



6^{de} Vlaamse Nefrologiedag

Nier allocatie

– Hoe krijgt uw dialyse patiënt een nier van overleden donor ?

Wachtlijst voor niertransplantatie

– Wat moet het dialyse centrum doen als de patiënt erop staat ?



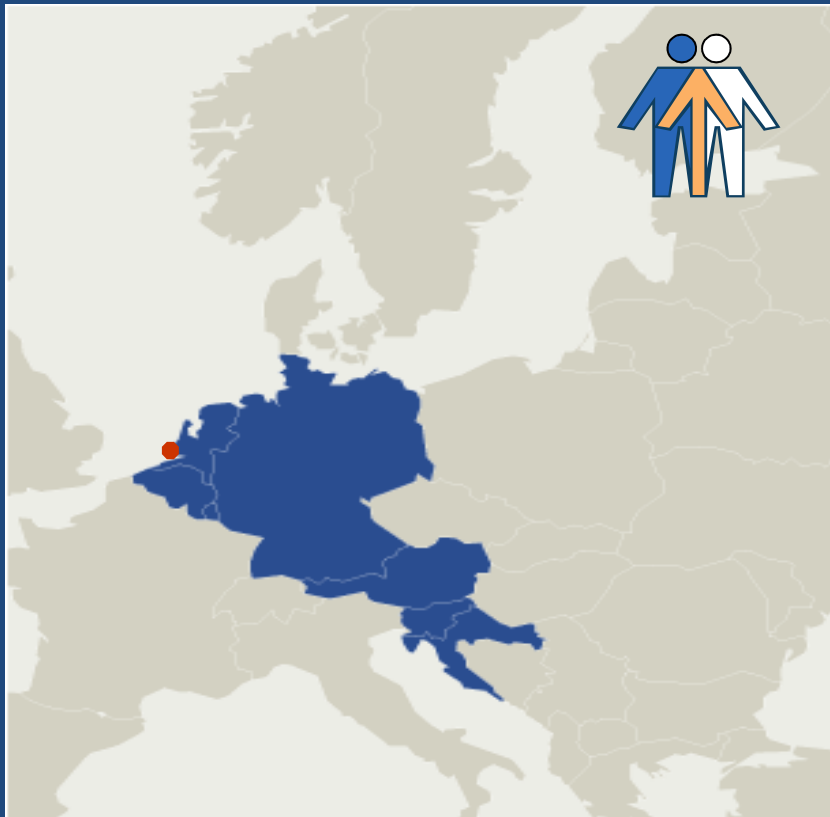
Inleidende begrippen

- o Eurotransplant – ET
- o Allocatie procedure
- o Weefseltypering of HLA-typering
- o Antistoffen tegen HLA-antigenen

Eurotransplant International Foundation

Cooperating saves lives

Eurotransplant International Foundation is a non-profit service organization for a patient-oriented allocation of donor organs. Active for transplant centers and their associated tissue typing laboratories and donor hospitals in seven countries, Eurotransplant ensures an optimal use of donor organs.



Hoofdkwartier : Leiden, Nederland

- On-line registratie op wachtlijst via transplantatie centra
- On-line registratie van orgaandonoren
- Coördinatie centrum – Call Center
 - Match programma – computer
 - Aanbod procedure – telefonisch “uitbellen”

