

WACHTEN OP EEN NIERTRANSPLANTATIE - Deel 3

auteur : Dr. Johan De Meester

3. Waarom is de wachttijd niet 100% gelijk voor elke niertransplantatie kandidaat?

3.1. Wachttijd in het niertoewijzingsalgoritme

Het huidig nierallocatie programma van Eurotransplant is erop gericht om het percentage lang-wachtenden zo laag mogelijk te houden. Dit houdt in dat de drijvende kracht van de selectie de wachttijd is, met een ondergeschikt belang van de overige 4 toewijzingsfactoren (zie Deel 2).

De definitie van "wachttijd" is in de afgelopen jaren al herhaaldelijk veranderd. Sinds 5 april 2000 is de allocatiefactor "wachttijd" gelijk aan het aantal dagen, geteld vanaf de dag waarop gestart werd met chronische dialyse (HD en/of PD), al dan niet na een gefaalde niertransplantatie.

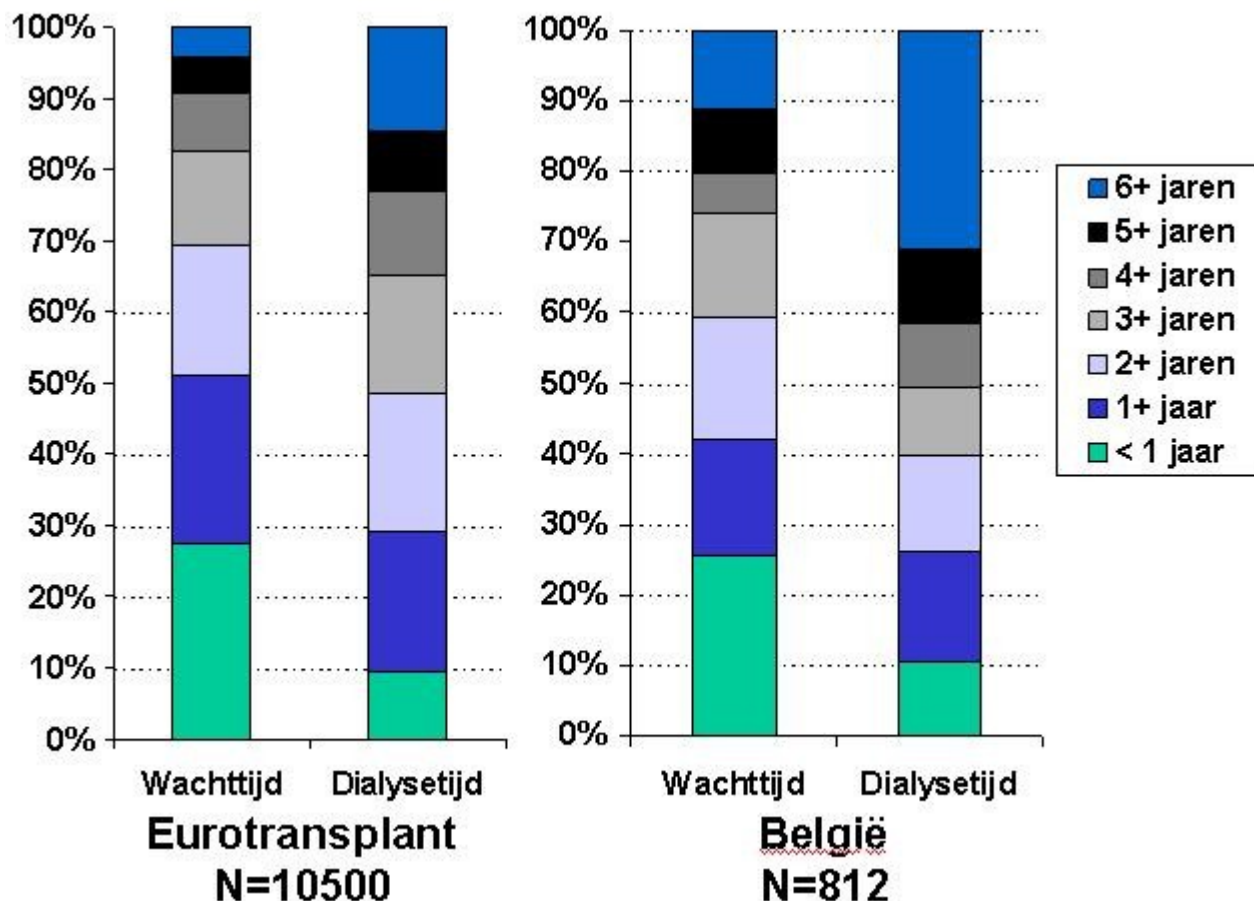
Concreet betekent dit dat een patiënt die nog niet aan de dialyse is maar wel op de niertransplantatie lijst staat, geen punten krijgt voor de allocatiefactor "wachttijd", en dus een heel lage kans heeft op selectie; dit, niettegenstaande de toenemende wetenschappelijke argumenten dat een transplantatie vóór de start van dialyse (pre-emptieve transplantatie) een beter resultaat uitkomst haalt.

