

---

# Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie

---

---

A large, dark grey, stylized letter 'G' logo. The 'G' is bold and has a classic, slightly ornate design with a thick stroke. It is positioned in the lower center of the page.





Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

---

Onderwerp : Aanbieding advies *Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie*  
Uw kenmerk : IBE/E-2265501  
Ons kenmerk : U 0543/MB/sl/631-H  
Bijlagen : 1  
Datum : 22 mei 2006

Mijnheer de minister,

Hierbij bied ik u een advies aan over het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie. Het advies is opgesteld door een commissie van de Gezondheidsraad, die zich mede heeft laten leiden door het deskundig oordeel van de beraadsgroep Geneeskunde van de raad.

In de afgelopen decennia heeft niertransplantatie een opmerkelijke ontwikkeling doorgemaakt, waarbij de resultaten belangrijk zijn verbeterd. Vanaf het moment dat gebruik gemaakt is van de organen van overleden donoren, zo rond 1970, is de toewijzing van donornieren gebaseerd geweest op de mate van weefselovereenkomst tussen de ontvanger en de donor: het zogeheten 'matchen' van de HLA-antigenen. Om voor elk ter beschikking komend orgaan de bestpassende ontvanger te vinden, voeren de verantwoordelijke organisaties (zoals in ons land NTS en Eurotransplant) een beleid waarbij donornieren tussen centra en ook tussen landen worden uitgewisseld. Dit vergt een complexe logistiek. Ondanks internationale uitwisseling van organen kan door de complexiteit van het HLA-systeem slechts een minderheid van de patiënten een perfect 'passende' nier ontvangen. De meeste transplantatiepatiënten krijgen een donornier met een redelijke tot matige overeenkomst en blijven levenslang afhankelijk van anti-afstotingsmedicatie die niet vrij van bijwerkingen is.

De recente introductie van nieuwe en krachtigere afweeronderdrukkende middelen heeft – ook in ons land – de vraag opgeworpen of deze medicatie het gunstige effect van HLA-matching wellicht heeft overvleugeld. Een andere vraag was of het over grote afstand uitwisselen en gekoeld vervoeren van donornieren deze organen niet nodeloos beschadigt door de 'koude ischemie' – het tijdelijk verstoken zijn van zuurstofrijke doorbloeding. Er

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 56 68  
E-mail: [m.bos@gr.nl](mailto:m.bos@gr.nl)

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
[www.gr.nl](http://www.gr.nl)





Onderwerp : Aanbieding advies *Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie*  
Ons kenmerk : U 0543/MB/sl/631-H  
Pagina : 2  
Datum : 22 mei 2006

---

werd ook gespeculeerd dat er geen verschil in transplantatieresultaat optreedt tussen donornieren met een goede of matige weefselovereenkomst, mits de koude-ischemieduur maar kort is en er voldoende krachtige anti-afweermedicatie wordt gegeven. Als deze veronderstellingen zouden kloppen, zou het betekenen dat het toewijzingsbeleid voor donororganen grondig zou moeten worden herzien.

De commissie van de Gezondheidsraad die zich over deze vragen heeft gebogen, heeft een grondige analyse gemaakt van de wetenschappelijke en praktische aspecten van HLA-matching, alsmede van de gevolgen van langdurige en hooggedoseerde anti-afstotingstherapie. Daarbij zijn de uitkomsten van lopend onderzoek afgewacht en betrokken in de advisering; reden waarom dit advies 'pas' in 2006 verschijnt. De commissie komt, op basis van de meest recente gegevens, tot de slotsom dat de mate van weefselovereenkomst een belangrijke voorwaarde blijft voor het bereiken van een goed en langdurig transplantatieresultaat. Zij adviseert daarom bij het toewijzingsbeleid voor donornieren te blijven uitgaan van HLA-matching als een belangrijk en ook objectief criterium. De commissie geeft echter ook aan dat het mogelijk is de criteria voor weefselovereenkomst te vereenvoudigen, waardoor meer patiënten – en vooral de lang wachtende en moeilijk te matchen groep – een transplantatie zullen kunnen ondergaan. Dit zou ook de logistiek van de matching en uitwisseling ten goede kunnen komen.