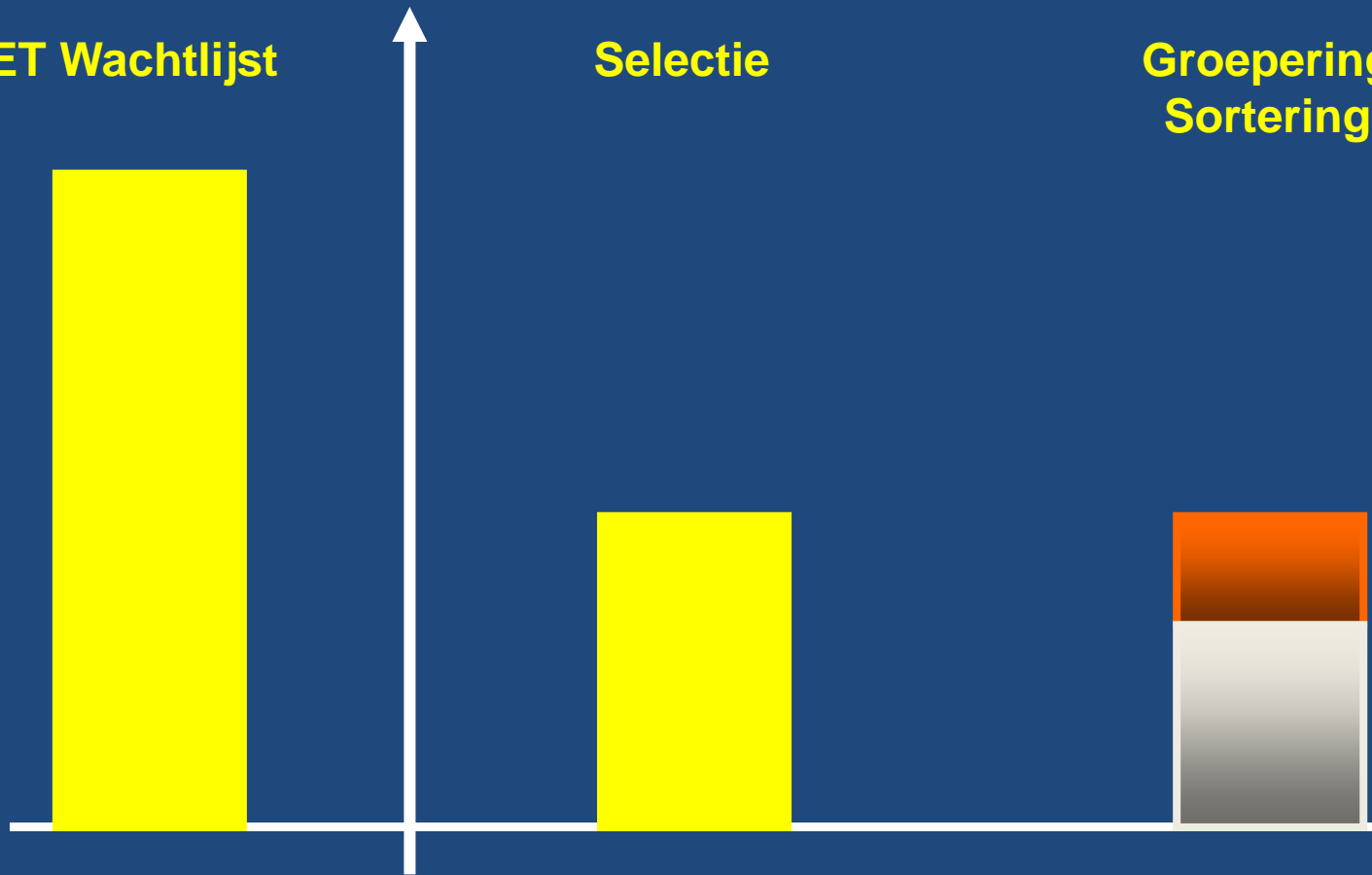
Allocatie Procedure

Computer Match Programma

ET Wachlijst

Selectie

Groepering
Sortering



Orgaan van een donor

Matchlijst

Allocatie Procedure

Orgaan aanbod procedure

Matchlijst

Aanbod / Geen Aanbod

Accepteren / Afwijzen

Transplantatie / Geen transplantatie



Weefseltypering – HLA typering



Human Leucocyte Antigen (MHC)

Eiwitten op het oppervlakken van alle cellen (muv RBC)

Spelen rol in de herkenningstrategie van "eigen" en "vreemd" - immuniteit

HLA Klasse I : HLA-A, HLA-B
HLA Klasse II : HLA-DR

Zeer vele varianten – polymorfisme

Antistoffen tegen niet-eigen HLA

Overgeërfd van vader & moeder



Vader
Moeder

AB0: **A** HLA: **A1 B8 DR3 A2 B7 DR1**
AB0: **0** HLA: **A19 B15 DR1 A9 B5 DR3**

Patiënt

AB0: **A** HLA: **A1 B8 DR3 A9 B5 DR3**
HLA: **A1 A9 B5 B8 DR3 DR3**

Weefseltypering – HLA typering

HLA bepalingen

Genetische methode – PCR-SSO

HLA bepalingen		Match HLA	
HLA-A	A*2401, A*3102	A9	A19
HLA-B	B*1801, B*1802	B18	
HLA-DR	DRB1*0101, DRB1*1602	DR1	DR16
HLA-A	A*2302, A*0303	A9	A3
HLA-B	B*6204, B*3501	B15	B35
HLA-DR	DRB1*0101, DRB1*1401	DR1	DR14



HLA mismatching

HLA-mismatching

= het berekenen van de verschillen tussen de Match HLA van de ontvanger en van de nierdonor

Donor	AB0:A	HLA:	A1 A2	B8 *	DR2 DR3	
Patiënt	AB0:A	HLA:	A1 A9	B5 B8	DR3 *	
HLA-A,B,DR Sharing :			1	1	1	= 3 SH
HLA-A,B,DR Mismatch :			1	0	1	= 2 MM

HLA – A-B-DR Mismatch

“kwalitatief verschil tussen A-B en DR”

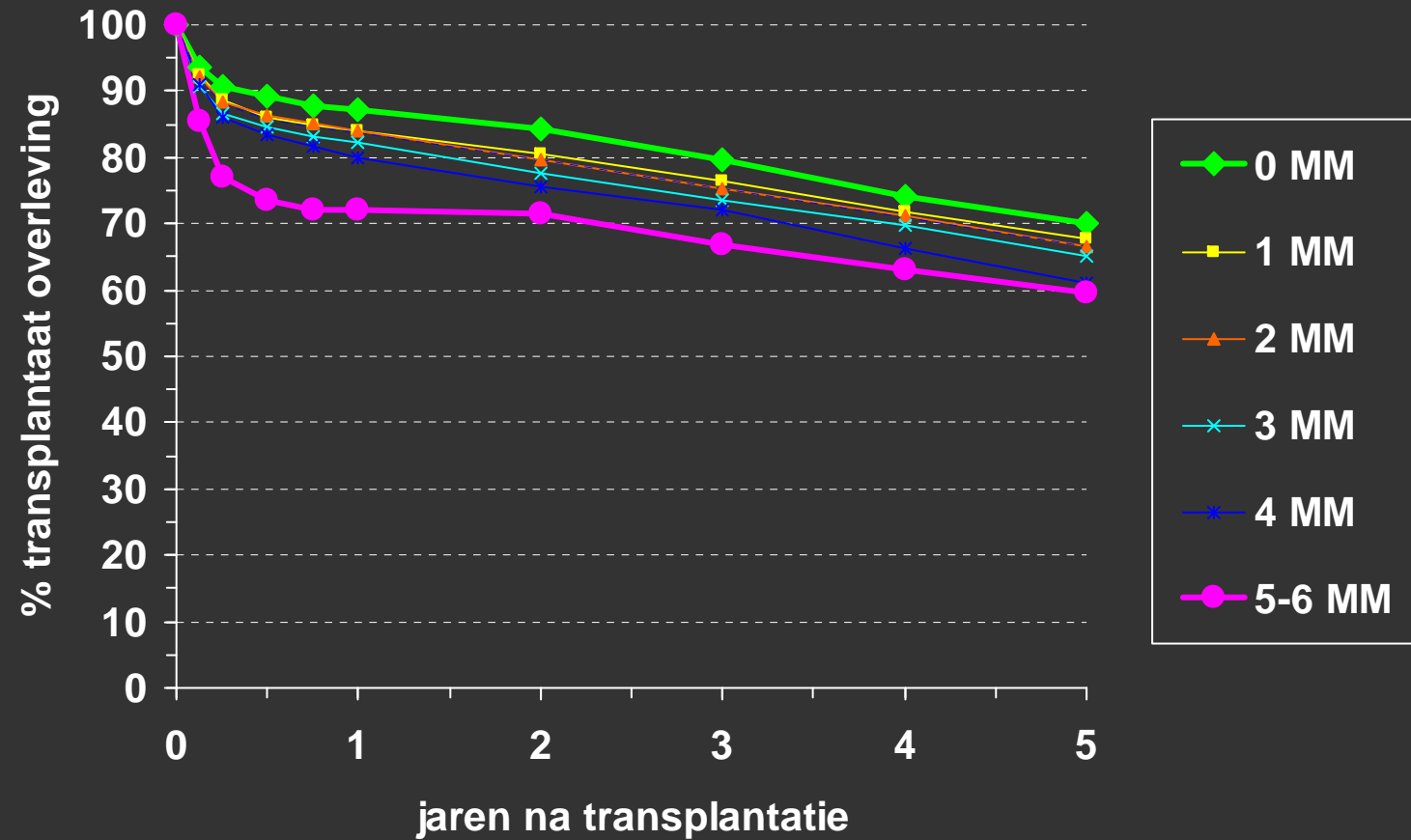
- 0 0-0-0 = “full house”
- 1 0-0-1, 0-1-0, 1-0-0
- 2 0-0-2, 0-2-0, 2-0-0, 0-1-1, 1-0-1, 1-1-0
- 3 1-1-1, 1-0-2, 0-1-2, 1-2-0, 0-2-1, 2-1-0, 2-0-1
- 4 2-1-1, 1-2-1, 1-1-2, 2-2-0, 2-0-2, 0-2-2
- 5 2-2-1, 2-1-2, 1-2-2
- 6 2-2-2



