

## WACHTEN OP EEN NIERTRANSPLANTATIE - Deel 2

auteur: **Dr. Johan De Meester**

### 2. Basisprincipes van de toewijzing van donororganen

#### 2.1 Coördinatie van de toewijzing

De internationale orgaanuitwisselingsorganisatie Eurotransplant International Foundation is bij Belgische wet belast met de toewijzing van de organen, beschikbaar gesteld bij donatie na overlijden. Ook al is er een positieve houding ten opzichte van internationale solidariteit, werd er bepaald dat België als land hiervan geen nadeel mag ondervinden.

De communicatie in de Eurotransplant organisatie geschiedt via de nationaal erkende transplantatiecentra. Via samenwerkende ziekenhuizen beschikt het transplantatiecentrum over de potentiële donoren; de samenwerking kan gestructureerd zijn door middel van regio's (Nederland, Duitsland) of kan gebaseerd zijn op (cultuur-)historische gronden (België, Oostenrijk).

#### 2.2. Toewijzingscriteria

Het basisprincipe van de toewijzing van donororganen is dat er, door een combinatie van medische criteria en medisch-ethische overwegingen, moet gestreefd worden naar een billijke transplantatiekans voor alle transplantatie kandidaten én naar een billijke globale transplantaat- en patiëntoverleving.

De toewijzingscriteria beogen enerzijds een medisch verantwoord verrichten van de transplantatie in se én anderzijds een voldoende korte- en lange-termijn uitkomst van de transplantatie. Vier groepen worden er onderscheiden:

- Anatomische en/of immunologische compatibiliteit tussen donor en ontvanger, zoals ABO bloedgroep overeenkomst, HLA-antigeen overeenkomst, kruisproef resultaat, virologische overeenkomst, en passende fysieke karakteristieken (lengte, gewicht, massa, etc.);
- Medische urgentiegraad van de geplande transplantatie;
- Functionele houdbaarheid van de organen [na explantatie, bewaring in bloedloze toestand en op lage temperatuur (0 à 4 °C)] – Figuur 1.
- Medisch-ethische parameters: wachttijd, leeftijd ontvanger, selectiekans (HLA-typing, anti-HLA-antistoffen), solidariteit van de orgaanuitwisseling.

De selectie van de medische criteria is gebaseerd op de medisch-ethische overwegingen van efficiëntie en rechtvaardigheid.

- Efficiëntie: ABO bloedgroep overeenkomst, HLA-antigeen overeenkomst, (negatief) kruisproef resultaat, operabiliteit van de ontvanger, bewaringsperiode van de donororganen.
- Rechtvaardigheid: wachttijd, leeftijd ontvanger (kinderen, bejaarden), kans op selectie.

Niet toegelaten zijn criteria zoals: geslacht, etnische afkomst, sociale en financiële status, opleidingsniveau, burgerlijke status, én maatschappelijke waarde.

### 2.3 Toewijzingschema of –algoritme

Eens de criteria voor toewijzing bekend zijn, wordt met deze criteria een toewijzingsalgoritme opgesteld. De bedoeling is om, bij de aanmelding van een donororgaan, een toewijzingslijst (of allocatielijst) van geschikte transplantatiekandidaten te krijgen en om, vervolgens, op basis van deze allocatielijst, één voor één én van boven naar beneden, de patiënten het orgaanaanbod te doen via een contactname met hun respectievelijk transplantatiecentrum.

Het moet hier duidelijk zijn dat de plaats van de transplantatiekandidaten op de wachtlijst geen enkele rol speelt in de toewijzing van de donororganen, in tegenstelling tot de plaats op de allocatielijst.

Twee mechanismen leiden tot een toewijzingslijst: selectie en rangschikking (sortering) – Figuur 2. Het proces van selectie leidt tot de aanduiding van de geschikte transplantatiekandidaten. Daarna worden deze geschikte patiënten gerangschikt. Diverse methoden zijn voorhanden om deze hiërarchie op te stellen, bv. som van de punten behaald op de toewijzingsfactoren, opeenvolgende sortering van de toewijzingsfactoren of een combinatie van beide methoden.

