

BEST ZO KORT MOGELIJKE DIALYSEPERIODE

Niertransplantatie bij kinderen



De incidentie van transplantatie bij kinderen is de laatste jaren licht gestegen van 12 tot ongeveer 15 per jaar. Oorzaak is een toename van preëemptieve transplantaties, zonder voorafgaande dialyseperiode. Een goede evolutie, want uit onderzoek blijkt dat de dialyseperiode bij kinderen best zo kort mogelijk wordt gehouden.

Rita Van Damme-Lombaerts en Jean Herman



Rita Lombaerts

is hoofd van de afdeling Kindernefrologie en Orgaantransplantatie UZ Leuven, Campus Gasthuisberg

rita.lombaerts
@uz.kuleuven.ac.be



Jean Herman

is klinisch medisch medewerker op de afdeling Kindertransplantatie UZ Leuven, Campus Gasthuisberg

In België gebeurde tussen 1960 en 1975 sporadisch een niertransplantatie bij kinderen en dit in volwassen nefrologie-afdelingen (Université Libre de Bruxelles (ULB) – Université Catholique de Louvain (UCL) – Centre Hospitalier Universitaire de Liège (CHU). In de UCL werd een belangrijk programma opgestart met levende donoren bij kinderen in hoofdzaak voor niet-residenten. Het scepticisme was in die periode zeer groot wat de resultaten betrof, vooral op middellange en lange termijn. De immuunsuppressieve behandeling in deze beginperiode bestond uit totale irradiatie, anti-lymfocytenserum, steroïden en Azathioprine. In de jaren 1980 werd ook aan kinderen Cyclosporine A als immuunsuppressivum toegediend en werden de overlevingsresultaten duidelijk beter. De nieuwere immuunsuppressiva van de laatste 10 jaren, zoals Tacrolimus, Mycophenolaat Mofetil, en de monoclonale antilichamen tegen de interleukine-2 receptoren, zijn inmiddels ook beschikbaar voor kinderen en hebben deze resultaten nog verbeterd. Als gevolg van gespecialiseerde kennis en grote ervaring in een zeer beperkt aantal pediatrie centra, zijn de resultaten zowel op korte als lange termijn momenteel zeer hoopvol. Niertransplantatie is daarom, op dit ogenblik de voorkeursbehandeling ingeval van terminale nierinsufficiëntie bij kinderen.

Een 'pediatrisch' transplantatieprogramma met volwaardige faciliteiten van pediatrie dialyse en transplantatiebehandeling binnen de muren van een kinderafdeling, werd opgestart in Brussel in Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola (HUDERF) in 1976 en in Leuven – Universitair Ziekenhuis, Katholieke Universiteit Leuven (UZ - KUL) in 1980. Deze twee centra behandelen tot op heden het grootste deel van de getransplanteerde kinderen in België: 158 transplantaties bij kinderen werden in HUDERF en 144 in UZ-KUL vanaf de beginperiode tot eind december 2008 uitgevoerd. Hiervan zijn respectievelijk 18 en 30 met een levende donor (LD) en 20 en 11 als preëemptieve transplantatie (transplantatie zonder voorafgaande dialyseperiode) verricht. In Luik (CHU), in het ziekenhuis van de Rijksuniversiteit Gent (RUG) en van de Universitaire Instelling Antwerpen (UIA) werd recent ook een pediatrisch transplantatieprogramma gestart maar hieromtrent zijn geen gegevens beschikbaar.

“ Jonge donoren zouden preferentieel aan kinderen moeten gealloceerd worden ”