Eurotransplant

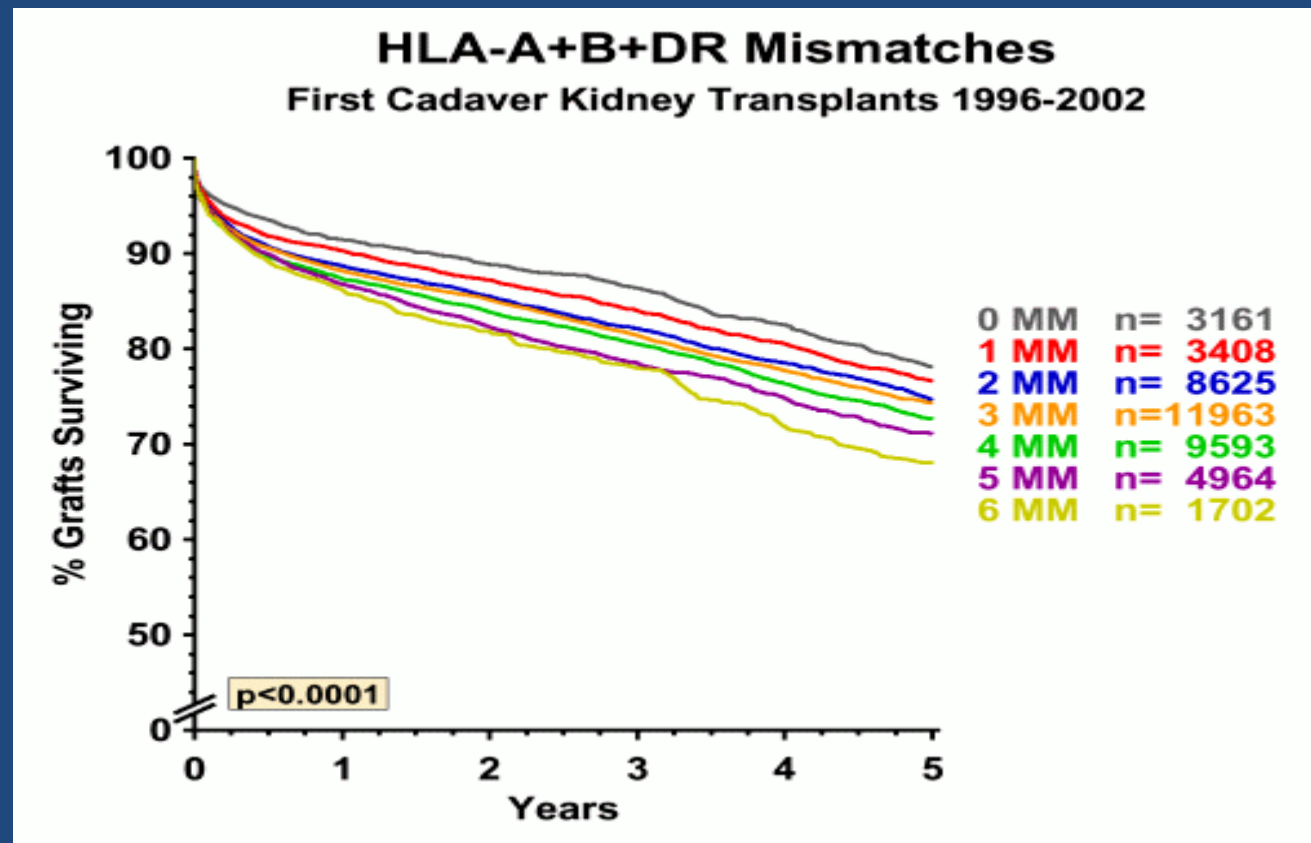
Niertransplantaties, 1990-1994

HLA-A,B,DR mismatch & transplantaat overleving



Collaborative Transplant Study

CTS – G. Opelz - Heidelberg



Antistoffen tegen HLA-antigenen

Ontstaan na

- bloedtransfusie (heden minder omwille van gedeleucocyteerde PC)
- eerdere orgaantransplantatie met HLA mismatch
- zwangerschappen (partner(s))