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie die het advies *Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie* opstelde, en adviseer u deze te betrekken bij het verder ontwikkelen van het toewijzingsbeleid voor donororganen, zowel nationaal als internationaal.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus

---

Bezoekadres  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
Telefoon (070) 340 56 68  
E-mail: m.bos@gr.nl

Postadres  
Postbus 16052  
2500 BB Den Haag  
Telefax (070) 340 75 23  
www.gr.nl



---

# **Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie**

---

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

---

Nr 2006/08, Den Haag, 22 mei 2006

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. Het belang van weefselovereenkomst bij niertransplantatie.  
Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/08.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. The benefit of HLA-matching in kidney transplantation. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/08.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN-10: 90-5549-596-4

ISBN-13: 978-90-5549-596-2

---

---

# Inhoud

---

---

Samenvatting *11*

---

Executive summary *13*

---

- 1 Inleiding *15*
  - 1.1 Immuniteit, weefselovereenkomst en transplantatie *16*
  - 1.2 De rol van weefselovereenkomst *16*
  - 1.3 Het probleem van lange wachttijden *17*
  - 1.4 Allocatiebeleid *17*
  - 1.5 Kritische vragen *18*
  - 1.6 Adviesaanvraag *19*
  - 1.7 Opbouw van dit advies *19*
- 
- 2 Het effect van HLA-matching *21*
  - 2.1 Weefselovereenkomst en afstoting *22*
  - 2.2 Weefseltypering *22*
  - 2.3 HLA-match en transplantaatoverleving *23*
  - 2.4 HLA-matching in Eurotransplant *27*
  - 2.5 Het succes van onverwante levende donor transplantaties *32*
- 
- 3 Effect van HLA-matching en de invloed van immunosuppressie *37*
  - 3.1 Maakt moderne immunosuppressie HLA matching overbodig? *37*
-

3.2	HLA-matching en onderhoudsimmunosuppressie	39
3.3	De kans op maligniteit na transplantatie	39
3.4	Conclusie	40
<hr/>		
4	Mogelijke samenhang tussen HLA-matching en duur van de koude ischemie	41
4.1	Hoe kan men problematiek analyseren?	41
4.2	Conclusies	45
<hr/>		
5	Voor welke patiënten is HLA-matching van essentieel belang?	47
5.1	Patiënt met volledige HLA-match	48
5.2	Hooggeïmmuniseerde patiënt	48
5.3	Patiënt met zeldzaam HLA-fenotype	50
5.4	Patiënten voor wie prioriteit bij uitwisseling wordt aanbevolen, maar niet op basis van HLA-overeenkomst	50
5.5	Conclusie	52
<hr/>		
6	Strategieën ter verbetering van transplantaatoverleving bij niertransplantatie	53
6.1	Vergroten van de donor pool	54
6.2	Prognostische index voor transplantaatoverleving	54
6.3	Matchability concept	55
6.4	Betere prognose bij re-transplantatie	56
6.5	Cross-reactive antigen group matching	56
6.6	Differentiële immunogeniciteit van HLA-mismatches: HLAMatchmaker	57
6.7	Matchen op alleen HLA-DR niveau	58
6.8	Conclusie	59
<hr/>		
7	Niet-immunologische overwegingen	61
7.1	Kostenbesparing	61
7.2	Objectief medisch criterium	63
<hr/>		
8	Conclusies en aanbevelingen	65
<hr/>		
	Literatuur	67
<hr/>		
	Bijlagen	75
A	De adviesaanvraag	77
B	De commissie	79