REGIO EUROTRANSPLANT

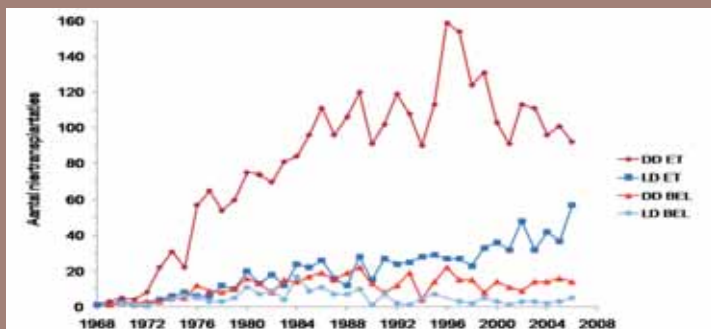
Binnen de regio van Eurotransplant (ET) waarvan België deel uitmaakt, samen met Nederland, Duitsland, Luxemburg, Oostenrijk en Slovenië, gebeuren jaarlijks ongeveer 100 transplantaties bij kinderen waarvan 80% met een overleden donor (DD = deceased of overleden donor) en 20% met een LD. België maakt 14% van de DD transplantaties uit en 22% van de LD-transplantaties bij kinderen binnen ET (Fig. 1).

Het allocatiesysteem van ET geeft een zekere voorrang aan kinderen waardoor de wachttijd korter is dan bij volwassenen. Desondanks varieert deze wachttijd tussen 295 en 450 dagen en is daarmee veel langer vergeleken met landen waar prioriteit voor DD-donoren tot 25 jaar bestaan ten aanzien van kinderen zoals Frankrijk en Italië. In tegenstelling met de NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) is het aandeel levende donoren in België kleiner. In de Verenigde Staten is dit ongeveer 50%, in België 11%. Hierin zien we geen wijziging optreden de laatste jaren.

Het aantal preëemptieve transplantaties dat volgens NAPRTCS in de USA op 25% ligt, is in België slechts 14%. Niettemin is er in ons land de jongste jaren een trend tot toename van dergelijke transplantaties. Deze transplantaties gebeuren preferentieel met een levende donor.

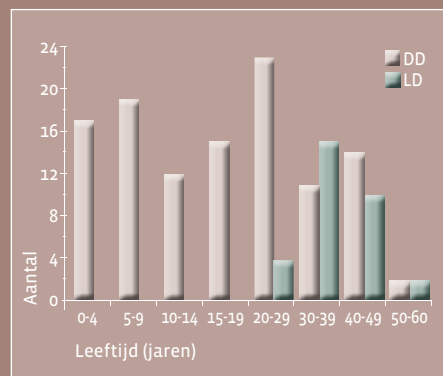
Figuur 1

Aantal niertransplantaties verricht bij kinderen jonger dan 16 jaar in de eurotransplantregio (ET) en in België (Bel) tussen 1968 en 2006 met overleden donoren (DD) en levende donoren (LD).



Figuur 2

Leeftijd donoren (KUL).



Binnen ET zijn 2.8% van de donoren voor transplantaties bij kinderen jonger dan 5 jaar, 2.3% tussen 6 en 10 jaar en 16.6% tussen 10 en 20 jaar. Dit patroon schijnt weinig te veranderen in de loop der jaren (ET niet-gepubliceerde data). Vele DD-donoren die voor kinderen gebruikt worden, zijn bijgevolg ouder dan 20 jaar. In het centrum van de KUL zijn de leeftijden van de donoren weergegeven in figuur 2.

Jonge donoren zouden preferentieel aan kinderen moeten gealloceerd worden. Maar dit onderwerp heeft een lange voorgeschiedenis van controverse. In 1992¹ rapporteerde men dat er een verhoogd risico voor trombose bestaat wanneer donoren jonger dan 10 jaar worden gebruikt voor kinder-receptoren. Dat resulteerde in het massaal afwijzen van jonge overleden donoren, vooral in de USA.

Sinds het gebruik van 'en bloc' nieren waarbij twee nieren samen ingeplant worden in dezelfde receptor, is het anatomisch probleem van de jonge donor grotendeels opgelost. Men stelt vast dat deze jonge organen het op lange termijn zeer goed doen, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Pape L.² toonde bovendien aan dat de nierfunctie 3 en 5 jaar na transplantatie veel beter is bij kinderen die een pediatrische orgaan ontvingen. De nierafmeting neemt beduidend toe in het eerste jaar na transplantatie, wat niet het geval is bij implanteren van een volwassen donornier bij een kind. Een 'Young for Young'-programma waarbij jonge donoren preferentieel aan kinderen worden gegeven is helaas nog niet van toepassing binnen ET.