Dit betekent ook dat, eens de dialysetijd- of wachttijdteller loopt, de patiënt geen wachttijd verliest als hij of zij tijdelijk als niet-transplantabel gemeld wordt⁽¹⁾; er is dus geen verlies qua wachttijd.

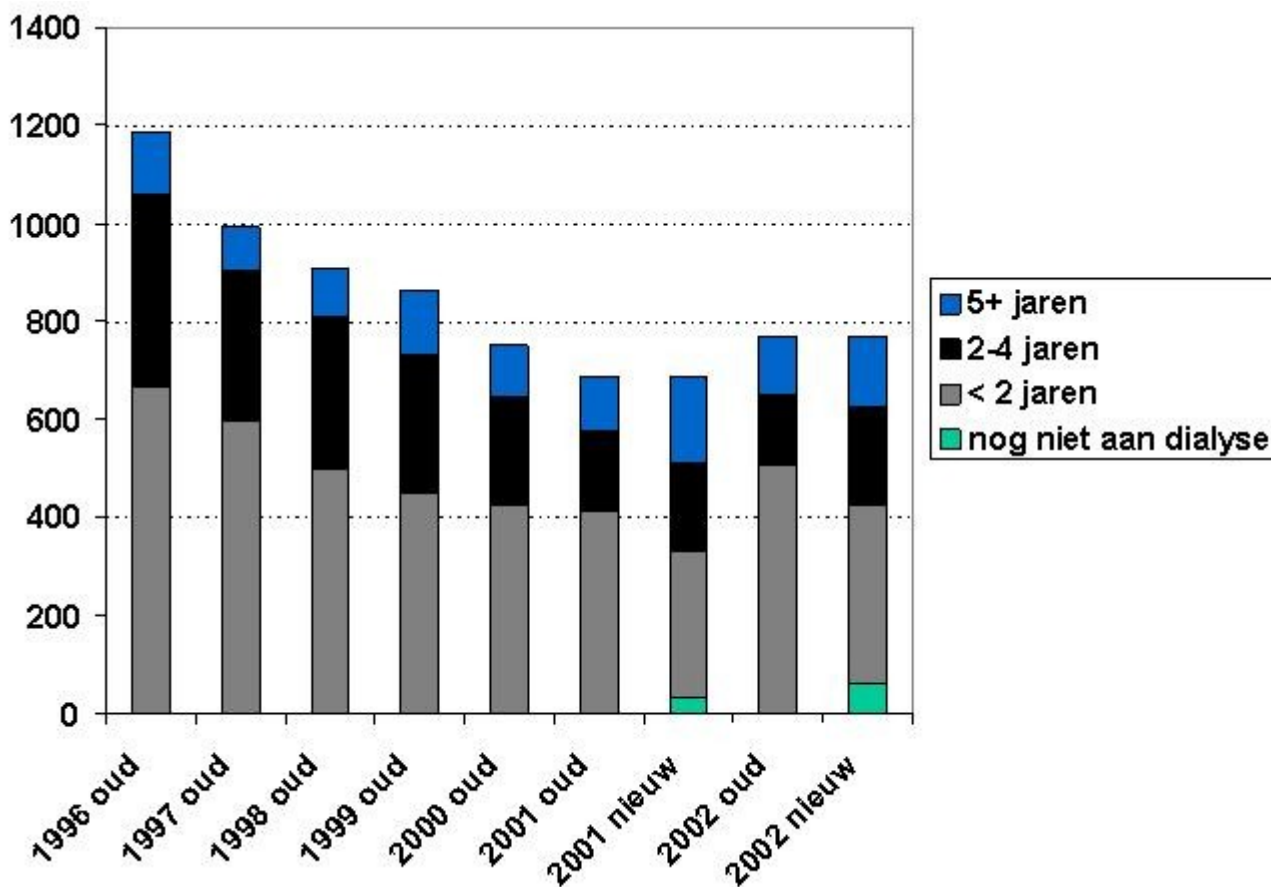
In Figuur 1 staat de conversie van de Eurotransplant als de Belgische niertransplantatie wachtlijst dd. 1 januari 1999. Als gevolg van de herdefinitie van de allocatiefactor "wachttijd", zijn er plots veel meer patiënten die een langere wachttijd hebben. Dit komt omdat patiënten heel vaak pas enige tijd na de start van de dialyse als niertransplantatie kandidaat worden voorgedragen. Dat een dergelijke plotse aanpassing de wachttijd tot niertransplantatie doet toenemen voor de niertransplantatie kandidaten die geen "winst" haalden uit de herdefinitie, ligt voor de hand.