Tegenwoordig worden verschillende toewijzingsalgoritmen met elkaar vergeleken met behulp van computersimulatiestudies. Zij worden met elkaar getoetst op talrijke uitkomsten, bv. te verwachten transplantaat overleving, overlijden op de wachtlijst, bloedgroepverdeling, effect op wachttijden tot transplantatie, kans op selectie en/of aanbod. De uiteindelijke selectie van het meest geschikte toewijzingsalgoritme is de taak van een adviescommissie; daarna wordt het algoritme ter goedkeuring voorgelegd aan het bestuur van Eurotransplant.

### 2.4 Toewijzingsprocedure

Zodra de allocatielijst beschikbaar is, begint men met de toewijzingsprocedure – Figuur 3. Men start bij de eerste patiënt op de allocatielijst; het transplantatiecentrum krijgt de standaard beschikbare donor- en donororgaan-informatie en moet binnen een vastgestelde tijd antwoorden: ofwel het aanbod accepteren ofwel het aanbod afwijzen. Vaak worden, kort na het aanbod voor de eerste patiënt, ook de transplantatiecentra van de tweede en derde patiënt op een gelijkaardige wijze gecontacteerd – zij krijgen een zogenaamd ‘reserveaanbod’. Als het transplantatiecentrum van de eerste patiënt het aanbod afzegt, wordt het reserveaanbod voor de tweede patiënt een ‘eerste’ aanbod, en wordt het transplantatiecentrum van de vierde patiënt op de allocatielijst geïnformeerd over een potentieel orgaanaanbod. Deze procedure herhaalt zo vaak als nodig, totdat het orgaan (hopelijk) definitief geaccepteerd wordt.

Als het orgaanaanbod geaccepteerd werd door een ander transplantatiecentrum dan het transplantatiecentrum tot wier regio het donorziekenhuis behoort, wordt dit lokale transplantatiecentrum geïnformeerd en worden zo nodig explantatie- en transportafspraken gemaakt. Het is overduidelijk dat hoe meer organen van éénzelfde donor worden aangemeld, hoe complexer alle toewijzingsprocedures zijn.

Hierbij kan al aangestipt worden dat de aanduiding van de hart-, long-, lever- en pancreas-transplantatiekandidaten vrijwel steeds plaatsvindt vóór de explantatie van de betrokken donororganen, dit in tegenstelling tot de nier-alleen transplantatiekandidaten. De nier-alleen toewijzingsprocedure wordt inderdaad nog vaak bepaald door de anatomie van de nier, en deze is pas beschikbaar na explantatie.

### **3. Toewijzing van donornieren - 2003**

#### **3.1. Bijzonderheden bij de toewijzing van donornieren**

De toewijzing van donornieren volgt grotendeels de hoger beschreven procedure, maar vertoont toch een aantal 'nier-eigen' karakteristieken.

##### **3.1.1 Gecombineerde nier + niet-nier transplantaties**

Omwille van de kortere functionele houdbaarheid van de niet-nier organen na explantatie (in vergelijking met die van de nieren) en omwille van meerdere organisatorische aspecten, hebben transplantatiekandidaten voor een pancreas+nier of hart+nier of lever+nier transplantatie een absolute voorrang op degene die op een nier-alleen transplantatie wachten.

Ook al lijkt het aantal kandidaten voor een gecombineerde nier + niet-nier transplantatie op de wachtlijst beperkt (<2% op de ET wachtlijst), bedraagt het aantal transplantaties op jaarbasis gemakkelijk 10% van de totale ET niertransplantatie activiteit.

De donor-karakteristieken voor een gecombineerde nier + niet-nier transplantatie worden bepaald door het niet-nier orgaan. Veelal zijn deze donoren jonger dan 55 jaar.