---

## Samenvatting

---

Een succesvolle niertransplantatie is de meest effectieve behandeling van patiënten met een terminale nierinsufficiëntie, en geeft ook het beste herstel van de kwaliteit van leven van de patiënt. Bij deze transplantaties streven artsen naar een zo volledig mogelijke weefselovereenkomst tussen de donor en de ontvanger. Dit is ook steeds het uitgangspunt geweest bij het toewijzen van beschikbaar komende organen van overledenen. Een volledige weefselovereenkomst (identieke HLA-A+B+DR weefselgroepen, ofwel een zero HLA-mismatch) is echter slechts voor een minderheid van de patiënten bereikbaar. Vooral patiënten die hooggeïmmuniseerd zijn geraakt (bijvoorbeeld door een eerdere transplantatie), of patiënten met een zeldzaam HLA-fenotype, zijn moeilijk te matchen en zijn daardoor vaak veroordeeld tot zeer lange wachttijden. In de afgelopen decennia zijn, mede door het succes van niertransplantatie, de aantallen patiënten op de wachtlijst dan ook sterk gegroeid en is daardoor ook de gemiddelde wachttijd toegenomen. Om toch goede resultaten en acceptabele wachttijden voor de meerderheid van de patiënten te bereiken is het essentieel om over een (internationale) pool van patiënten en donoren te beschikken, en donororganen uit te wisselen. Dit is de oorsprong van Eurotransplant en latere, soortgelijke orgaanuitwisselingsorganisaties.

De komst van nieuwe en krachtige afweeronderdrukkende medicijnen heeft de resultaten van transplantatie belangrijk doen verbeteren, met name door de reductie van het aantal en de ernst van de afstotingsepisoden. Dit heeft echter ook voeding gegeven aan de gedachte dat door moderne immunosuppressieve medi-

---

catie het gunstige effect van HLA-matching op de achtergrond is geraakt en het streven naar goede weefselovereenkomst feitelijk overbodig is geworden. Dit zou dan betekenen dat bij de toewijzing van donornieren niet meer wordt gelet op een zo goed mogelijke HLA-overeenkomst en bovendien de (internationale) uitwisseling van organen, met de bijbehorende logistiek en langere duur van de koude ischemie (de tijd tussen uitname en implantatie van het orgaan), grotendeels achterwege kan blijven.

Zorgvuldige analyse van de uitkomsten van niertransplantaties, zoals vastgelegd in internationale databestanden (onder meer Eurotransplant database, CTS Registry en UNOS database), laat echter zien dat het effect van HLA-matching nog altijd aanwezig is. Dit ondanks verbeterde immunosuppressie, kortere koude ischemietijden en verbeterde logistiek. Een gunstige (compatibele) HLA-match geeft nog altijd een beduidend beter transplantatieresultaat. Toepassing van meer en krachtiger afweeronderdrukkende medicatie geeft bovendien op de lange duur meer kans op schadelijke bijwerkingen, zoals kanker. Zou echter gestopt worden met de internationale uitwisseling en zou men niet langer streven naar een compatibele HLA-match, dan zou dat vooral de kansen voor moeilijk te matchen groepen patiënten doen afnemen. Dit alles pleit voor het voortzetten van een toewijzingsbeleid op basis van HLA-matching. Dat neemt niet weg dat het wel degelijk mogelijk is gebleken om de toewijzing van donornieren, en de bijbehorende matching-criteria, te vereenvoudigen en te optimaliseren (zoals in het ETKAS-model van Eurotransplant).

Recent onderzoek leidt ook tot een nieuwe benadering, waarbij de match tussen donor en ontvanger zich primair richt op een goede HLA-DR overeenkomst, en HLA-A en -B overeenkomst slechts als aanvullende criteria worden beschouwd. Dit kan leiden tot verdere vereenvoudiging van de toewijzingscriteria, zonder verlies van kwaliteit van het transplantatieresultaat. Een belangrijke doelstelling is ook het bereiken van acceptabele uitkomsten en wachttijden voor met name de moeilijk te matchen groepen patiënten. Dit heeft onder meer geleid tot het 'Acceptabele Mismatch' programma bij Eurotransplant. Deze ontwikkelingen leiden tot een meer rechtvaardige en doelmatige benutting van de – nog altijd – schaarse donororganen, wat in wezen het grootste probleem bij orgaantransplantatie vormt.

