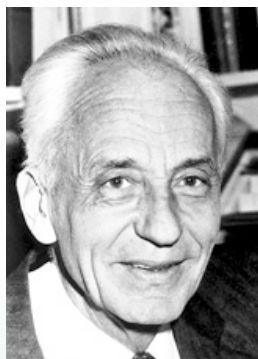


## ALLOCATIE VAN POST-MORTALE DONORNIEREN BINNEN EUROTRANSPLANT



**AMERIJCKX Bennie**  
Transplant-  
coördinator  
UZ Brussel



Het was de Fransman Jean Dausset die in Parijs in 1958 als eerste ontdekte dat op de celwand van leucocyten erfelijke kenmerken voorkomen die verschillend bleken te zijn per individu.

Hij veronderstelde dat het bepalen van deze antigenen een mogelijkheid bood om te zoeken naar immunologische overeenkomsten tussen een donor en een ontvanger. In 1965 beschreef hij de eerste groep van antigenen die nu bekend staat als het H.L.A.-systeem, wat staat voor "human leucocyte antigens" of

weefselcompatibiliteitsantigenen. In 1980 was hij de terechte winnaar van de Nobelprijs voor fysiologie en geneeskunde.

(Bron: "Les prix Nobel" en "Nobel lectures")

De antigeenpatronen zoals die op de kernhoudende lichaamscellen voorkomen, zijn erfelijk bepaald. De codering van deze patronen, die wordt bepaald door een specifieke volgorde van aminozuren bevindt zich op chromosoom 6 en worden onderscheiden in de groepen A, B, C en DR. Ieder mens heeft 2 antigenen op A, B, C en DR waarvan steeds één afkomstig van de moeder en één van de vader.

Bij eeniige tweelingen zijn deze antigenen steeds identiek, maar bij andere broers of zussen is er 25% kans dat deze identiek zijn ofwel 25% kans dat ze totaal verschillend zijn. In de overige 50% van de gevallen zijn ze half-identiek met elkaar. Het mag duidelijk zijn dat bij niertransplantatie een zo goed mogelijke weefselovereenkomst tussen donor en ontvanger wordt nagestreefd, waarbij

de DR-matching als voornaamste wordt beschouwd omdat deze meest immunogeen is en dus de hoogste immuunrespons uitlokt bij de ontvanger.

Belangrijk om te weten is ook dat een HLA-typering kan bestaan uit zgn. hoofdgroepen of "broads" en meer gedetailleerd uit "splits" hiervan, omdat voor het matchen bij de A- en B-antigenen enkel wordt gekeken naar de hoofdgroep en bij DR-matching ook naar de "split".

Na de ontdekking van het HLA-systeem ontdekte de Nederlander Johannes J. van Rood dat antistoffen tegen deze antigenen kunnen worden geïnduceerd, niet alleen door bloedtransfusies, maar ook tijdens de zwangerschap.

Nog later ontdekte men dat bij een re-transplantatie ook immunisatie kon aanwezig zijn en dus ook een hoger risico voor afstoting van het orgaan.

In 1967 sticht Professor van Rood de organisatie "Eurotransplant" en in 1985 de "Europese Stichting voor Immunogenetica", waarvan hij voorzitter was. Eurotransplant werd gestart door van Rood met het oog op een optimale uitwisseling van organen en weefsels.

Het HLA-systeem is nog steeds de voornaamste basis waarop nierallocatie berust. Aanvankelijk waren de aangesloten landen de BeNeLux en voormalig West-Duitsland.

In 1971 treedt ook Oostenrijk toe tot de uitwisselingsorganisatie en na de val van de Berlijnse muur sluit ook Oost-Duitsland zich in 1991 aan. De laatste aangesloten landen betreft Slovenië in het jaar 2000 en Kroatië dat officieel lid is sedert juli 2007. De werkingsregio heeft momenteel een populatie van meer dan 125 miljoen inwoners. Na de stichting op basis van de uitwisseling van nieren werden stelselmatig ook andere organen via Eurotransplant toegewezen. Vanaf 1983 was dit zo voor wat betreft het hart, de lever en de pancreas.



In 1988 werden ook de longen via deze organisatie uitgewisseld en tenslotte in 1999, zij het wel nog steeds op beperkte schaal de dundarm.