##### **3.1.2 HLA-typering of weefseltypering**

Zoals de ABO bloedgroep, is de HLA-typering een belangrijke immunologische barrière en gebeurt de overerving ervan volgens de principes van Mendel – Figuur 4.

In tegenstelling tot de ABO bloedgroep die als factor terug te vinden is in de toewijzingsschemata van alle donor organen, wordt de factor 'HLA-typering' alleen gebruikt in het toewijzingsschema voor de nier-alleen transplantatie. De gunstige invloed van HLA-antigeen overeenkomst, of HLA-matching, bij niertransplantatie wordt nog steeds op een overtuigende wijze aangetoond – Figuur 5.

De kans op een donornier met een goede HLA-antigeen overeenkomst (en dus een gunstige transplantatie uitkomst) wordt bepaald door de HLA-typering van de potentiële ontvanger. In het niertoewijzingsalgoritme wordt een factor gebruikt die ervoor zorgt dat patiënten die op basis van hun HLA-typering een lage kans op een goede HLA-antigeen overeenkomst hebben niet door het principe van HLA-matching benadeeld worden – Figuur 6. De factor bewerkstelligt dat de patiënten met een hoge match-kans niet getransplanteerd worden met een te beperkt gematchte donornier en dat patiënten met een lage match-kans toch getransplanteerd kunnen worden met een matige, maar voor hen een meer dan behoorlijke, HLA-antigeen overeenkomst.

Vroeger was het noodzakelijk om te wachten op de explantatie van de milt (zeer rijk aan witte bloedcellen) om op een betrouwbare wijze de HLA-typering van de donor te bepalen en vervolgens een niertoewijzingslijst te genereren. Dankzij de huidige DNA-technieken is het lage aantal witte bloedcellen, te isoleren uit een bloedstaal van de donor, voldoende voor een snelle én betrouwbare HLA-typering. Zoals eerder vermeld, leidt de snellere beschikbaarheid van de HLA-typering niet noodzakelijk tot een sneller afronden van de toewijzingsprocedure omwille van het feit dat de nier-anatomie pas bekend is na explantatie.

##### **3.1.3 Anti-HLA-antistoffen**

De ultieme geschiktheid van een donornier voor een bepaalde ontvanger bij een niertransplantatie wordt bepaald aan de hand van een kruisproef, een procedure waarbij (witte bloed-)cellen van de donor gemengd worden met serum van de potentiële

nierontvanger. Over het algemeen betekent een "positieve kruisproef" dat de donornier niet geschikt is voor de bedoelde patiënt, omdat de patiënt antistoffen heeft tegen (de HLA-typering van) de donor in kwestie en deze antistoffen de donorcellen vernietigen.

Omgekeerd kan er gesteld worden dat hoe meer anti-HLA-antistoffen een patiënt heeft, hoe kleiner het aantal geschikte donoren, hoe kleiner de kans op een niertransplantatie. Omwille van dit verband speelt het gehalte anti-HLA-antistoffen een rol in het niertoewijzingsalgoritme. Een factor in het niertoewijzingsalgoritme houdt rekening met het gehalte anti-HLA-antistoffen om aldus de a priori lage kans op een niertransplantatie voor patiënten met een hoog percentage anti-HLA-antistoffen op te vangen. Het gehalte aan anti-HLA-antistoffen wordt driemaandelijks bepaald bij alle patiënten op de niertransplantatie wachtlijst.

Het serum van de niertransplantatiekandidaten die méér dan 5% anti-HLA-antistoffen hebben (i.e. gesensibiliseerde of geïmmuniseerde patiënten) wordt naar alle transplantatiecentra van Eurotransplant rondgestuurd. Hierdoor is het mogelijk om in het donorcentrum al een kruisproef te verrichten voor alle geïmmuniseerde kandidaten (inclusief de niet-lokale) in de top van de allocatielijst. Later worden de patiënten met een positieve of ongunstige kruisproef verwijderd uit de allocatielijst en wordt zodoende zinloos transport van de donornier vermeden.