Of deze nieuwe definitie van de wachttijd nu een goede zaak is geweest voor de Belgische niertransplantatie kandidaat is tot op heden niet onderzocht. Ter illustratie zijn er de figuren 2 en 3: het aantal patiënten op de wachtlijst is over de laatste jaren in belangrijke mate afgenomen, met een kleiner percentage patiënten met een wachttijd (2+ jaren – oude definitie). Met de nieuwe definitie is het percentage patiënten met een korte wachttijd lager, en dat van de patiënten met een lange wachttijd hoger.

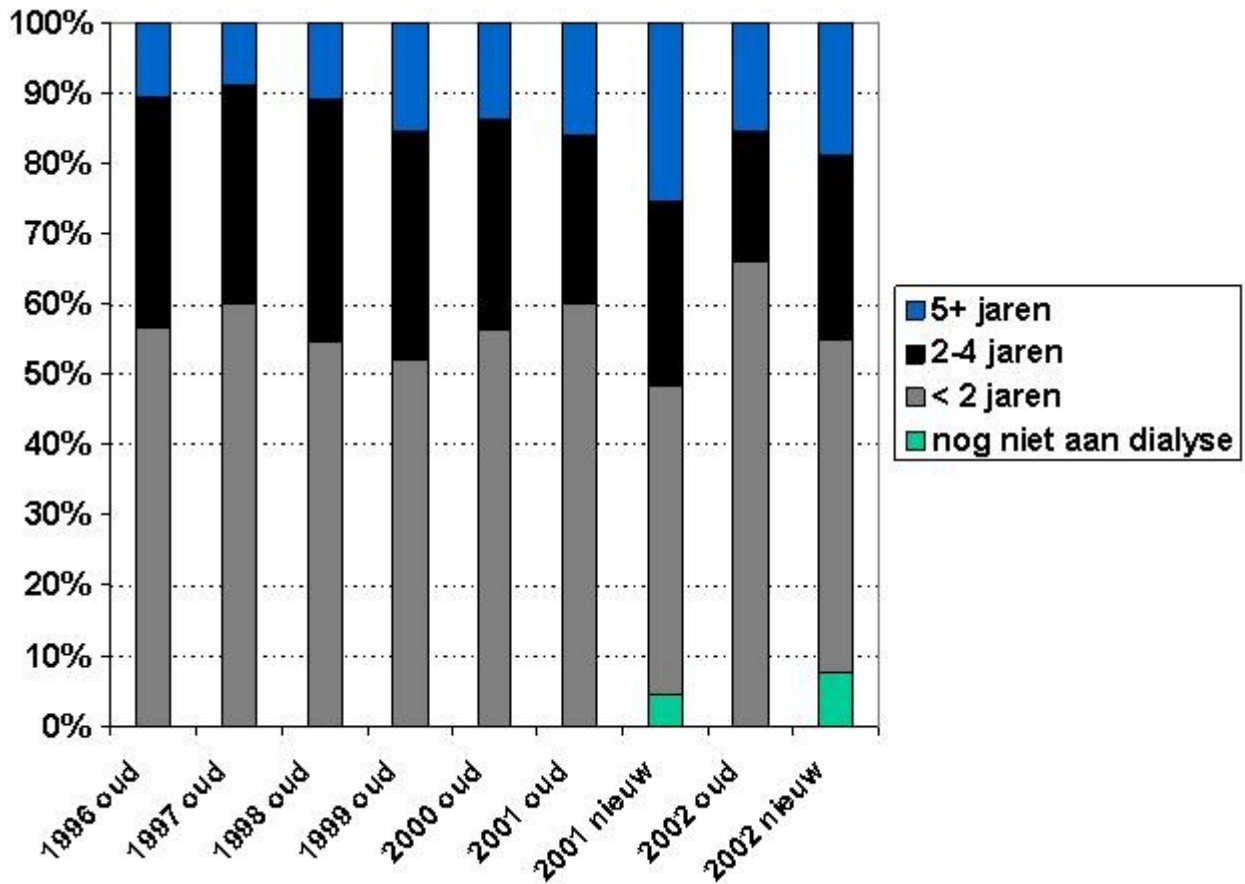
⁽¹⁾ Om een nier-toewijzingsprocedure efficiënt te houden, moeten de niertransplantatie centra vermijden om een nieraanbod te moeten afwijzen omdat de patiënt niet transplantabel is. Dit houdt dus in dat de nierdialyse centra ofwel tijdig met de transplantatie centra moeten overleggen of een bepaalde patiënt een mogelijke (tijdelijke) contra-indicatie heeft voor een niertransplantatie, ofwel tijdig de transplantatie centra moeten informeren als een niertransplantatie kandidaat sowieso niet transplantabel is.