Bepalen – “HLA antistof screening” in serum patiënt

* Luminex-methode (IF) – standaard – HLA-A, B, Cw, DR, DQ

Virtuele PRA% & Specificiteit

Flowcytometrie (beads – met HLA-antigenen; incubatie met patiëntenserum (bindt als As – Ag, bindt niet als As <> Ag); meettoestel (fluorescentie); uit panel afleiden % positief, en welke HLA-Ag een positieve reactie met het serum veroorzaken

* CDC-test – standaard – HLA-A, B

PRA% - IgG+IgM / IgG

Cytotoxiciteitstest (levende donorlymfocyten – met HLA-antigenen; incubatie met patiëntenserum + konijncomplement (als As op Ag, cel lyseert; als As niet op Ag, geen lyse); kleuren van dode en levende cellen): “aflezen onder microscoop” - % dode cellen – graad aanwezigheid As

Cave : auto-antistoffen (IgM) – vooraf neutraliseren

Bij de transplantatie zelf : ultieme controle HLA- klasse I antistoffen = **Kruisproef** . De kruisproef moet negatief zijn om de transplantatie te laten doorgaan.

Antistoffen tegen HLA-antigenen

Betekenis ?

= donoren met een HLA-antigen waartegen de patiënt een antistof heeft, zijn te mijden, zij zijn “unacceptable”. Een kruisproef zal “positief” zijn, dus met een ongunstig transplantatie resultaat.

= hoe meer HLA-antistoffen, hoe kleiner het aantal geschikte donoren, hoe kleiner de potentiële donor pool.

A1	A2	A3	A9	A10	A19	A28	A36	A43	B5
B7	B8	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B21
B22	B27	B35	B37	B40	B41	B42	B46	B47	B48
B53	B59	B67	B70	B73	DR1	DR2	DR3	DR4	DR5
DR6	DR7	DR8	DR9	DR10					

PRA = 0 %

A1	A2	A3	A9	A10	A19	A28	A36	A43	B5
B7	B8	B12	B13	B14	B15	B16	B17	B18	B21
B22	B27	B35	B37	B40	B41	B42	B46	B47	B48
B53	B59	B67	B70	B73	DR1	DR2	DR3	DR4	DR5
DR6	DR7	DR8	DR9	DR10					

PRA = 40 %

A2, B5, B14, B15, B21, B40
B46, B47, B48, B53, B70, B73
DR1, DR6, DR8

Antistoffen tegen HLA-antigenen

Praktische organisatie en gevolgen voor de allocatie

= alle patiënten op de wachtlijst moeten 4x / jaar een controle krijgen van het % HLA-antistoffen. Het resultaat van deze HLA-antistof screening blijft 5 maanden geldig; daarna is de HLA-antistof screening “outdated” en kan patiënt niet meedoen in het computer match programma.

= het serum van alle patiënten die een PRA% $\geq 6\%$ hebben, wordt 4x / jaar naar alle kruisproefcentra in Eurotransplant gestuurd, om de kruisproef reeds uit te voeren bij een lokale donor, zo patiënt potentieel in aanmerking komt voor een orgaan aanbod.

Als kruisproef positief is, dan verdwijnt patiënt uit de matchlijst.

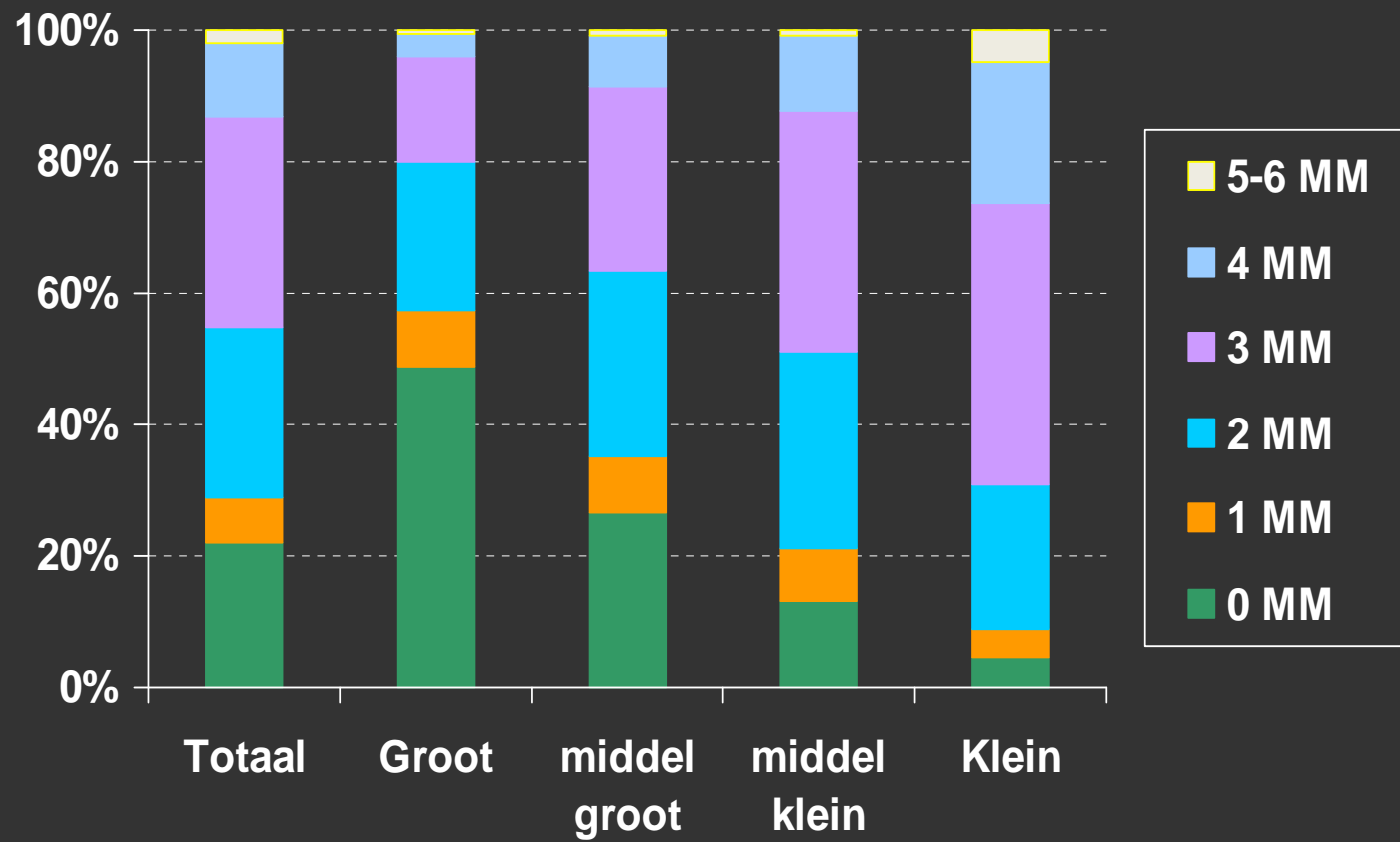
Als kruisproef negatief is, dan blijft patiënt op de matchlijst.

