uitstekende éénjaarstransplantoverlevingscijfers verkrijgt die tussen 90 en 100% liggen (21). Ook levende verwante donoren zijn sedert lange tijd een klassieke donorbron die het probleem van orgaantekort gedeeltelijk verhelpt. De laatste tijd is ook over het gebruik van niet-hartkloppende donoren gemeld, die het tekort aan donororganen zouden kunnen verhelpen (22).

De *immunosuppressie* bestaat meestal uit een combinatie van ciclosporine (Neoral[®]) of FK 506 (Tacrolimus[®]), mofetil (Cellcept[®]) of

azathioprine (Imuran[®]) en steroïden. Hierbij treden afstotingsverschijnselen op in 30 à 50% van de gevallen (9), zoals ook in de reeks van bijna 600 niertransplantpatiënten van het Universitair Ziekenhuis Gent. De laatste tijd kon dit percentage nog verminderd worden (7, 8).

Infecties spelen meer en meer een ondergeschikte rol vermits nieuwe diagnostische methoden beschikbaar zijn voor het vroegtijdig opsporen van de bijzonder gevreesde cytomegalievirusinfectie (met de PCR-techniek). Met het virustaticum ganciclovir (Cymevene[®]) beschikt men daarenboven over een zeer doeltreffend geneesmiddel om de therapie vroegtijdig in te zetten.

Vooruitzichten

De transplantatie van de abdominale organen, maar ook de hart- en hart-longtransplantatie en recentelijk ook de dunnedarmtransplantatie hebben een enorme evolutie ondergaan die gepaard gaat met een relatief lage morbiditeit, een aanvaardbare mortaliteit, en vooral met een duidelijke winst aan levenskwaliteit voor deze terminaal zieke patiënten.

Ondertussen zijn ook talrijke kostenbatenanalyses gepubliceerd die duidelijk het voordeel aantonen van orgaantransplantatie.

Wat het chronisch orgaantekort betreft, zal in de toekomst vooral het onderzoek van xenotransplantatie verder gestimuleerd worden, waarbij ondertussen vooral transgene dierspecies gebruikt worden. De voor de hyperacute afstoting verantwoordelijke genen zijn geïdentificeerd en kunnen gentechnisch gemanipuleerd worden om deze afstoting te voorkomen. Men kan verwachten dat de eerste klinische proeven hieromtrent binnen 3 à 5 jaar zullen doorgaan.

LITERATUUR

1. CARRELL A. Results of the transplantation of blood vessels, organs, and limbs. JAMA 1908; 51: 1662-1668.
2. LANDSTEINER V. Über die Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wiener Klin Wochenschr 1901; 46: 1182-1184.
3. MEDAWAR PB. A second study of behaviour and fate of skin homografts in rabbits. J Anat 1945; 79: 157-176.
4. MERRILL JP, MURRAY JE, HARRISON, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. JAMA 1956; 160: 277.
5. WARBURTON PE, GREIG GM, HAAF T, WILLARD HF. PCR amplification of chromosome-specific alpha satellite DNA: definition of centomeric STS markers and polymorphic analysis. Genomics 1991; 11: 324-333.
6. STRATTA RJ. Optimal immunosuppression in pancreas transplantation. Transplant Proc 1999; 31: 619-621.
7. NASHAN B, LIGHT S, HARDIE IR, LIN A, JOHNSON JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. Transplantation 1999; 67: 110-115.

8. STARZL TE, GROTH CG, BRETTSCHEIDER L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 68: 392-415.
9. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 1995; 345: 1321-1325.
10. DE VILLEDE GOYET J, OTTE JB. Cut down and split liver transplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, USA: W. B. Saunders, 1996.
11. DE HEMPTINNE B, DECRUYENAERE J, VAN WINCKEL M, et al. Levertransplantatie met een partiële leverkwab van een levende donor. *Tijdschr Geneesk* 1992; 48: 291-294.
12. TERPSTRA OT, SCHALM SW, WEIMAR W, et al. Auxiliary partial liver transplantation for end-stage chronic liver disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 1507-1511.
13. DEMETRIOU AA, WHITING GJ, LEVENSON SM, et al. New method of hepatocyte transplantation and extracorporeal liver support. *Ann Surg* 1986; 204: 259-271.
14. BANTING FG, BEST GH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-255.
15. MOSKALEWSKI S. Isolation and culture of the islets of Langerhans of the Guinea pig. *Gen Comp Endocrinol* 1964; 5: 342-354.
16. SUTHERLAND DE, GOETZ FC, NAJARIAN JS. One hundred pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1984; 200: 414-440.
17. HESSE UJ, MAENE L, TROISI R, DE HEMPTINNE B, PATTYN P, LAMEIRE N. Arterial reconstruction in hepatic and pancreatic allograft transplantation following multi-organ procurement. *Transplant Proc* 1999. In druk.
18. BARTLETT ST, SCHWEITZER EJ, JOHNSON LB, et al. Equivalent success of simultaneous pancreas kidney and solitary pancreas transplantation. A prospective trial of tacrolimus immunosuppression with percutaneous biopsy. *Ann Surg* 1996; 224: 440-449, 449-452 (discussion).
19. International Islet Transplant Registry. Newsletter ITR 1996; 6: 2-20.
20. KEYMEULEN B, LING Z, GORUS FK, et al. Implantation of standardized beta-cell grafts in a liver segment of IDDM patients: graft and recipients characteristics in two cases of insulin-independence under maintenance immunosuppression for prior kidney graft. *Diabetologia* 1998; 41: 452-459.
21. TERASAKI PI, CECKA MJ, GJERTSON DW, TAKEMOTO S. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-336.
22. KOOTSTRA G. The asystolic, or non-heartbeating, donor. *Transplantation* 1997; 63: 917-921.