Figuur 1: Niertransplantatie wachtlijst – 1 januari 1999 (Eurotransplant, België) : impact van de redefinitie van wachttijd als dialysetijd op de percentuele verdeling van de allocatie factor 'wachttijd'.



Figuur 2: Belgische niertransplantatie wachtlijst per 1 januari 1996 tot en met 2000 : vergelijking tot de oude en de nieuwe definitie van wachttijd.



Figuur 3: Belgische niertransplantatie wachtlijst per 1 januari 1996 tot en met 2000 : percentuele vergelijking tot de oude en de nieuwe definitie van wachttijd.

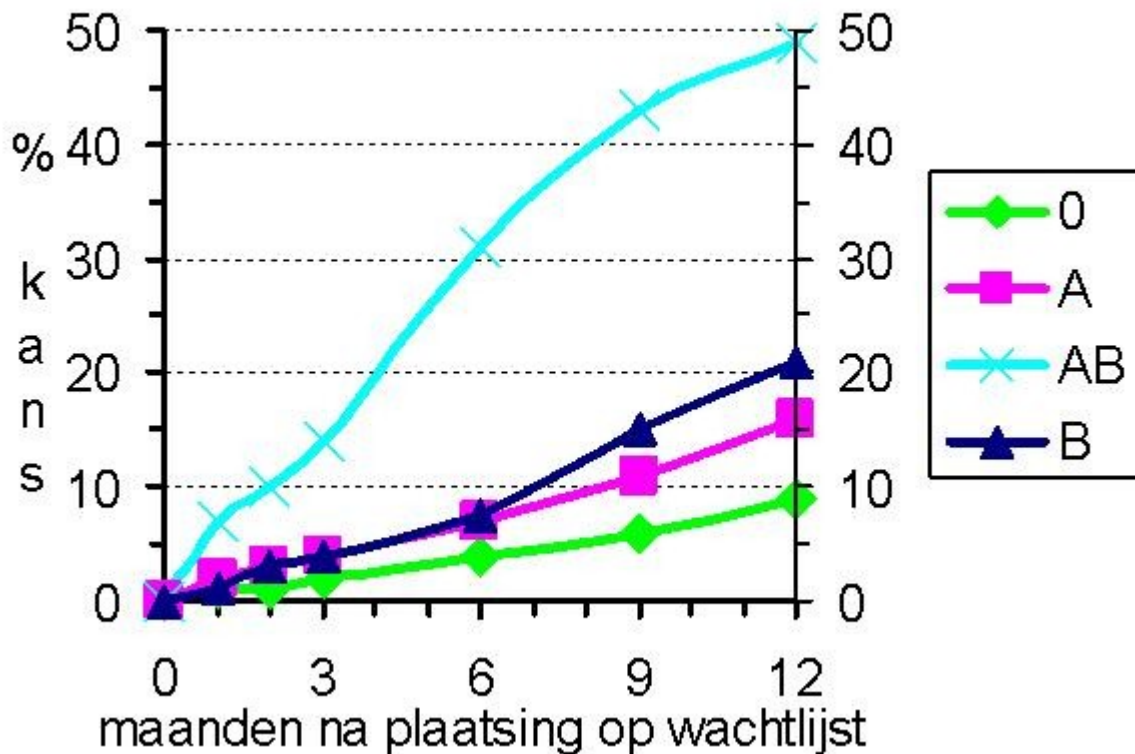
3.2 "Wachttijd ongelijkheid door de bloedgroep"

De bloedgroep is de allereerste immunologische barrière bij transplantatie. Een incompatibel ABO gematchte transplantatie leidt tot onmiddellijk transplantaatfalen.

De verdeling van de vier bloedgroepen (A, AB, B, 0) is niet evenredig in de normale bevolking: bloedgroepen A en O zijn het frequentst (respectievelijk 45 % en 41%), gevolgd door bloedgroep B (9%) en bloedgroep AB (5%). Vaak is de bloedgroepverdeling bij de donoren en bij de transplantatie kandidaten niet dezelfde.