Kostprijs – persoonlijke bijdrage door patiënt = € 16 remgeld

B1000, B2000 (2x), B3000 (2x) – hoogste categorie

HILA – Rode Kruis Vlaanderen – Mechelen & UZ Brussel

HLA-typing, PRA% en HLA-mismatch





HLA-antistof screening : PRA% \geq 85%
nu en/of ooit

Acceptable Mismatch Programma

- hoogste prioriteit in het computer match programma – “verplichte uitwisseling”
- uitbreiding van de Match HLA van de ontvanger met extra HLA-antigenen waarbij men geen positieve “kruisproef” heeft gevonden
- altijd “meegeselecteerd”
- ABO bloedgroep compatibele matching
- goedkeuring door immunologen van het ETRL



Nier allocatie

- Hoe krijgt uw dialyse patiënt een nier van overleden donor ?

Patiënt op de wachtlijst -> Computer match programma

Transplantatie centrum – ET erkend

Naam, voornaam

Geboortedatum -> Leeftijd (kinderen, ouderen)

ABO bloedgroep

HLA typering -> Match HLA

Donor profiel -> centrum standaard of patiënt specifiek

Min – Max leeftijd, HBs Ag+, HCV As+, HLA-MM

HLA-antistof screening “niet outdated”

Startdatum Dialyse indien aan dialyse

Transplantabel (T, I, HI, HU)

niet NT

Pre-dialyse

< 15

ml/min/1.73m²

Orgaan+Nier

(He+Ki, Li+Ki,
Lu+Ki)

Dialyse

Transplant

< 15

ml/min/1.73m²

Computer match programma

Selectie	ABO bloedgroep (identiek) donor profiel “unacceptable HLA-antigenen”
Groepering	Leeftijd ontvanger in functie van leeftijd donor (<16, 16-64, 65+) “Acceptable Mismatch” programma “0-0-0” (full house)
Sortering	Punt Score Centrum aanbod

ABO identieke selectie

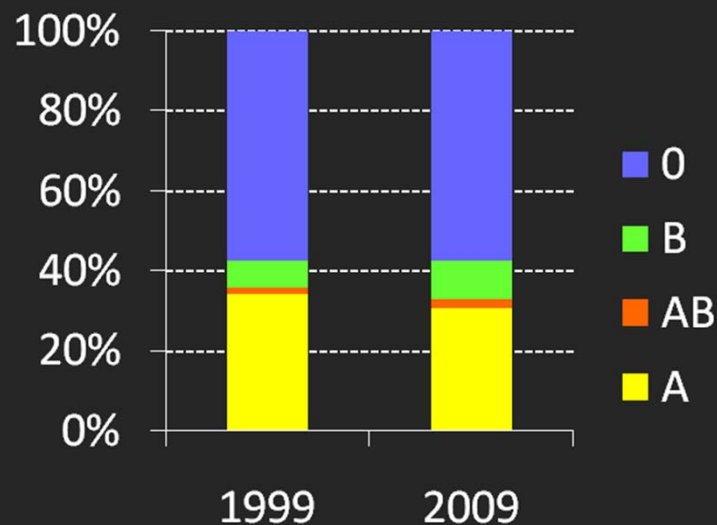
ET ABO compatibel

Donor 0 -> Ontvanger 0 en B
 Donor A -> Ontvanger A en AB
 Donor B -> Ontvanger B en AB
 Donor AB -> Ontvanger AB

ABO identiek

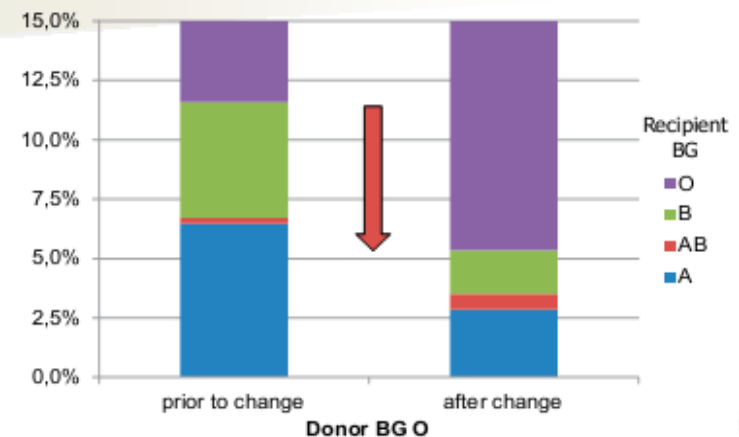
sedert 8 december 2010

Donor 0 -> Ontvanger 0
 Donor A -> Ontvanger A
 Donor B -> Ontvanger B
 Donor AB -> Ontvanger AB