---

## Executive summary

Health Council of the Netherlands. The benefit of HLA-matching in kidney transplantation. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/08

---

A successful kidney transplant is the most effective treatment for patients with end-stage renal insufficiency, and provides the best chance of good long term rehabilitation while restoring the quality of life of the patient. When undertaking these procedures the transplant physician will aim for the best possible degree of tissue compatibility between the donor and the recipient. This has always been the ground rule in the allocation of cadaveric donor organs. However, a perfect tissue match (fully identical HLA-A+B+DR antigens, or a zero HLA-mismatch) can be achieved only for a minority of the patients. In particular those patients who have become highly immunized (usually because of a previous transplant), or patients with a rare HLA-phenotype, are difficult to match and therefore seem condemned to excessively long periods on the waiting list. Mainly because of the very success of kidney transplantation, the number of patients on the waiting list has grown tremendously during the past decades, and this has resulted in a corresponding increase of the mean waiting time. In order to continue to achieve good outcomes and acceptable waiting times for the majority of patients, it is crucial to have access to an (international) pool of patients and donors, and to exchange available donor organs. This notion laid the foundation for Eurotransplant and other similar organ sharing organizations.

The arrival of new and potent immunosuppressive drugs has significantly improved the outcome of transplantation, in particular by reducing the incidence and seriousness of rejection episodes. This however, has also fuelled the notion that modern immunosuppressive regimens may in fact be capable of eliminating

---

the beneficial effect of HLA-matching and have made redundant the effort to achieve good histocompatibility. This would mean that aiming for the best possible HLA match is no longer taken into account when allocating donor organs, and also that international sharing of organs, with its complex logistics and extended cold ischaemia times (*i.e.* the interval between retrieval and implantation of the organ) could be omitted.

Careful analysis of kidney transplant outcomes, made available by international databases (such as the Eurotransplant Database, the CTS Registry and the UNOS Database) has learned however, that the effect of HLA-matching is still significantly present, despite more effective immunosuppression, shorter cold ischaemia times and improved logistics. A beneficial HLA-match will generally result in a significantly improved outcome, in particular good long term graft survival. The use of high-dose and potent immunosuppressive maintenance therapy, however, does increase the long term risk of adverse effects, such as malignancy. Putting an end to the international exchange of organs, and giving up the pursuit for a compatible HLA-match, on the other hand, would seriously jeopardize the chance to find compatible grafts for difficult-to-match patients. These facts speak in favour of continuing an allocation policy based on HLA-matching. Nevertheless it seems actually possible to further simplify and optimize allocation rules for donor kidneys, as well as relevant match-criteria (as has been already undertaken in the new ETKAS-model introduced by Eurotransplant).

Recent studies also point to a new approach, in which donor and recipient matching is focused primarily on good HLA-DR compatibility, and compatibility for class I antigens (HLA-A and -B) is considered only as an additional matching criteria. This may lead to further simplification of allocation criteria, without any loss of quality of the transplant outcome. Another important objective is to achieve acceptable results and waiting times in particular for the category of difficult-to-match patients. This effort has resulted, among others, in the 'Acceptable Mismatch' Programme recently implemented by Eurotransplant. Such developments result in a more just allocation and stimulate the efficient use of the severely limited supply of donor organs, which still presents the main obstacle in organ transplantation today.