Daarom beïnvloedt de wijze van bloedgroep-overeenkomst tussen donor en ontvanger de kansen op transplantatie. Computer simulatiestudies hebben aangetoond dat een identieke bloedgroep matching leidt tot onacceptabel lange wachttijden voor de patiënten met de bloedgroep B en AB en dat een volledig compatibele bloedgroep matching de kans op een transplantatie voor de patiënten met de bloedgroep O zeer sterk reduceert. Als compromis wordt er vandaag gebruikt gemaakt van een beperkte compatibiliteit matching van de bloedgroep: donoren met de bloedgroep O worden toegewezen aan patiënten met de bloedgroep O en B; patiënten met de bloedgroep AB kunnen organen krijgen van de donoren met de bloedgroep A, B en AB (zie Deel 2).

De kansen op een vroege transplantatie zijn het grootst voor de patiënten met de bloedgroep AB (het betreft steeds een kleine groep, jaarlijks $N < 30$), gevolgd door patiënten met de bloedgroep B, vervolgens degenen met de bloedgroep A en tenslotte degenen met de bloedgroep O (Figuur 4).



Figuur 4: Kansen op een niertransplantatie na plaatsing op de wachtlijst, opgesplitst per bloedgroep. (univariate analyse)

Hierbij moet men nog eens wijzen op het hoge percentage patiënten met de bloedgroep 0 op de Belgische niertransplantatie (ruim 60%, in plaats van een te verwachten 45%), die alleen maar met een bloedgroep 0 donor kunnen getransplanteerd worden.

Het gebruik van bloedgroep 0 donoren voor niet-bloedgroep 0 patiënten moet dus jaarlijks opgevolgd worden, omdat het aantal donoren met bloedgroep 0 sterk onder het aantal wachtenden met de bloedgroep 0 ligt.

3.3 "Wachttijd ongelijkheid door de HLA-typering"

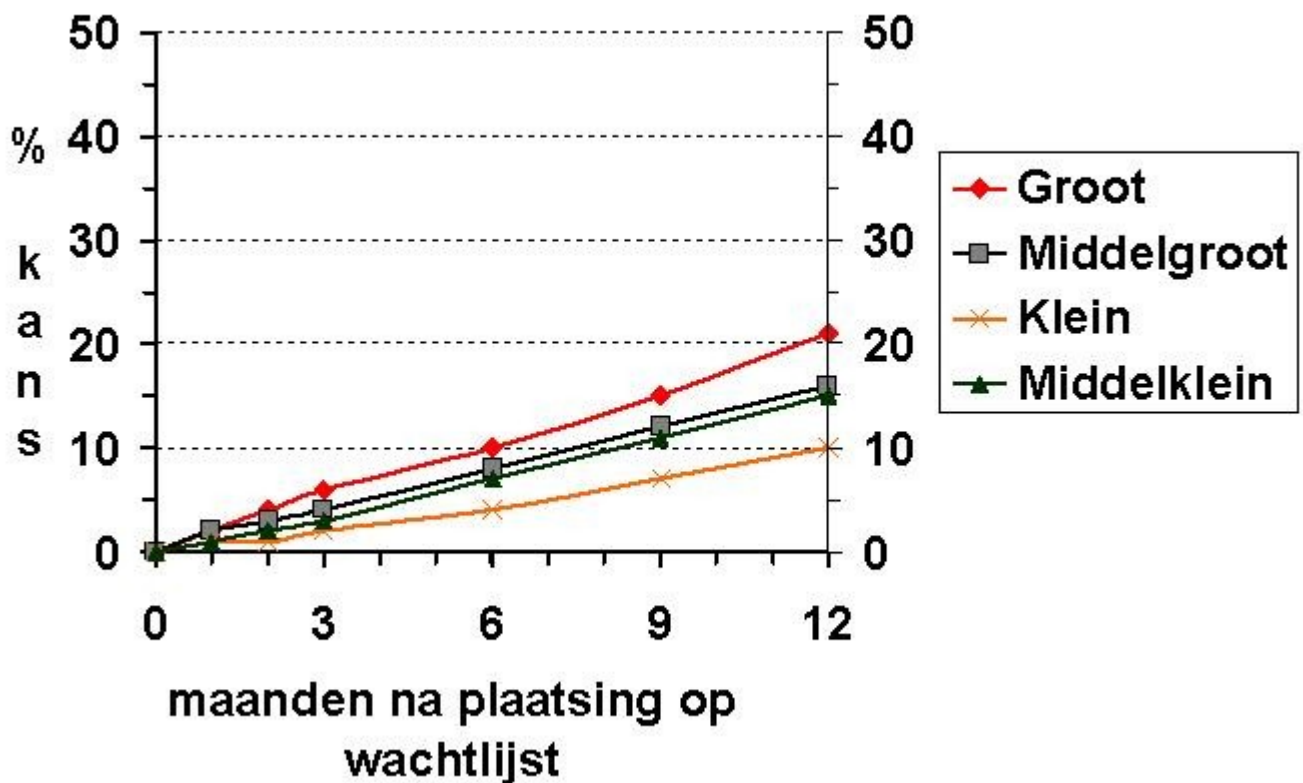
Het HLA-systeem, hét verdedigingssysteem van elk individu, is een andere immunologische barrière. Ook al bestaat er veel controverse, toch wordt er gedurende ruim 25 jaar een gunstige invloed van HLA-matching bij niertransplantatie aangetoond. Vrijwel alle Belgische niertransplantatie centra houden vast aan het principe van HLA-matching, in tegenstelling tot meerdere centra in Duitsland en Oostenrijk.