Eurotransplant verzekert een transparante en objectieve selectie van transplantatiekandidaten die gebaseerd is op medische criteria en die dus onafhankelijk is van ras, geloof, sociale - of financiële status. Verder zorgen zij voor logistieke ondersteuning bij alle donor- en transplantatie-activiteiten binnen hun regio en in uitzonderlijke gevallen ook hierbuiten samen met gelijkaardige organisaties zoals "UK Transplant" of "L'Établissement Français de greffe".

Tot slot bewaren zij alle beschikbare donor-acceptor-en transplantatiedata en proberen zij door wetenschappelijk onderzoek de transplantatieresultaten te verbeteren.

In de afgelopen 40 jaar is Eurotransplant betrokken bij meer dan 125000 transplantaties, waarvan ruim 80000 nieren, meer dan 21000 levers en 14000 harten.

Ook werden meer dan 4000 longen en pancreata toegewezen.

In 1996 werd het huidige nierallocatieprogramma (E.T.K.A.S. = Eurotransplant Kidney Allocation System ingevoerd). Dit werd voornamelijk ontwikkeld door 2 mensen van de Heidelbergse universiteit, met name Prof. G. Opelz en een informaticus, T. Wujciak.

De toewijzing gebeurt aan de hand van een puntenscore die verder wordt doorgelicht.

In hetzelfde jaar wordt ook het "acceptable mismatch"- of "AM"- programma ingevoerd.

Met dit programma kan via het referentielabo van Eurotransplant, dat ook in Leiden is gevestigd bepaald worden welke H.L.A.-types nog kunnen worden gegeven aan hooggeïmmuniseerde patiënten (immunisatie > 85% bij 2 opeenvolgende antilichaamscreeningen).

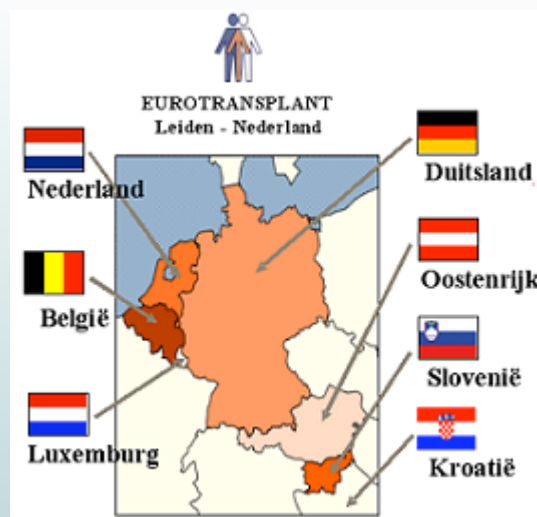
Deze screeningen worden trimestrieel uitgevoerd bij alle patiënten op de niertransplantatiewachttijst.

In 1999 wordt nog een wijziging in de allocatie doorgevoerd met de invoer van het E.S.P. wat staat voor "Eurotransplant Senior

Program", dit is ook wel bekend als het "old for old"-programma. Hierbij worden organen van donoren die meer dan 65 jaar zijn toegewezen aan acceptoren binnen dezelfde leeftijdscategorie zonder rekening te houden met de weefselovereenkomst. Er wordt hierbij wel gestreefd naar een zo kort mogelijke koude ischemie van het transplantorgaan (ischemie is de tijd tussen wegname van het orgaan bij de donor en de recirculatie van bloed bij de acceptor na bewaring in een preservatievloeistof op ongeveer 4°C. Deze preservatievloeistof herleidt het metabolisme van het orgaan praktisch tot nul).

De laatste belangrijke verandering binnen het E.T.K.A.S. is het feit dat sinds het jaar 2000 de wachttijd van een patiënt op de wachtlijst wordt gecalculeerd vanaf het ogenblik dat zijn dialyseprogramma start.

Vanaf 2001 is het samenwerkingsverband van België wettelijk bepaald en werd Eurotransplant onder het Ministerschap van Magda Aelvoet voor 10 jaar aangesteld als allocatie-organisme van transplantorganen.