Er bestaat een speciaal allocatieprogramma voor patiënten die een zeer hoog percentage anti-HLA-antistoffen (= 85%) hebben (of gehad hebben): het 'Acceptable Mismatch' programma. Het is de taak van het transplantatiecentrum om geschikte patiënten voor te dragen aan het Eurotransplant referentielaboratorium. Als een patiënt in dit 'AM' programma wordt opgenomen, geniet de patiënt een voorkeursbehandeling als er een kruisproef-negatieve donornier met een minimale HLA-antigeen overeenkomst beschikbaar komt. Dit voorkeursregime is te verdedigen vanuit een medisch-ethische overweging én vanuit de uitstekende niertransplantaat-overleving.

### **3.1.4 Bejaarde nierdonor (≥ 65 jaar)**

Om het donornieraanbod 'op peil' te houden worden de gangbare absolute en relatieve contra-indicaties voor nierdonatie herhaaldelijk zorgvuldig bekeken. Eén ontwikkeling was het optrekken van de maximum leeftijd voor nierdonatie tot boven 65 jaar; ook al is het dan soms noodzakelijk om de beide nieren van een dergelijke bejaarde donor te transplanteren in één ontvanger. Uit verder onderzoek door Eurotransplant bleek dat het transplantatiesucces vooral bereikt kon worden als de ontvanger eveneens bejaard (= 65 jaar) was én geen anti-HLA-antistoffen had én wachtte op een eerste niertransplantatie. Het ET Senior Program (of het 'ouderen-voor-ouderen' programma) is hierop gebaseerd: telkens als het transplantatiecentrum een bejaarde nierdonor meldt, wordt er, sinds 1 januari 1999, eerst een toewijzingslijst opgesteld met de geschikte bejaarde niertransplantatiekandidaten die op de loco-regionale wachtlijst staan.

## **3.2 Basisprincipes van het niertoewijzingsalgoritme**

Zoals eerder vermeld, wordt een niertoewijzingslijst opgesteld door een selectieprocedure en rangschikkingsprocedure.

### **3.2.1 Selectie**

Telkens wanneer er een nierdonor wordt aangemeld, wordt er een selectie gemaakt van de potentieel geschikte kandidaten die actief op de niertransplantatiewachtlijst staan.

Het hoofdcriterium is de ABO bloedgroepovereenkomst.

- Bij een nierdonor met de bloedgroep O, dan worden alleen de kandidaten met de bloedgroep O en B weerhouden. Dus geen selectie van de kandidaten met de bloedgroep A en AB.
- Bij een nierdonor met de bloedgroep A, dan worden de kandidaten met de bloedgroep A en AB weerhouden.
- Bij een nierdonor met de bloedgroep B, dan worden de kandidaten met de bloedgroep B en AB weerhouden.
- Bij een nierdonor met de bloedgroep AB, dan worden, logischerwijze, alleen de kandidaten met de bloedgroep AB geselecteerd.

Overige criteria zijn donorkarakteristieken die patiëntspecifiek zijn aangeduid zoals de minimum / maximum aanvaardbare donorleeftijd en onaanvaardbare donor HLA-antigenen.

### 3.2.2 Rangschikking

- Omwille van de excellente niertransplantaat-overleving van de donor/ontvanger combinaties zonder een HLA-antigeen mismatch, wordt er een absolute prioriteit gegeven aan deze categorie. Dus, alle patiënten zonder HLA-antigeen mismatch komen bovenaan de nierallocatielijst te staan, dus vóór de patiënten met 1 of meer HLA-antigeen mismatch.
- Vervolgens worden de beide categorieën gerangschikt op basis van het aantal punten dat de kandidaten gescoord hebben op de zes toewijzingsfactoren van het nierallocatie-algoritme.