TRANSPLANTATIES IN LEUVEN

Er bestaan geen nationale gegevens over de resultaten van niertransplantatie bij kinderen zodat deze van het centrum te Leuven (KUL) hierna vermeld worden. Sinds 1980 werden 144 transplantaties verricht bij 129 kinderen in het Universitair Ziekenhuis, KULeuven. De onderliggende pathologie waardoor kinderen een niertransplantatie nodig hebben, is congenitaal en erfelijk in 75% van de gevallen met renale hypo-dysplasie als grootste groep en verworven in 25% van de gevallen met focale glomerulosclerosis als belangrijkste groep (Fig. 3). Bij 21% van de transplantaties betrof het een LD en 7.6% van de transplantaties gebeurde preëemptief. De patiëntoverleving berekend volgens Kaplan Meier, is 97% na 1 jaar, 94% na 5 jaar en 92% na 10 jaar (Fig. 4). De overleving van de greffe is voor de totale groep na 1 jaar 94%, na 3 jaar 87%, na 5 jaar 81% en na 10 jaar 67%.

Wanneer we de overleving berekenen, opgesplitst voor de periode 1980-1994 en 1995-2008, dan zien we een duidelijke verbetering. Fig. 5 geeft aan dat de patiëntoverleving na 5 jaar 96% is in de jongste periode en 91% in de eerste periode; de greffe overleving is van 74% na 5 jaar in de periode 1980-1994 naar 83% geëvolueerd in de periode 1995-2008. Dit illustreert dat zowel de betere behandelingsmogelijkheden als centrumervaring van groot belang zijn.

Voor levende donor greffes zijn de resultaten discreet beter: de overleving is na 1 jaar 93%, na 3 jaar 89% na 5 jaar 85% en na 10 jaar 69% (Fig. 6).

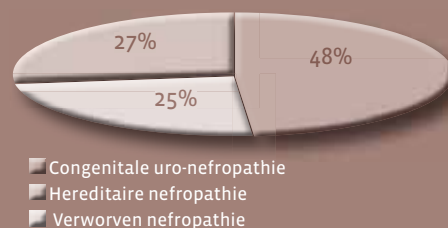
Vergeleken met de NAPRTCS³ zijn onze resultaten zeer bemoedigend. NAPRTCS rapporteert een greffe overleving voor LD van 79% na 5 jaar voor de periode 1987-1995 en van 85% voor de periode 1996-2005 en voor DD van slechts 65% en 76% respectievelijk voor dezelfde periodes.

In onze patiëntenpopulatie waren 18 kinderen jonger dan 4 jaar op het ogenblik van de transplantatie en de overlevingsresultaten zijn zeer goed. In deze leeftijdsgroep is de greffe overleving na 10 jaar 82% en is daarmee beter dan bij oudere kinderen.

De mortaliteit was 7% in de totale cohorte over 28 jaar follow-up. De voornaamste doodsoorzaken zijn 'bacteriële' infecties en cardiovasculaire complicaties. De incidentie van acute afstoting evolueerde van 55% in de beginfase van het UZ-transplantatieprogramma, naar 6% de laatste jaren dankzij de betere immuunsuppressiva, de grotere centrumervaring, en de multidisciplinaire aanpak van patiënten. Hiermee scoort UZ-KUL duidelijk beter dan 13 à 15% gerapporteerd door de NAPRTCS in recente periodes. De voornaamste reden van verlies van het getransplanteerde orgaan is 'chronische afstoting' en 'terugkeer van de oorspronkelijke ziekte' in het getransplanteerde orgaan. Dit blijft een grote bezorgdheid en tegelijk de grootste medische uitdaging.

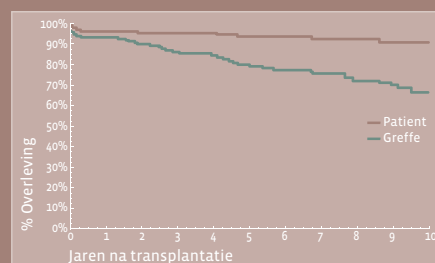
Figuur 3

Onderliggende nierpathologie bij 144 transplantaties (KUL).