## I. Urgentiecodes binnen Eurotransplant

Binnen Eurotransplant zijn een aantal urgentiecodes van toepassing voor niertransplantatie:

1. H.U. = "high urgent", deze code kan door Eurotransplant aan een patiënt op de wachtlijst worden toegekend na een gemotiveerde schriftelijke vraag van een transplantatiecentrum.

Er zijn 4 mogelijke indicaties voor de aanvraag:

- Er is geen dialysemogelijkheid meer bij de patiënt (geen vasculair access noch P.D.).
- De patiënt heeft een zware uremische polyneuropathie.
- De patiënt kan de dialysebehandeling niet aanvaarden en vertoont een sterke zelfmoordneiging.
- De patiënt heeft een gecombineerd nier-pancreastransplant gehad waarbij de nier faalt en waarna de patiënt zware blaasproblemen doet bij een functioneel pancreastransplant dat via de blaas wordt gedraineerd.

2. H.I. = "highly immunised", deze code wordt automatisch aan een patiënt op de wachtlijst toegekend wanneer hij bij het uitvoeren van de trimestriële antilichaamscreening voor meer dan 85% P.R.A. (panelreactive allo-antibodies) HLA-antilichamen heeft.
3. I. = "immunised", ook deze code wordt automatisch toegekend maar in geval van een immunisatiepercentage dat zich bevindt tussen 6 en 84 % P.R.A.
4. T. = "transplantable", hierbij wordt de patiënt als negatief beschouwd qua immunisatie met < 6 % P.R.A.
5. NT = "not transplantable", deze code kan door een transplantatiecentrum zelf voor zijn patiënt worden geregistreerd in geval van enig medisch probleem of ook bij andere indicaties (vb. patiënt die op reis is en niet kan worden gecontacteerd of gerepatrieerd op een aanvaardbare tijd indien een orgaan ter beschikking komt ) Uitzonderlijk is het zelfs zo dat de patiënt zelf hierom vraagt.

## II. Bloedgroepregels

Het uitvoeren van ABO-incompatiebele transplantaties is niet toegestaan.

Er wordt in Duitsland een andere richtlijn gevolgd als in de andere Eurotransplantlanden.

Bij het E.S.Programma en bij volledig identieke HLA-compatibiliteit worden onderstaande bloedgroepcriteria gehanteerd:

Donor ABO	Acceptor ABO
A	A en AB
B	B en AB
AB	AB
O	B e nO

Wanneer er minimaal 1 HLA- mismatch is tussen donor en ontvanger wordt bij een donor met bloedgroep 0 ook steeds enkel een acceptor met deze bloedgroep geselecteerd.

## III. Het puntenscoresysteem van E.T.K.A.S.

De selectie van potentiële acceptoren is gebaseerd op bloedgroep, medische urgentie, P.R.A. %-niveau, HLA-overeenkomsten, wachttijd en donorregio. De patiënt die bovenaan een matchinglijst staat en dus het hoogste aantal punten scoort krijgt het eerste aanbod en het aanbod wordt in dalende orde verdergezet.

Gecombineerde orgaantransplantaties hebben steeds voorrang op enkel- niertransplanten en er wordt ook voorrang verleent aan patiënten uit het "AM"- en "ESP" programma. Tenslotte zijn patiënten met een identieke HLA-typering (full house) ook prioritair. Een patiënt waarbij een anti-HLA-screening in de Eurotransplant database is ingevoerd die ouder is dan 5 maand kan niet voor een transplantatie geselecteerd worden.

De volgende scoringsfactoren zijn van toepassing:

- HLA-typering van de antigenen A,B en DR
  - MMP (mismatch propability), dit is een berekende kans dat iemand met een bepaald weefseltype een nier zou ontvangen van een donor met 0 of slechts 1 mismatch voor A, B of DR (van toepassing op de "broad" en niet op de "splits" van de antigenen)
- Deze analyses werden gedaan aan de hand van de beschikbare data waardoor men een idee heeft in welke mate een bepaald antigen bij de bevolking aanwezig is, sommige hiervan zijn veel zeldzamer te vinden. Ik ga niet verder uitwijden over deze puntentoekenning. Voor alle duidelijkheid is een "match" de overeenkomst tussen donor en ontvanger van een bepaald antigen en spreken we van "mismatch" indien deze overeenkomst niet aanwezig is.