Deze factoren zijn:

- HLA-antigeen mismatch (0 -> 6 mismatches).
- Kans op een donornier met een goede overeenkomst.
- Wachtijd, berekend vanaf de dag waarop de patiënt gestart is of herstart is met dialyse (hemodialyse of peritoneaal dialyse).
- Afstand donorcentrum en transplantatiecentrum.
- Resultante van de internationale orgaanuitwisseling gedurende de voorbije 365 dagen vooraf de dag van de donormelding.
- Medische urgentie (de status 'High Urgency' die bij uitzondering wordt toegekend).

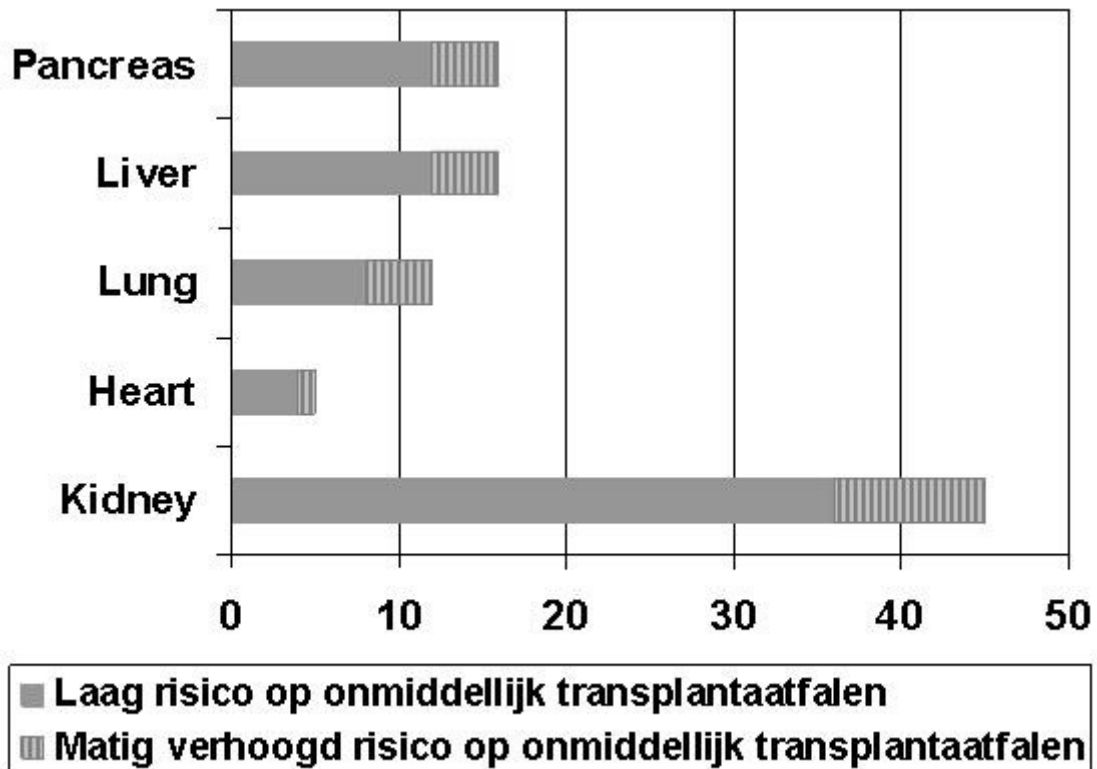
Een analyse van de niertoewijzingslijsten toont aan dat bij de aanmelding van een nierdonor de uiteindelijke getransplanteerden zich in meer dan 75% bevinden in de top 5 van de niertoewijzingslijst.

In een derde deel zal nog verder uitgewijd worden over een aantal aspecten van de niertoewijzingsfactoren en over de wachttijd tot een niertransplantatie.