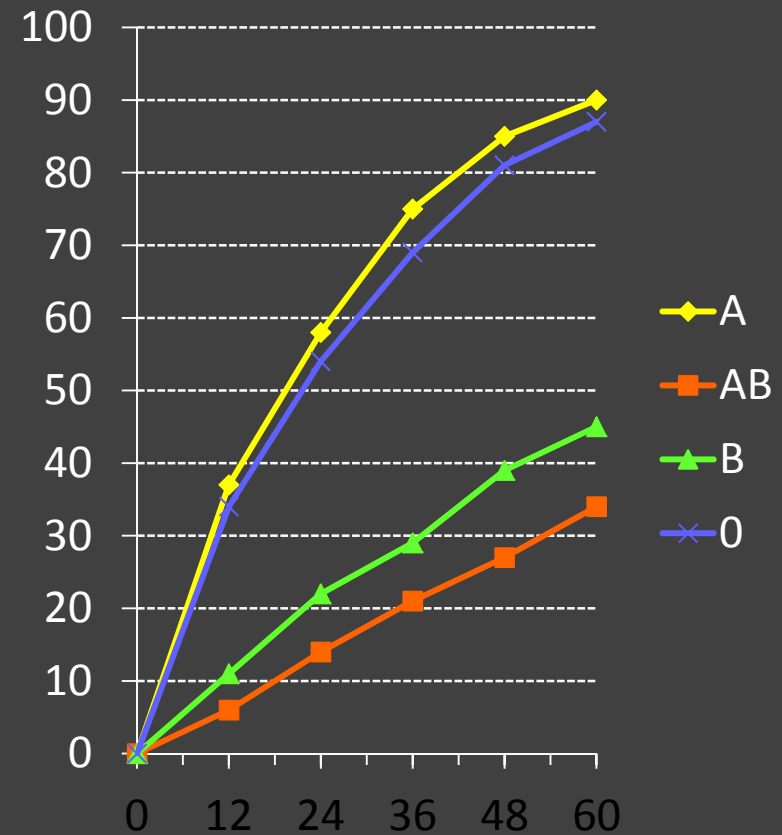
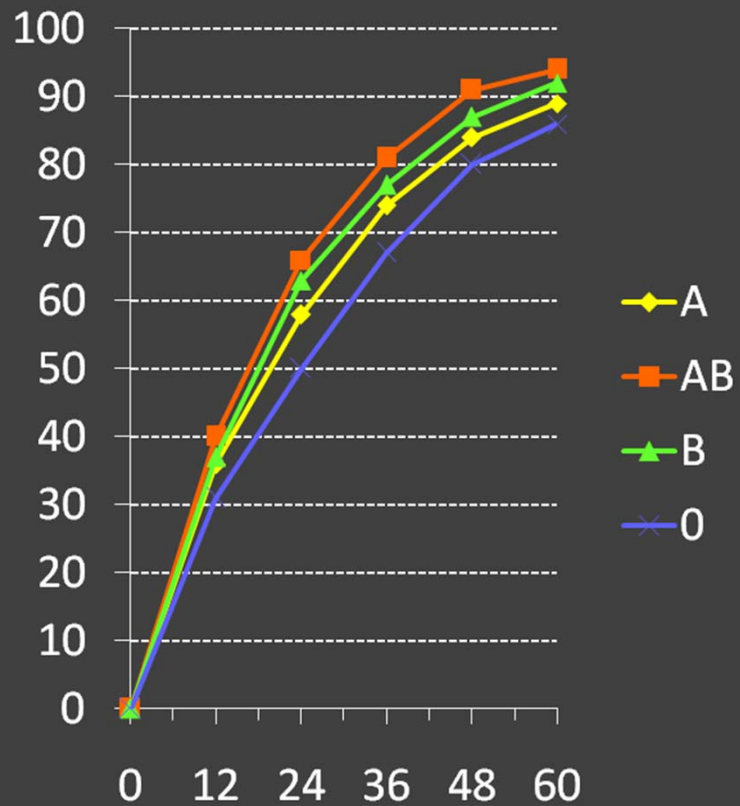
Donor vs. recipient blood group

All deceased donor kidney transplants, ET 2009



ABO bloedgroep matching

Simulatie bij HU lever transplantatie



Punten score

- HLA mismatch
- Kans op een donor nier met 0 en 1 HLA mismatch (ABO, PRA%)
- Wachttijd = start (actuele) dialyse periode
- Afstand donor centrum – transplantatie centrum
- Internationale donornier-uitwisseling

<u>HLA-A,B,DR Mismatch</u>	punten MM	400	333	267	200	133	67	0	
		0	1	2	3	4	5	6	
<u>Kans Donor Nier 0-1 MM</u>	punten kans	0						100	
		groot						klein	
<u>Dialyse tijd</u>	punten	0.091 punten per dag (33.3 punten per jaar)							
<u>Afstand Donor/Ontvanger</u>	punten	200			100			0	
		lokaal			nationaal			internationaal	
<u>Nier Uitwisseling Laatste 365 dagen</u>	punten	xxx [hoogste import – balans ontvanger land] x 10							0

Dialyse tijd – “wachttijd”

= startdatum van de dialyse – bepaalt de “wachttijd”

= geen verband met de datum van inschrijving op de wachtlijst

- *Nog niet aan dialyse – geen punten*
- *Al 5 jaar aan dialyse en dan op wachtlijst : patiënt krijgt onmiddellijk de punten van de 5 jaar dialysetijd bij inschrijving op de wachtlijst*

Teruggave van “wachttijd” na transplantatie, als het niertransplantaat definitief faalt in de 1^{ste} 3 maanden na transplantatie