- De wachttijd die begint te lopen vanaf de start van dialyse. Er worden hiervoor dus geen punten toegekend bij patiënten die pre-emptief worden geregistreerd.
- De afstand tussen het donor- en het transplantatiecentrum.
- De internationale nieruitwisselingsbalans binnen de verschillende Eurotransplantlanden.

#### **IV. Toegekende punten voor HLA-typering**

Het aantal HLA-A,-B en- DR mismatches met de donor bepaalt het aantal punten:

- 0 MM krijgt **400.00** punten
- 1 MM krijgt **333.33** punten
- 2 MM krijgt **266.67** punten
- 3 MM krijgt **200.00** punten
- 4 MM krijgt **133.33** punten
- 5 MM krijgt **66.67** punten
- 6 MM krijgt **0.00** punten

Dit puntenaantal wordt verdubbeld voor pediatrische (<16j) transplantkandidaten!

#### **V. Toegekende punten voor de wachttijd**

Deze punten worden toegekend van zodra een patiënt met zijn dialyse begint. In geval iemand zijn niertransplant verliest binnen de 90 dagen wordt het puntenaantal behouden.

Bij een succesvolle transplantatie (> 90 dagen functioneel) loopt de wachttijd pas opnieuw vanaf de herinstelling van de dialysebehandeling. De toegekende punten bedragen met uitzondering van Duitsland voor elke patiënt 0.091 punten/dag of 33.3 punten op jaarbasis.

Duitsland krijgt op jaarbasis 50 punten toegekend of 0.137 punten/dag. De gemiddelde wachttijd van een patiënt op de wachtlijst is in Duitsland het hoogst en in België het laagst van de ganse regio maar uitzonderingen bevestigen hier ook de regel dat je als patiënt veel geluk moet hebben en dat begint al bij de wachttijd.

	Austria	Belgium / Luxembourg	Croatia	Germany	The Netherlands	Slovenia
Points per year	33.3	33.3	33.3	50	33.3	33.3
Points per day	0.091	0.091	0.091	0.137	0.091	0.091

Pediatrische transplantkandidaten krijgen ook voor dit criterium een bonus:

- **100.00** punten tot de eerste succesvolle transplantatie indien zij voor 6j aan dialyse zijn of geregistreerd voor 6j en aan dialyse voor hun 7de verjaardag.
- **33.33** punten indien ze bij matching jonger zijn dan 11 jaar.
- **66.66** punten indien zij bij matching tussen 11j en 16j zijn en reeds aan dialyse of geregistreerd werden voor hun 16de verjaardag.
- **66.66** punten indien zij bij matching ouder zijn dan 17j en aan dialyse voor hun 16de verjaardag of indien de registratie voor 16j was en dialyse start voor hun 17de verjaardag.

#### **VI. Toegekende punten voor afstand tussen het donor- en het transplantcentrum**

- Locale toewijzing: betreft ontvangers van het centrum waar de donor wordt gepreleveerd of van samenwerkende transplantatiecentra. (bvb.België)
- Regionale toewijzing: betreft ontvangers van een samenwerkende regio waar de donor wordt gepreleveerd. (bvb.Duitsland)
- Nationale toewijzing: betreft ontvangers van hetzelfde land waar de donor wordt gepreleveerd. de donor. (bvb.Nederland)
- Internationale toewijzing: betreft ontvangers van één van de Eurotransplantlanden maar verschillend van het land waar de donor wordt gepreleveerd.

	Austria	Belgium / Luxembourg	Croatia	Germany	The Netherlands	Slovenia
Local and equivalent	200	100				100
Regional		100		100		100
National	100	100	300	100	300	100

#### **VII. Toegekende punten voor de internationale nieruitwisselingsbalans**

Deze punten worden berekend aan de hand van import- en exportbalansen binnen de verschillende deelnemende landen.

Het verschil wordt berekend aan de hand van de hoogste importscore op de dag dat de matching wordt gemaakt en de toestand op dat ogenblik binnen het land waar het orgaan wordt aangeboden.