De perfecte HLA-matching in niertransplantatie (de 0-0-0 HLA-A,B,DR mismatch of 'full house') – met een uitstekende niertransplantaat overleving (zie Figuur 5 – Deel 2) – is slechts weggelegd voor een klein aantal gelukkigen. Om toch een grotere groep van patiënten te kunnen transplanteren met een behoorlijke niertransplantaat overleving is men in de Eurotransplant database op zoek gegaan naar de maximale graad van HLA-mismatch of de minimale HLA-overeenkomst die hiervoor enige garantie kon bieden. Dit criterium (de overeenkomst van 1 HLA-B én 1 HLA-DR antigeen of de overeenkomst van 2 HLA-DR antigenen) werd vervolgens verwerkt in het allocatie programma (sinds begin jaren tachtig).

In 1993-1995 toonde een onderzoek van de wachtlijst aan dat, naast andere factoren, dit HLA-criterium ook bijdroeg tot de accumulatie van niertransplantatie kandidaten met een 'moeilijk te matchen'-HLA-typering. Dit was de aanleiding om het

niertoewijzingsalgoritme grondig te veranderen, en de minimale HLA-matching niet langer meer te verplichten.

Uitgaande van de samenstelling van de HLA-typering, kan een theoretische kans op een goede HLA-match berekend worden: de zogenaamde factor 'mismatch probability', terug te vinden op een overzicht van de transplantatie wachtlijst. Hoe lager de kans op een goede HLA-match, hoe groter de factor 'mismatch probability', hoe moeilijker de patiënt te transplanteren zal zijn. Een analyse van de kansen op een transplantatie in functie van deze factor 'mismatch probability' bevestigt dat deze factor voorspellend is voor de kans op transplantatie (zie Figuur 5).



Figuur 5: Kansen op een niertransplantatie na plaatsing op de wachtlijst, opgesplitst per kans op een goede HLA-match (univariate analyse)

Het is duidelijk dat een niertransplantatie kandidaat zijn of haar ouders en voorouders niet verantwoordelijk kan stellen voor de samenstelling van zijn of haar HLA-typering. Maar het transplantatie centrum moet met de samenstelling van de HLA-typering wel rekening houden om de graad van HLA-matching vast te stellen; voor patiënten met een kleine kans op een uitstekende HLA-matching moet het HLA-matching criterium niet te beperkt gehanteerd worden, en desnoods moet de routine HLA-matching praktijk van het transplantatie centrum uitgeschakeld worden in het ET matching systeem voor een specifieke patiënt.

3.4 "Wachttijd ongelijkheid door de aanwezigheid van HLA-antistoffen"

Zoals eerder vermeld, daalt de kans op een nieraanbod omgekeerd evenredig met het percentage HLA-antistoffen. Aldus kan de geschikte donor-pool sterk inkrimpen, zeker als de HLA-antistoffen gericht zijn tegen frequent voorkomende HLA-antigenen.

Maatregelen om deze ongelijkheid qua HLA-antistoffen op te vangen in het niertoewijzingsalgoritme zijn aanwezig, maar hun impact is eerder beperkt, zodat voor de patiënten met een heel hoog percentage HLA-antistoffen (> 80%) een speciaal allocatie programma werd geïnstalleerd. Voor het merendeel van deze patiënten zorgt dit 'Acceptable Mismatch' programma voor een transplantatie, met een goede HLA-match én

met heel wat kortere wachttijd (in vergelijking met het normale niertoewijzingsprogramma). Voor de patiënten met een lager percentage HLA-antistoffen blijft het wachten via het normale niertoewijzingsprogramma, en zijn de wachttijden vaak lang.