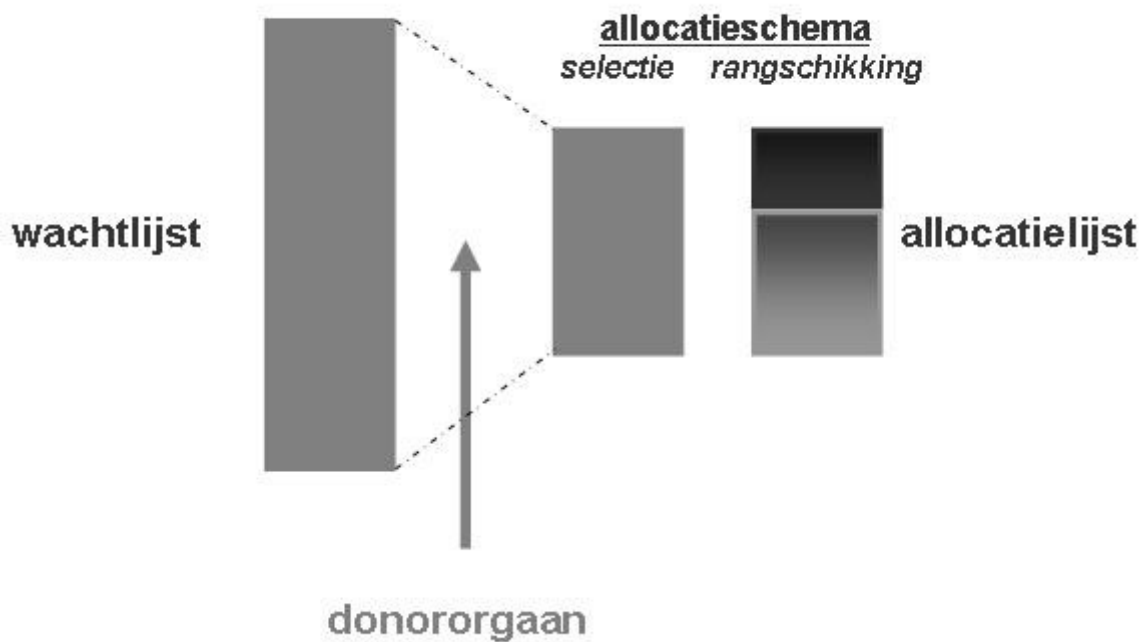
### Over de auteur

Dr. Johan De Meester is internist-nefroloog verbonden aan het Onze Lieve Vrouw Ziekenhuis in Aalst  
(wordt vervolgd in jaargang 4 - nummer 1)

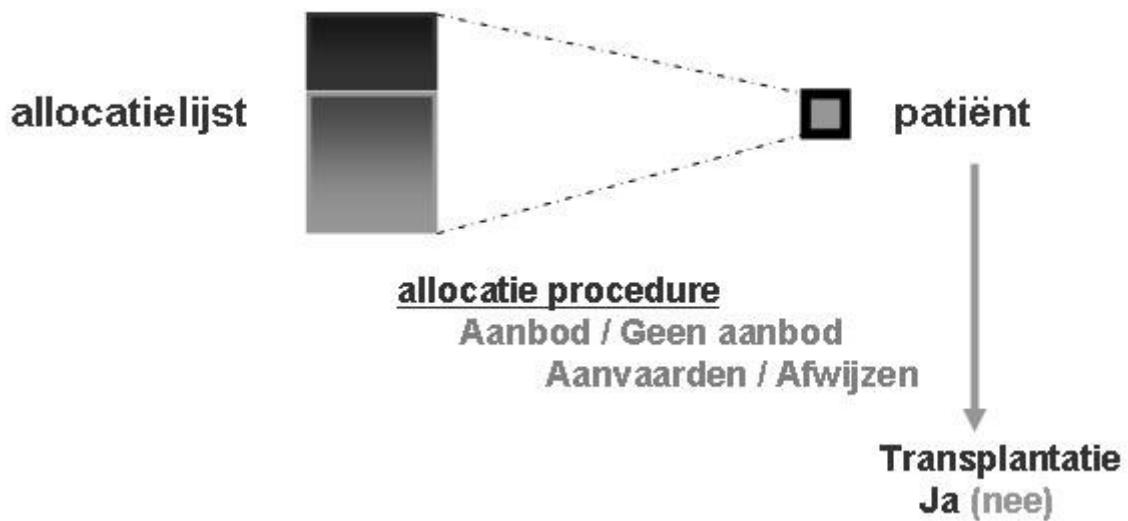
Figuur 1: Functionele houdbaarheid van de donor organen, na explantatie en onder koude bewaring.