Dit kan ik best even demonstreren aan de hand van een voorbeeld:

De hoogste importscore is vandaag bvb. Duitsland die 24 organen meer heeft getransplanteerd dan ze aan de orgaanpool hebben bijgedragen, dus zij staan + 24. Er wordt in België een nier aan één van de centra toegewezen op een moment dat België als gewoonlijk negatief staat (dus meer organen heeft uitgevoerd dan getransplanteerd) met bvb. -19. Het verschil tussen deze beide parameters bedraagt dus 43 en dit wordt steeds met 10 vermenigvuldigd. Dus krijgt de patiënt in België die het aanbod krijgt 430 balanspunten.

### **VIII. Bonuspunten voor patiënten met een hoge urgentie (H.U.)**

Deze patiënten krijgen steeds een extra bonus toegekend van 500 punten.

### **IX. Toewijzing van nieren van pediatrische donoren < 5 jaar:**

- Pediatrische donornieren van kinderen jonger dan 2 jaar worden steeds en- bloc getransplanteerd.
- Pediatrische donornieren tussen 2 en 5 jaar worden en-bloc verwijderd en er wordt overleg gepleegd met eventuele acceptorcentra over de noodzaak van eventuele bijkomstige bloedvaten om de implantatie uit te voeren en het al- dan niet en-bloc te transplanteren.
- Bij donoren in deze leeftijdscategorie is dikwijls overleg tussen Eurotransplant en de andere Europese uitwisselingsorganisaties teneinde toch een geschikte acceptor te kunnen vinden.

### **X . Rescue-allocatie**

Deze wordt toegepast wanneer een nier niet via de normale allocatie kan worden toegepast om het verlies van het orgaan te voorkomen. Dit wordt gedaan van zodra een donornier 5 maal achtereenvolgens wordt afgewezen door de centra die bovenaan op de matchinglijst staan. Meestal gebeurt dit om medische redenen, patiënten die op het moment van oproep als niet-transplanteerbaar worden bevonden, positieve kruisproef, etc.

Het gebeurt eerder uitzonderlijk dat logistieke

problemen tot deze procedure leiden maar het kan toch bvb. omwille van uitzonderlijk slechte weersomstandigheden (mist, sneeuw) waardoor de ischemietijd van het orgaan dreigt verlengd te worden.

In eerste instantie wordt het orgaan dan aan het donorcentrum aangeboden die het mag gebruiken voor al zijn ABO-compatiebele acceptoren. Indien er toch geen allocatie binnen Eurotransplant kan gebeuren wordt het aanbod soms nog gedaan buiten de eigen werkingszone. Af en toe gaan toch organen verloren omwille van beschadiging bij prelevatie of eventueel verpakkingsfouten (bevriezing..).

### **XI. De matchinglijst van Eurotransplant**

De matchinglijst wordt per donor "gedraaid" en dit kan na volledige invoer van de donorgegevens. De gegevens die van de donor gekend moeten zijn betreft:

- Identificatie door een uniek Eurotransplantnummer (automatisch gegenereerd)
- Leeftijd en geslacht
- Lengte en gewicht
- Bloedgroep + HLA- typering
- Doodsoorzaak + tijdstip
- Antecedenten: medisch, roken, drugsgebruik, seksueel gedrag....
- Virologische status: HIV Ag, HBsAg, HBcAL, HCV, CMV, EBV, lues, toxoplasmose
- Bloedanalyses: chemie, haemato, stolling, bloedgassen, kweek
- Urine-analyses: debiet, sediment, EW, glucose, kweek
- Anatomie van de nieren en eventuele morfologische variaties
- Tijd van de "koude ischemie", dus wanneer organen bij de donor zijn bloedvrij gemaakt en afgekoeld

Van de acceptor hebben we volgende gegevens nodig (enkel essentiële zijn vermeld):

- Eurotransplantnummer
- Bloedgroep + HLA- typering + immunisatiegraad (meest historische data en recentste screeningsgegevens) + "acceptabele"- en "unacceptabele" antigenen
- Leeftijd en geslacht
- Lengte en gewicht

De nefroloog van het transplantatiecentrum beslist samen met de transplantatiechirurg of een aanbod voor een patiënt geschikt is. Er wordt steeds overleg gepleegd met de behandelende nefroloog van het centrum waar een patiënt wordt gedialyseerd alvorens een orgaan wordt aanvaard.