Omwille van de nefaste invloed van HLA-antistoffen op wachttijd is het belangrijk om de aanmaak van HLA-antistoffen zo veel als mogelijk te beperken. Dit is helaas niet altijd haalbaar is omdat HLA-antistoffen het gevolg zijn van een zwangerschap, van een eerdere niertransplantatie (met HLA-mismatches en dus de aanwezigheid van vreemde HLA-antigenen waartegen men antistoffen kan maken) en van (niet-gedeleucocyteerde) bloedtransfusies.

Preventie is o.i. alleen mogelijk voor bloedtransfusies [obligaat deleucocyteren⁽²⁾] en, in beperkte mate, bij een niertransplantatie [geen transplantatie met teveel HLA-mismatches bij een patiënt waarvan men weet dat er nog zeker een donor nier met een betere HLA-match komt].

3.5 "Wachttijd ongelijkheid door patiënt karakteristieken"

Als er nog bijkomende specifieke donor eisen gesteld worden, als gevolg van bepaalde patiënt karakteristieken, kan de selectie voor een niertransplantatie ook moeilijk worden, ook al heeft de patiënt een 'gunstig' immunologisch profiel. Hierbij kan gedacht worden aan een CMV-negatieve donor, alleen maar een linker nier, een 'jonge' donor, etc.

Ook al ontbreekt enige objectieve analyse, lijkt het toch vaak voor te komen dat, bij patiënten met een moeilijk immunologisch profiel (HLA-typering, HLA-antistoffen, etc), een immunologisch geschikte donornier juist op basis van de niet-passende donor/ontvanger karakteristieken moet afgekeurd worden of dat zulk een patiënt hierom reeds op voorhand uit de selectie lijst wordt geëlimineerd. Het herevalueren van het initiële donor profiel is noodzakelijk als men opmerkt dat zo een situatie zich (te) vaak voordoet.

3.6. "Wachttijd ongelijkheid door transplantatie / dialyse centrum"

Zeker als een dialysecentrum met diverse transplantatiecentra samenwerkt, durven patiënten (en verpleegkundigen en artsen) wel eens een vergelijking maken qua wachttijden tot transplantatie. Objectieve gegevens betreffende wachttijd verschillen tussen de niertransplantatie centra zijn niet voorradig, en vaak zijn de bovenvermelde factoren de reden van een snelle transplantatie of een lange wachttijd. Mogelijk zouden de niertransplantatie centra met een hoge ratio [aantal verworven donornieren in de regio / aantal niertransplantatie kandidaten op de wachtlijst] een kortere gemiddelde wachttijd kunnen hebben.

⁽²⁾ Met betrekking tot bloedtransfusies moet vermeld worden dat sommige transplantatiecentra toch nog extra 1 à 2 niet-gedeleucocyteerde bloedtransfusies toedienen aan niertransplantatie kandidaten die nog geen (niet-gedeleucocyteerde) bloedtransfusies gehad hebben. Dit zou kunnen bijdragen tot een betere niertransplantaat overleving. Dit gunstige effect wordt niet algemeen aanvaard; daarentegen zijn er argumenten om de bedoelde bloedtransfusies gedeeltelijk qua HLA te matchen om dit gunstige effect te verkrijgen in plaats van zomaar een bloedtransfusie (niet-HLA-gematcht – ad random) toe te dienen.

4. Het inschatten van de transplantatie kansen

Er bestaan heden programma's om het aantal selecties op een toewijzingslijst voor een niertransplantatie kandidaat op te vragen. Hiermee kan men controleren of de patiënt überhaupt op de selectie lijst voorkomt, waarom patiënt niet op de selectielijst voorkwam, waarom een donornier aanbod werd afgewezen, en waarom de transplantatie toch niet kon doorgaan. Helaas zijn er geen analyses verricht om uit deze selecties het transplantatie moment meer precies vast te stellen. Echter, de informatie kan leiden tot een bijsturing van de immunologische en donorspecifieke karakteristieken (de zogenaamde centrumspecifieke en patiëntspecifieke donor profielen), die toch de wachttijd gunstig kunnen beïnvloeden.

5. Besluit

1. Ongelijkheid in wachttijden is in hoofdzaak terug te brengen tot verschil in aangeboren karakteristieken (bloedgroep, weefseltypering) en tot de aanwezigheid van HLA-antistoffen die de kans op een positieve kruisproef (en ongunstig transplantaat resultaat) doen toenemen. De patiënt moet geïnformeerd worden van de aanwezigheid van elementen die tot een lange wachttijd kunnen leiden.
2. Niettegenstaande dat er diverse correctiemechanismen ingebouwd zijn in het nierallocatie systeem, is ongelijkheid in wachttijd tot een niertransplantatie onvermijdelijk Alleen een continue analyse van de karakteristieken van de patiënten met een lange wachttijd op de wachtlijst kan leiden tot een overleg of compensatoire maatregelen noodzakelijk zijn of de bestaande adequaat functioneren.
3. Wachttijd is en blijft de voornaamste toewijzingsfactor in het nierallocatie programma. De huidige definitie van wachttijd, zijnde de dialysetijd, is mogelijk een bron van ongelijkheid.