---

# Inleiding

---

Niertransplantatie geniet de voorkeur als behandeling voor patiënten met een terminale nierinsufficiëntie. Zowel op de korte als de langere termijn is de overleving van deze patiënten na transplantatie superieur aan die van patiënten die met dialyse worden behandeld (Wol99). Daarbij komt dat de resultaten van transplantatie in het afgelopen decennium, na al eerder het succes van het anti-afstotingsmiddel ciclosporine, opnieuw belangrijk zijn verbeterd. Dit komt door de introductie van nieuwe anti-afstotingsmedicatie, zoals mycofenolaat mofetil (MMF-Cellcept®) en tacrolimus (FK506-Prograf®), die het aantal – en de ernst – van episodes van acute afstoting na transplantatie heeft verminderd. Mede door deze goede resultaten van niertransplantatie is de vraag naar donornieren sterk gestegen. Maar het aanbod van donornieren blijft structureel achter bij de behoefte. Het beperkte aanbod van postmortale donororganen (organen van overleden donoren) dwingt tot een strikte en zorgvuldige toewijzing aan de omvangrijke populatie van wachtende patiënten. Daarbij is het bereiken van een optimale transplantaatoverleving een essentiële doelstelling van de allocatie. Mede door de lange wachtlijst (1130 Nederlandse patiënten op 31 december 2004), en de lange wachttijd (de mediane wachttijd in 2004 bedroeg 1493 dagen), heeft zich in ons land een sterke groei voorgedaan van het aantal niertransplantaties met een levende verwante of onverwante donor (250 op een totaal van 673 niertransplantaties in 2004). In de hierna volgende analyse gaat het echter uitsluitend om

---

het toewijzingsbeleid van postmortale donornieren en de rol hierbij van HLA-matching.

---

## 1.1 Immunitet, weefselovereenkomst en transplantatie

De betekenis van de basale mechanismen van immunitet en afstoting bij transplantatie is oorspronkelijk ontrafeld aan de hand van experimenten met vooral huidtransplantatie en tumormodellen in dieren. Al in 1901 beschreef Landsteiner het ABO-bloedgroepen systeem en de betekenis daarvan voor de praktijk van de bloedtransfusie (Lan01). Shawan deed rond 1919 de observatie dat bloedgroepovereenkomst ook een belangrijke factor was in de overleving van huidtransplantaten (Sha19). Latere onderzoekers (met name Murphy, Gorer en opnieuw Landsteiner) legden de basis voor een genetische theorie van transplantatie en voor de ontdekking van het systeem weefselovereenkomst (histocompatibiliteit) in de muis door Snell in 1948 (Gor36, Lan31, Mur18, Sne48). De precieze aard en de betekenis van humane transplantaatafstoting werden echter pas begrepen aan de hand van het onderzoek van Medawar en Gibson (1943-44), die in experimenten met huidtransplantatie tussen konijnen aantoonde dat de afweerreactie een vorm van verworven immunitet is, gericht tegen vreemde weefselantigenen (gecodeerd door een cluster van genen in het Major Histocompatibility Complex -MHC) (Gib43, Med44, Med46).

In de jaren vijftig stelden Dausset, van Rood en Payne uiteindelijk (en onafhankelijk van elkaar) vast welke antilichamen bij de ontvanger reageren tegen de witte bloedcellen (leukocyten) van de donor (Dau54, Pay58, Roo58). De ontdekking van deze leukocytenantigenen legde de basis voor de nu gebruikelijke weefseltypering bij transplantatie. Bovendien kon ook de erfelijke basis van deze antigenen worden vastgesteld (Pay61, Roo59).

---

## 1.2 De rol van weefselovereenkomst

De uitkomsten van niertransplantatie worden beïnvloed door tal van factoren, waaronder vooral de weefselovereenkomst tussen de donor en de ontvanger (de HLA – *human leukocyte antigens* – compatibiliteit) (Cec98). Al uit onderzoek verricht in de beginjaren van de niertransplantatie was gebleken dat het selecteren van donor en ontvanger op weefselovereenkomst (*matchen*), waarbij men streeft naar een zo gering mogelijk aantal verschillen (antigeen mismatches) tussen het donororgaan en de patiënt, een positieve invloed heeft op zowel de korte als de lange termijn overleving van het transplantaat (Gje89). Dit heeft er destijds toe geleid, dat HLA-matching wereldwijd de basis werd van procedures om

---

schaarse donororganen – zo rechtvaardig mogelijk – toe te wijzen aan patiënten op de wachtlijst. Zo'n allocatiestrategie, gebaseerd op HLA-matching, houdt gewoonlijk in dat de beschikbare donornier met prioriteit wordt toegewezen aan de bestpassende ontvanger, ook wanneer deze zich in een ander deel van het land of zelfs in een ander land bevindt. Deze internationale uitwisseling (*organ-sharing*) is primair de bestaansreden van organisaties als Eurotransplant (opgericht in 1967), dat de toewijzing van organen regelt in een gebied dat de gehele Benelux, Duitsland, Oostenrijk en Slovenië omvat (circa 120 miljoen inwoners) (Roo67).