Bij re-transplantaties moeten de weefselantigenen die niet-compatieel waren bij vorige transplantaties, zgn. "repetitieve mismatches" worden vermeden.

Eurotransplant

30 april 2008 02:46:44

RAP 221 : Peri allocation raport full list

production

ET donor number: 121163 Donor center: NNYTP Date donor report: 29.04.2008

Donor data: Age: 47 HBsAg: Neg Sepsis: N HLA Match Level: Broad HLA full typing: A2 A10 A28 B12 B44 B27 BW4 DR1

Sex: F HBcAb: Neg Meningitis TT Lab NNYTT DR7 DR 53

ABO: A HCVAb: Neg Mal.Tum: N Typing mat. Peripheral blood

Rh: Pos CMV: Neg Drug Abuse: N HLA match typing: A2 A10 B12 B27 DR1 DR7

Rank	Organ	ET nr	Name	Ctr	Age	Sex	Urg	Cri	ABO	Cur	Auto	PRA %	High	Rescue alloc.	Waiting since	Msm	Mmp	Wait	Wait Bal.	Dist	Paed	Total
1	KI	231364	CAU	BBJ	63	M	T	011	A	0	Neg	0	Y	07.06.2003	266.67	6.16	163.30	490.00	0	0	0	944.13
2	KI	240691	HESE	BLM	32	F	T	210	A	0	DNT	0	Y	07.07.2004	200.00	72.08	127.16	490.00	0	0	0	809.24
3	KI	260024	CURE	AGA	6	M	T	112	A	0	DNT	0	Y	21.06.2004	266.66	65.25	126.62	240.00	0	100	0	800.48
4	KI Pa	263516	MOUS	BLM	47	M	T	211	A	0	DNT	0	Y	03.09.2002	133.33	71.68	166.57	490.00	0	0	0	793.60
5	KI	247695	DING	BAN	42	M	I	110	A	U	DNT	U	Y	27.02.2005	205.57	28.57	72.39	490.00	U	U	U	777.63
6	KI	148313	MESK	MAW	56	M	T	220	A	0	Neg	0	Y	12.10.2004	133.33	33.03	253.67	50.00	300	0	0	770.03
7	KI	248921	VAN	BLM	53	F	T	110	A	0	DNT	0	Y	02.10.2006	266.67	22.57	52.38	490.00	0	0	0	757.62
8	KI	229365	TOUX	NRD	36	F	T	011	A	0	DNT	0	Y	01.10.2004	266.67	6.97	119.21	50.00	300	0	0	736.95
9	KI	158522	MARQ	BBR	31	M	I	111	A	6	Pos	7.5	N	22.09.2006	266.67	2.71	53.49	490.00	0	0	0	732.87
10	KI	252009	OGER	BLG	51	M	T	111	A	0	Neg	0	Y	28.08.2006	200.00	62.06	55.77	490.00	0	0	0	727.83

Center(s) Equal to donor center:

NAW NGR NMS NUT NRD



Netinal Balance	Waitingpoints per day
Slovenia	-12
Germany	13
Netherlands	11
Belgium/Lux	-25
Austria	-5
Croatia	18

Deze figuur is een reële weergave van een matchinglijst. De patiënten staan in rangorde van aanbod.

- Op positie 4 ziet men gecombineerde nier-pancreasacceptor die prioritair is qua aanbod.
- Onder "Ctr" vindt men de centrumcode, de eerste letter is de landcode "B" is België.
- Onder "Cri" vindt men de mismatches met de donor in volgorde: A, B en DR
- Op positie 3 vindt men de enige pediatische acceptor die extra bonus van 100 punten krijgt
- Onder "PRA%" vindt men de huidige (current) en de hoogste immunisatie (High) van de patiënt
- Auto betreft auto-antilichamen die bij de patiënt kunnen aanwezig zijn (waarbij DNT staat voor "niet-getest")

## Geraadpleegde bronnen

1. Leerboek Dialyseverpleegkunde; R.G.W.L. Tiggeler en C.F.H. Versluis Elsevier gezondheidszorg, Maarsen: 2003
2. Eurotransplant Manual