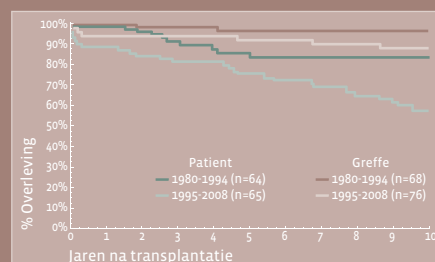
Figuur 4

Patiëntoverleving en greffe overleving van alle kindertransplantatie verricht in UZ-KUL (1980-2008).



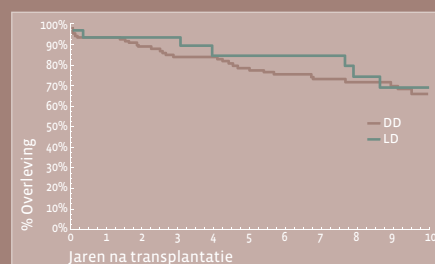
Figuur 5

Patiënt en greffe overleving opgedeeld per periode.



Figuur 6

Greffe overleving van transplantatie bij kinderen volgens donorbron in UZ-KUL (1980-2008).



RISICOFACTOREN

Risicofactoren die de resultaten van transplantatie bij kinderen beïnvloeden, werden reeds veelvuldig onderzocht met multivariantie cox regressie analyse. In onze patiëntengroep tot 2003⁴ bleek, wanneer alleen de greffen geïncludeerd werden die na 1 jaar nog functioneel waren, de volgende factoren significant en independente factoren te zijn die de greffe overleving beïnvloeden: de afwezigheid van calcineurine inhibitoren (HR 5,06 p = 0,00028, 2 HLA A mismatches (HR 5,92 p = 0,00022), de duur van de dialyse voor transplantatie (HR 1,35, p = 0,0035) en de creatinine clearance op 1 jaar na transplantatie (HR 0,96, p = 0,001). Ons onderzoek laat toe te pleiten voor een zo kort mogelijke dialysetijd vóór de transplantatie. Daarom ook wordt, de dag van vandaag, preëemptieve transplantatie bij elk kind met terminale nierinsufficiëntie overwogen.

Wij concluderen ook uit ons onderzoek dat de HLA-matching een prioriteit moet zijn bij de aanvaarding van het orgaan. Uiteraard is goede, individueel bepaalde immuunsuppressie van cruciaal belang om acute en chronische rejections te voorkomen.

Historische data gaven een minder goede overlevingskans in geval van jonge receptoren, vooral ten gevolge van hoge incidentie van vasculaire trombose. Maar dat is momenteel achterhaald. Zeer jonge kinderen, zoals ook in onze ervaring, doen het zeer goed mits een adequate multidisciplinaire aanpak; zij hebben bovendien minder risico op acute rejections. Problemen van groeiretardatie zijn in deze leeftijdsgroep veel kleiner dan bij oudere kinderen: ze vertonen een reële groei-inhaalbeweging na een succesvolle transplantatie zonder groeihormoontherapie³.

De leeftijdsgroep waar de resultaten het minst goed zijn, zijn de adolescenten ten gevolge van 'non adherence'⁵. Zeer goede psychologische en sociale begeleiding is een absolute noodzaak in deze groep patiënten. De transitie van de adolescent naar volwassen nefrologieafdelingen vergt een specifieke langdurige voorbereiding.

De kwaliteit van leven van onze jonge patiënten na niertransplantatie wordt als zeer goed ervaren en vergelijkbaar met een gezonde populatie⁶, zoals onlangs in de KUL-patiëntenpopulatie werd bevestigd.

DIALYSETIJD BEST ZO KORT MOGELIJK

In België is op dit ogenblik niertransplantatie de eerste keuze voor de behandeling van een kind met chronische nierinsufficiëntie. De resultaten na transplantatie verbeteren gestaag door betere inzichten in de factoren die deze beïnvloeden, betere immuunsuppressie en betere multidisciplinaire begeleiding van het kind en zijn gezin. De levenskwaliteit is hoogstaand na transplantatie.