---

### 1.3 Het probleem van lange wachttijden

In de telkens weerkerende discussie tussen de Tweede Kamer en de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de problematiek rond orgaandonatie (met name: de lange wachtlijst en de lage donatiebereidheid) en de evaluatie van de Wet orgaandonatie (WOD), is in de afgelopen jaren herhaaldelijk gesproken over de systematiek van de toewijzing van donororganen en over de daarbij te hanteren criteria. In de WOD is vastgelegd 'dat het hierbij uitsluitend mag gaan om medische criteria, zoals de bloed- en weefselovereenkomst van donor en ontvanger van het orgaan, de medische urgentie van de ontvanger en andere, met de toestand van het orgaan samenhangende omstandigheden, dan wel, indien deze factoren geen uitsluitel geven, met de wachttijd van de ontvanger' (zie artikel 18, lid 3 WOD).

Deze expliciete criteria hebben als doel een rechtvaardige en transparante verdeling van de beschikbare schaarse donororganen tot stand te brengen. Doelstelling is daarbij ook dat voor iedere patiënt binnen een redelijke wachttijd een optimaal orgaan kan worden gevonden. Wat optimaal is, wordt in belangrijke mate bepaald door de weefselkenmerken van de patiënt, zijn leeftijd, zijn immunisatiestatus (de aanwezigheid van antilichamen tegen de donor) en zijn medische urgentie. Het moge duidelijk zijn dat niet voor iedere patiënt een donor met een volledige weefselovereenkomst (match voor alle zes HLA-antigenen) kan worden gevonden. Dat wil echter niet zeggen dat een minder volledige match geen gunstige uitkomst (met name: een langdurige transplantatoeverleving) tot resultaat kan hebben.

---

### 1.4 Allocatiebeleid

Het huidige beleid van de Nederlandse Transplantatiestichting (NTS) bij de toewijzing van donororganen is gebaseerd op, en volgt de systematiek die operatio-

---

neel is in het internationale kader van de Eurotransplant organisatie. Het actuele toewijzingsmodel voor donornieren (ETKAS – Eurotransplant Kidney Allocation System) dat werd ingevoerd in 1996, gaat uit van de premisse dat voor het behalen van optimale transplantatieresultaten een zo goed mogelijke weefselypering en – overeenkomst (HLA compatibiliteit) van essentieel belang is, omdat dit de kans op afstoting (op zowel de korte als lange termijn) van het transplantaat vermindert. Bij de toewijzing van beschikbaar komende donornieren vindt er uitwisseling plaats tussen transplantatiecentra, en ook tussen landen, om voor elk orgaan de best mogelijke ontvanger te vinden. De totale patiëntenpopulatie in de Eurotransplant-regio vormt zo de pool waaruit de best passende ontvanger, gelet op de eerdergenoemde criteria, kan worden geselecteerd. Dit heeft als gevolg dat de organisatie en de logistiek zijn ingesteld op situaties waarbij donororganen over langere afstand moeten worden vervoerd. In het ETKAS allocatiemodel wordt prioriteit gegeven (*mandatory exchange*) aan patiënten met een volledige weefselovereenkomst met de donor (6 antigeen match, zero mismatch), aan patiënten die hooggeïmmuniseerd zijn of moeilijk te matchen op grond van hun weefselkenmerken, en aan kinderen. Ook kent het ETKAS een allocatieprogramma speciaal voor oudere patiënten (Eurotransplant Senior Program), waarbij de weefselovereenkomst juist buiten beschouwing wordt gelaten, en liefst met een zo kort mogelijke koude-ischemietijd wordt getransplanteerd.