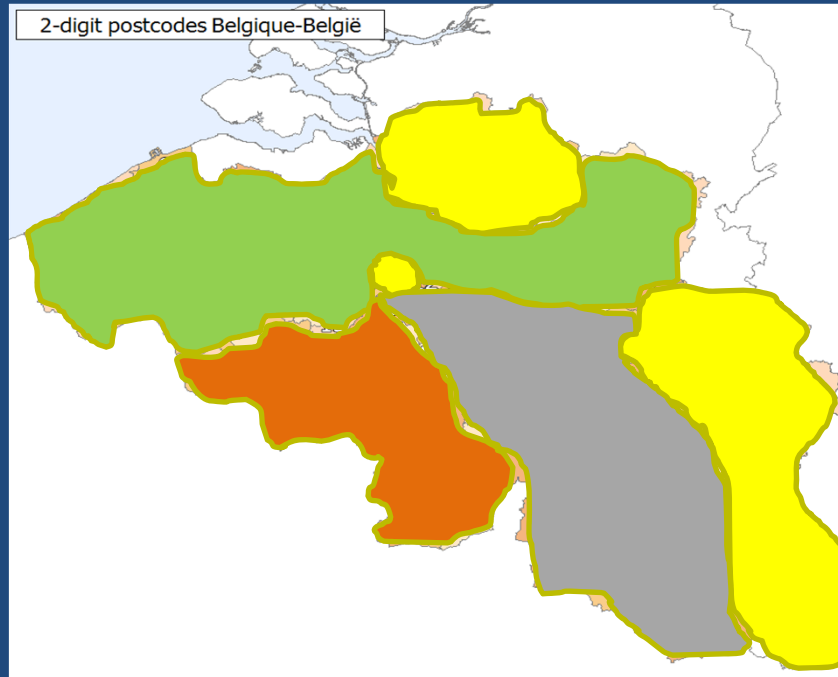
Afstand “donor – ontvanger”

België heeft 4 transplantatie regio's, met elk een (gemeenschappelijke) lokale wachtlijst

Bel_1	UZ Antwerpen + UZ Brussel + CHU Liège + GH Luxembourg
Bel_2	UZ Gent + UZ Leuven
BLAKI	UCL – Saint-Luc
BBRKI	ULB – Hôpital Erasme



Afstand "donor – ontvanger"



2011	Wachlijst	Donor nieren	Transplantatie
Bel_1	140	144	116
Bel_2	377	227	215
BLATP	248	61	73
BBRTP	118	58	70
België	883	490	474

<u>HLA-A,B,DR Mismatch</u>	punten	400	333	267	200	133	67	0	
	MM	0	1	2	3	4	5	6	
<u>Kans Donor Nier 0-1 MM</u>	punten	0						100	
	kans	hoog						laag	
<u>Dialyse tijd</u>	punten	0.091 punten per dag (33.3 punten per jaar)							
<u>Afstand Donor/Ontvanger</u>	punten	200			100			0	
		lokaal			nationaal			internationaal	
<u>Nier Uitwisseling</u>	punten	xxx [hoogste import – balans ontvanger land] x 10							0

- Kinderen (< 16 jaar)
- dubbele punten qua HLA-A,B,DR mismatch
 - extra 'kinder' bonus : + 100 punten
- Rescue = "High Urgency"
- extra 'HU' bonus : + 500 punten
 - **voorwaarde** : elke HLA-MM accepteren
- Nier-na-Lever transplantatie
- extra 'Lever' bonus : + 500 punten, gedurende 365 dagen na levertransplantatie
 - **voorwaarde** : nierfunctie < 15 ml/minuut

Donor 16-64 jaar

Donor ≥ 65 jaar

“ouderen voor ouderen” = ESP

- Korte koude ischemie tijd
- Geen HLA matching

AM programma patiënten
ABO compatibel

Alleen patiënten ≥ 65 jaar
Centrum aanbod

“000” full house patiënten
gesorteerd
volgens HLA-sharing en punten

Procedure Donor “16-64 jaar”

Andere patiënten
gesorteerd volgens punten



Nier Matchlijst – Donor in Bel_1

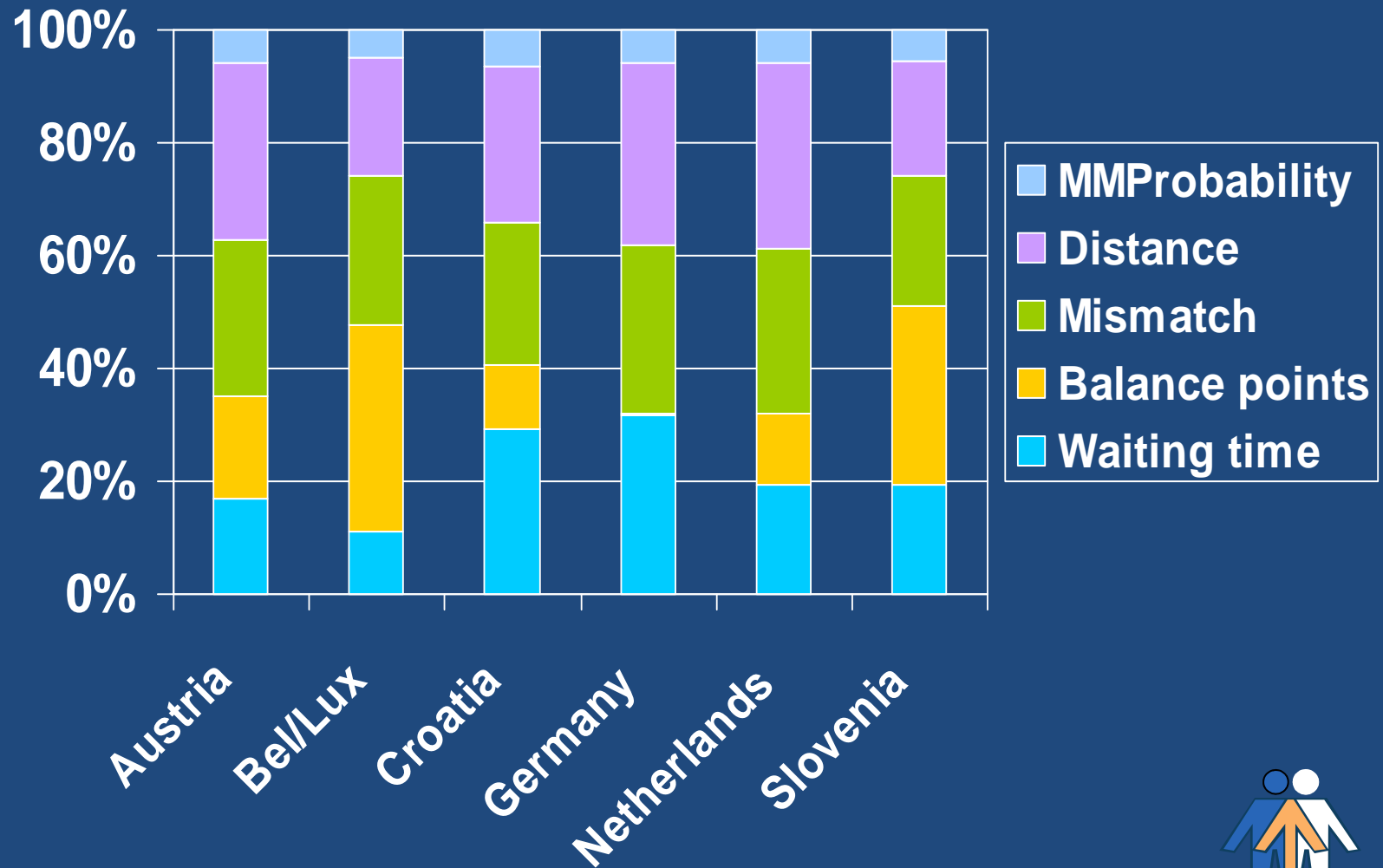
	ET-Nr	Naam	Center	Lft	MM	AB0	PRA%	Punten
1	102854	VERD	GML	38	000	A	5%	650
2	106466	VAN	BAN	44	211	A	30%**	841
3	081224	DESC	BAN	56	101	A	0%	830
4	076465	ELAY	BLG	30	121	A	0%	828
5	073262	SCHO	BBJ	71	111	A	0%	795
6	108913	STEE	BAN	62	120	A	0%	787
7	027261	BAHA	NRD	15	221	A	41%**	750