Ervaring van het centrum is zeer belangrijk omdat de incidentie van niertransplantatie bij kinderen klein is en de pathologie die ermee samenhangt zeer complex is. Hoewel

La transplantation rénale pédiatrique en Belgique

- Ces dernières années, l'incidence de la transplantation rénale pédiatrique est en légère augmentation, elle est en effet passée de 12 à 15 environ par an. En cause, une augmentation des transplantations préemptives, sans période de dialyse préalable.
- En Belgique, la transplantation rénale est actuellement le traitement de premier choix pour les enfants souffrant d'insuffisance rénale chronique. Les résultats après transplantation sont en constante amélioration en raison d'une plus grande compréhension des facteurs qui les influencent, d'une meilleure immunosuppression et d'un suivi multidisciplinaire amélioré de l'enfant et de sa famille. La qualité de vie est désormais plus élevée après transplantation.
- L'expérience revêt une très grande importance étant donné que l'incidence de la transplantation rénale chez les enfants est faible et que la pathologie associée est extrêmement complexe. Bien que les enfants jouissent d'une certaine priorité sur la liste d'Eurotransplant, les temps d'attente pourraient encore être raccourcis, d'autant qu'il a été démontré qu'il est préférable de réduire le plus possible le temps de dialyse. Il convient dès lors d'encourager la transplantation préemptive et le recours à des donneurs vivants.
- Un traitement prophylactique adapté après transplantation est indispensable afin de diminuer les décès par infections bactériennes et les complications cardiovasculaires à un âge précoce.
- Néanmoins, la perte d'organes due à un rejet chronique et la réapparition de la pathologie sous-jacente restent à la fois une préoccupation et un défi médical. Il est indispensable de mener des études randomisées à ce propos. Les succès obtenus par le passé dans le domaine des transplantations chez les enfants et les encouragements de nos jeunes patients et de leurs parents nous soutiennent dans la recherche de solutions optimisées à long terme.

kinderen een zekere prioriteit krijgen op de wachtlijst van Eurotransplant, zouden de wachttijden nog korter kunnen, te meer daar aangetoond is dat de dialysetijd best zo kort mogelijk wordt gehouden. Preëemptieve transplantatie en gebruik van levende donoren dienen bijgevolg aangemoedigd.

Overlijden door bacteriële infecties en cardiovasculaire complicaties op jonge leeftijd vragen naar een aangepaste profylactische behandeling na transplantatie om dit te beperken.

Het verlies van organen door chronische afstoting of terugkeer van de onderliggende pathologie blijft een bezorgdheid en tegelijkertijd een medische uitdaging. Gerandomiseerde trials zijn hiervoor nodig. Het succes van het verleden in het domein van transplantaties bij kinderen, en de aanmoediging van onze jonge patiënten en hun ouders, steunen ons in het zoeken naar nog betere oplossingen op lange termijn. ●•

1 Harmon W.E., Alexander S.R., Tejani A., Stablein D. The effect of donor age on graft survival in pediatric cadaveric renal transplant recipients - A report of the North American Pediatric Renal Transplant Collaborative Study. *Transplantation* 1992; 54: 232-7.

2 Pape L., Hoppe J., Becker T., et al. Superior long-term graft function and better growth of grafts in

children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2596-600.

3 Smith J.MN, Stablein D.M., Munoz R., Hebert D., Mc Donald R.A. Contributions of the transplant registry: The 2006 annual report of the North American Pediatric renal trials and collaborative studies (NAPRTCS). *Pediatr Transplantation*

2007; 11: 366-373.

4 Herman J. Multivariate analysis of factors related to graft outcome in pediatric renal transplantation: a single center study. Thesis: Renal transplantation in children. March 2006,35-60.

5 Dobbels F., Van Damme-Lombaerts R., Vanhaecke J., De Geest S. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in

adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 381-90.

6 De Corte L., Dobbels F., Van Damme-Lombaerts R. Comparison of quality of life perceptions between adolescent renal transplant patients, their parents and healthy controls: a perfect match? 5th Congress of the International Pediatric Transplant Association, Istanbul, Turkey, April 18-21, 2009.