---

## 1.5 Kritische vragen

Bovenstaande allocatiesystematiek is de afgelopen jaren herhaaldelijk onderwerp van discussie geweest, zowel in wetenschappelijke kring (Asw93, Gil02, Koe02), als ook bij de voor de volksgezondheid verantwoordelijke beleidsmakers (Dor02). Zo werden in een Algemeen Overleg tussen de vaste commissie voor volksgezondheid van de Tweede Kamer en de toenmalige minister van VWS, in februari 2002, de volgende kritische kanttekingen geplaatst (TK02):

- Heeft de introductie van nieuwe en krachtiger anti-afstotingsmedicatie het belang van HLA-matching verminderd of zelfs geheel overbodig gemaakt?
- Leidt de uitwisseling van donororganen niet tot een zodanig lange duur van het transport dat dit de kwaliteit van het donororgaan negatief beïnvloedt (schade door ‘koude ischemie’)?
- Kunnen donororganen wellicht beter lokaal en regionaal worden toegewezen, in plaats van internationaal, met voorbijgaan aan de HLA-overeenkomst en gebruik makend van krachtige immunosuppressie-therapie?

---

## 1.6 Adviesaanvraag

Naar aanleiding van ondermeer deze discussie legde de minister van VWS eind 2002 aan de voorzitter van de Gezondheidsraad een verzoek voor om over het actuele belang van HLA-matching te adviseren en daarbij nader in te gaan op de hierboven genoemde vragen en probleemstelling (zie bijlage 1). De minister verzocht daarbij ook aan te geven of de uitkomsten van deze analyse gevolgen zouden moeten hebben voor de gangbare allocatiesystematiek, zodat mogelijke wijzigingen zouden kunnen worden meegenomen in toekomstige wijziging van de WOD.

---

## 1.7 Opbouw van dit advies

De opbouw van dit advies volgt in grote lijnen de kritische vragen die in het openbare debat in de Tweede Kamer zijn gesteld en die door de minister van VWS in zijn adviesaanvraag nog eens zijn herhaald.

Hoofdstuk 1 vormt een de inleiding op de problematiek van weefseltypering bij niertransplantatie en vermeldt de kanttekeningen bij het beleid inzake toewijzen van organen die door sommigen worden geplaatst. In hoofdstuk 2 wordt het effect van HLA-matching op de uitkomsten van niertransplantatie en de belangrijkste mechanismen en begrippen inzake weefseltypering en afstoting beschreven. Hoofdstuk 3 gaat in op de ontwikkeling en toepassing van moderne immunosuppressieve therapie, en de gevolgen daarvan voor HLA-matching. Ook wordt het risico op het ontstaan van kanker door langdurig gebruik van deze medicatie beschreven. In hoofdstuk 4 gaat de commissie nader in op de vraag of het uitvoeren van HLA-matching negatieve gevolgen heeft voor de duur van de koude ischmietijd en de kwaliteit van de transplantatie in nadelige zin beïnvloedt. De hoofdstukken 5 en 6 beschrijven de categorieën patiënten voor wie HLA-matching van essentieel belang is om een geslaagde niertransplantatie te kunnen ondergaan, alsmede aanbevelingen om de systematiek van matching en toewijzing van organen verder te verbeteren en te vereenvoudigen. In hoofdstuk 7 gaat de commissie ten slotte in op enkele bijkomende effecten van HLA-matching zoals kostenbesparing in de zorg. Het afsluitende hoofdstuk 8 geeft een overzicht van de belangrijkste conclusies en aanbevelingen.