****** : éérst kruisproef in donor centrum !!

Zo **OK**, aanbod



ETKAS-points at time of allocation ET countries, standard allocation 2011





Wachtlijst voor niertransplantatie

- Wat moet het dialyse centrum doen als de patiënt erop staat ?

Vereisten voor Eurotransplant


Screening HLA-antistoffen, 1x / 3 maanden

* 2x 10 ml serumbuis

* UZ Antwerpen, UZ Gent, UZ Leuven -> HILA, Rode Kruis, Mechelen


* UZ Brussel -> UZ Brussel






Vereisten voor (blijvende) transplanteerbaarheid en optimale voorbereiding transplantatie & allocatie

- Uitvoeren van onderzoeken, zoals voorgesteld door transplantatie centrum
- cardiaal nazicht
- Uitvoeren van het lokaal protocol qua periodische onderzoeken (Rx thorax, echocardiografie, tandarts !), aangevuld met patiënt-specifieke onderzoeken (diabetes)
- Doorgeven startdatum dialyse, als patiënt reeds 'pre-emptief' op de lijst staat !
- Bijhouden bloedtransfusies (type, aantal), transplantectomie, etc.
in het kader van HLA-antistof kwartaal screening (cfr. vereiste Eurotransplant)
- Bij patiënten die CMV IgG negatief zijn, is het wenselijk om met regelmaat de CMV IgG status te monitoren – 1x / 3 à 6 maanden. Bij CMV IgG virage, het transplantatie centrum informeren, zodat men het patiënt-specifiek transplantatie medicatie protocol kan aanpassen (cfr. Valcyte ter preventie van CMV ziekte).



Vereisten voor (blijvende) transplanteerbaarheid en optimale voorbereiding transplantatie & allocatie

- Transplantatie centrum / transplantcoördinator informeren over medische status
 - hospitalisatie
 - intercurrente infecties, zonder opname
 - transplant-nefrectomie
 - MRSA (+) kolonisatie ? CPE kolonisatie ?
 - (nieuwe) allergieën / intoleranties
 - opstarten medicaties (Aspirine, Plavix, Marcoumar – Mimpara)
- Vaccinaties opvolgen / initiëren
 - courante vaccinaties (HBV, pneumococ, influenza)
 - evt. bij jonge patiënten : HAV, Gele Koorts



Vereisten voor (blijvende) transplanteerbaarheid en optimale voorbereiding transplantatie & allocatie

- “Niet-transplantabiliteit” rapporteren aan transplant centrum / -coördinator
 - intercurrente medische ongeschiktheid (ernstige infectie, tumoraal proces, etc.)
 - langdurige vakantie
 - wens van patiënt (psychologische redenen, werkomstandigheden, etc.)
 - “bezinning” na weigeren nier-aanbod

- “Definitief verlies van de transplantatie optie”
 - *te lage winst levensjaren (QALY)*
 - *gemetastaseerde tumor*
 - *vasculair wrak*
 - *non-compliance*

Optie : ‘removal from waiting list’ of ‘voor eeuwig en altijd als NT op de lijst’



TT Lab.	A	A	A	B	B	B	Bw	Bw	Cw	Dw
AN	28:68	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30	19:30
Typ. Material	DR	DR	DR	DR	DR	DR	DR	DR	DR	DR
Pb1	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
HLA	Date: 13-4-08						Time: 00:18			
Contact					Hemodynamics					
Contact					Diuretic last hour: 85		Diuretic per hour:			
Contact					Diuretic last 24 hours: 2800/ml		Last 19 hr: 1635			
Contact					Blood pressure: 90/45					
Contact					GVP: 14		cmH ₂ O / mmHg		Heart frequency	
Contact					Hypotensive Periods		date: 9-4		± 3 min's 60	
Contact					Nc:		date:		min's	
Contact					Cardiac arrest: Y (N)		Nc:		date:	
Contact					Resuscitation: Y (N)		date:		min's	
Contact					Virology / Bacteriology					
Contact					HIV Ab: (-)		HCV Ab: (-)		CMV Ab: pos	
Contact					HBe Ag: (-)		HBs Ag: (-)		Tb Ab:	
Contact					HBe Ab: (-)		HIV 1 & 2 Ab:		Other:	
Contact					Cultures					
Contact					Blood:					
Contact					Medication (+ dose)					



EUROTRANSPLANT
International key role