Figuur 2: Toewijzingslijst



Figuur 3: Toewijzingsprocedure



Figuur 4: HLA-typering

## HLA-Typering

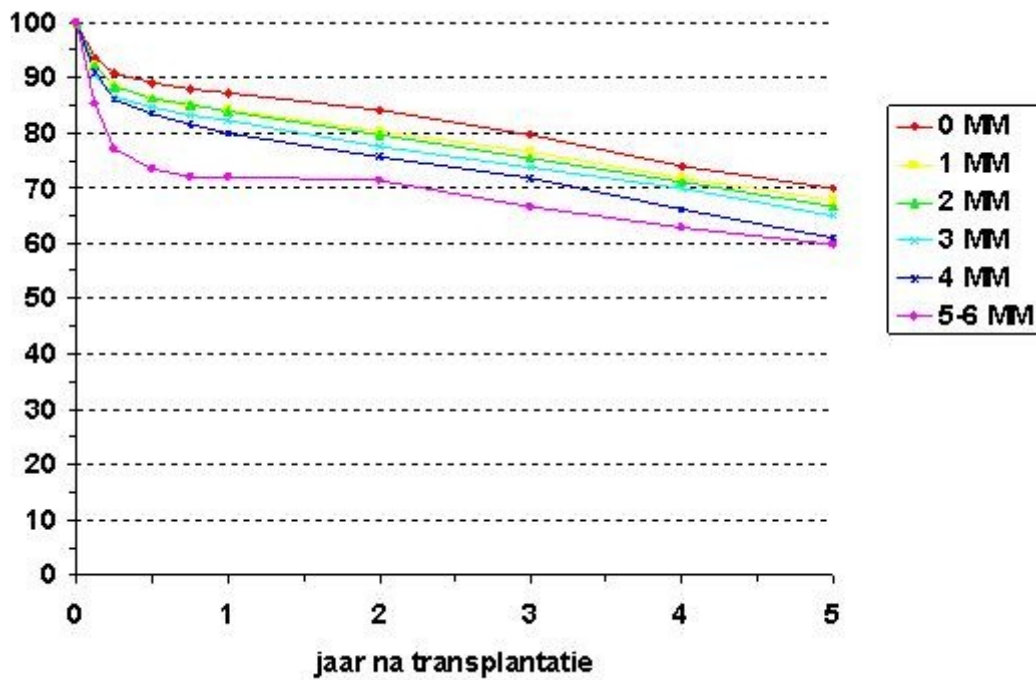
- = Human Leucocyte Antigen [HLA]
- 2 delen:
  - Class I     **HLA-A, HLA-B, HLA-C**
    - *alle kernhoudende cellen, trombocyten*
  - Class II     **HLA-DR, HLA-DQ**
    - *APC, B-cellen, en - na activatie - T-cellen en endotheel-cellen*



**Vader**     HLA: (**A1 B8 DR3**) (A3 B7 DR2)  
**Moeder**    HLA: (**A9 B5 DR3**) (A19 B15 DR1)

**Patiënt**    HLA: **A1 A9 B5 B8 DR3 DR3**

Figuur 5: Effect van HLA-mismatch op de niertransplaat-overleving bij nier-alleen transplantatie (Eurotransplant, transplantaties verricht tussen januari 1990 en december 1994)



Figuur 6: Kans op een goede HLA-antigeen overeenkomst: de theoretische kans wordt bevestigd in de praktijk. Hoe groter de kans op een goede HLA-antigeen overeenkomst, hoe kleiner het aantal HLA-mismatches (MM).