6. Toekomst

a. Orgaandonatie

Hoe meer donornieren beschikbaar worden gesteld, hoe meer patiënten getransplanteerd kunnen worden. Alle ziekenhuizen met een afdeling Intensieve Zorgen moeten zich blijven inzetten voor postmortale orgaandonatie. De transplantatie coördinator is de contact persoon met oog op concreet overleg over hersendood criteria, donatie mogelijkheden en planning. Provocatief kan men stellen dat de afdelingen Intensieve Zorgen zonder één enkele orgaandonatie procedure per kalenderjaar zeker opportuniteiten missen.

b. Orgaantransplantatie voorlichting

Elke dialyse patiënt moet, bij de bespreking van de nierfunctie vervangende methoden, een kort en bondige uitleg krijgen over de optie 'niertransplantatie' (zowel met een levende donor als met een postmortale donor) en, zo nodig, ook de mededeling dat transplantatie niet te overwegen is omwille van specifieke – waarschijnlijk medische – redenen. Nationaal objectief en neutraal patiëntvoorlichtingsmateriaal is vandaag niet beschikbaar in België.

Het is raadzaam dat transplantatie centra zich onthouden van concrete uitspraken over de precieze wachttijd, maar dat zij de patiënt wel zouden wijzen op de aanwezigheid van factoren die tot een langere wachttijd leiden (bloedgroep 0, specifieke HLA-typering, HLA-antistoffen).

c. Management transplantatie kandidaten:

Zowel het dialyse centrum als het transplantatie centrum hebben de taak om te zorgen voor een optimaal management van de patiënten op de wachtlijst (of nog net niet). In het bijzonder is aan te stippen voor het

- dialyse centrum:

- tijdig afmelden van patiënten bij wie een transplantatie niet mogelijk is, met vermelding van de reden (medisch, sociaal, etc.), en vervolgens tijdig terug activeren;
- halfjaarlijkse voortgangsrapportage, met specifieke aandacht voor de eventuele toediening van bloedtransfusies en conversie in de virologie status;

- transplantatie centrum:

- continue actieve opvolging van patiënten die ten tijde van de pretransplantatie raadpleging nog niet onmiddellijk op de wachtlijst werden omwille van de noodzaak tot aanvullend onderzoek.
- continue opvolging of patiënten in aanmerking kunnen komen voor speciale allocatie programma's, bijvoorbeeld Acceptable Mismatch programma's, of voor een High Urgency status, of voor eventuele teruggave van eerder opgespaarde wachttijd bij re-listing na een snel transplantaatfalen⁽³⁾.

d. Levende donor niertransplantatie

Een promotie van levende donornier transplantatie kan zeker bijdragen tot het verkorten van wachttijden. Niettegenstaande de uitstekende Belgische cijfers qua niertransplantaat- en patiëntoverleving, zijn de overeenkomstige resultaten bij een levende donor niertransplantatie nog beter. Er bestaat een zelfs een bijkomend voordeel, namelijk de mogelijkheid om dialyse überhaupt te vermijden (pre-emptieve transplantatie) of om de dialyse periode vrij kort te houden.

Daar waar in het verleden de levende donoren hoofdzakelijk familieleden waren (zus, broer, moeder of vader; living-related), is dit vandaag uitgebreid tot de partner van de patiënt (living-unrelated of spouse), met behoud van goede resultaten. Een nieuw idee is de zogenaamde "cross-over" transplantaties, waar de nieren tussen 2 koppels waarbij donatie in het koppel zelf niet mogelijk is (bv. omwille van bloedgroep incompatibiliteit of positieve kruisproef), worden uitgewisseld en gelijktijdig getransplanteerd.

Over de auteur

Dr. Johan De Meester is internist-nefroloog in het Onze Lieve Vrouw Ziekenhuis te Aalst.

⁽³⁾ Als een niertransplantaat faalt binnen het jaar na transplantatie en de patiënt nadien toch opnieuw op de wachtlijst wordt geplaatst, kan de patiënt een teruggave krijgen van de wachttijd die hij of zij verworven had (lees, dialyse tijd) voor de (gefaalde) niertransplantatie. De teruggave van deze administratieve bonus wachttijd moet door de transplantatie centra bij Eurotransplant aangevraagd worden.