---

## Het effect van HLA-matching

---

Het menselijk afweersysteem reageert niet tegen lichaamseigen structuren, maar wel tegen lichaamsvreemde structuren, ongeacht of het kwaadaardige virussen of bacteriën betreft, of als ‘goedaardig’ bedoelde transplantaten. Het afweersysteem herkent op getransplanteerde organen en weefsels de rode bloedgroepen van het ABO-systeem en de complexe weefselgroepen die behoren tot het HLA-systeem (Kle00). Deze weefselgroepen zijn voor het eerst aangetoond op witte bloedcellen (leukocyten) en worden daarom HLA (*human leukocyte antigens*)-antigenen genoemd (Dau54, Roo58). Wanneer er een groot verschil bestaat tussen de HLA-antigenen van de donor en die van de ontvanger, dan treedt een heftige immunologische afweerreactie op. Is er daarentegen een grote mate van overeenkomst in de weefselkenmerken (histocompatibiliteit) dan leidt dit tot een mildere afweerreactie. Wanneer alle weefselgroepen overeenkomen, zoals bij een eeneiïge (identieke) tweeling het geval is, dan zal geen enkele afweerreactie optreden. Dit duidt op de rol van erfelijke factoren in het afstotingsproces.

Bij de transplantatie van organen en weefsels is het onderzoek naar de mate van histocompatibiliteit tussen de donor en ontvanger een essentieel gegeven dat bepalend is voor de uitkomst van deze ingreep.

---

---

## 2.1 Weefselovereenkomst en afstoting

De complexiteit van het HLA-systeem (met name het polymorfe karakter: er zijn meer dan 20 miljard mogelijke weefselcombinaties) maakt het tot een utopie om voor elke patiënt een volledige weefselovereenkomst na te streven. Dit geldt zeker als men gebruik maakt van niet-verwante, overleden donoren. In de huidige transplantatiepraktijk is dus te verwachten dat bij veel van de ontvangers een afstotingsreactie zal optreden tegen de vreemde HLA-antigenen op het donororgaan. Deze vreemde HLA-moleculen op het transplantaat worden herkend door de T-cellen en de B-cellen van de ontvanger. De T-cellen zorgen voor de cellulaire afweerrespons en zijn te onderscheiden in 1) cytotoxische T-cellen die een orgaan kunnen vernietigen door een direct cel-cel contact, en 2) de T-helper cellen die een regulerende rol hebben door het produceren van signaalstoffen (cytokines). De B-cellen produceren vooral antistoffen die het orgaan schade kunnen toebrengen (humorale respons).

De afstoting (rejectie) zal men gewoonlijk onderdrukken met behulp van de afweeronderdrukkende (immunosuppressieve) medicijnen die de patiënt na de transplantatie – meestal levenslang – moet innemen. Het is vooral dankzij deze afweeronderdrukkende medicijnen, dat het mogelijk is geworden om een omvangrijk klinisch transplantatieprogramma uit te voeren, waarbij het merendeel van de organen afkomstig is van niet-compatibele donoren. En zij dragen in belangrijke mate bij aan de goede uitkomsten (transplantaatfunctie en -overleving) bij de ontvangers. In de afgelopen jaren is een reeks van nieuwe immunosuppressieve middelen ontwikkeld, die het optreden van afstoting verder hebben teruggedrongen.

---

## 2.2 Weefseltypering

De HLA-antigenen (die het weefseltype bepalen) zijn gelokaliseerd op de korte arm van chromosoom 6, en zijn genetisch bepaald: een kind erft de helft van zijn HLA-antigenen van zijn moeder en de andere helft van zijn vader. Men maakt onderscheid tussen HLA-moleculen van MHC (Major Histocompatibility Complex) klasse I, onderverdeeld in HLA-A, -B, en -C) en klasse II, onderverdeeld in HLA-DR, -DQ, en -DP. In het kader van orgaantransplantaties worden als bepalend gezien de klasse I antigenen aangeduid als HLA-A en HLA-B, en het klasse II antigeen HLA-DR. De klasse I antigenen komen voor op het celoppervlak van praktisch alle kernhoudende (*nucleated*) cellen, en op bloedplaatjes. HLA-DR moleculen van MHC klasse II komen tot expressie op antigeen presenterende

---

cellen, zoals dendritische cellen. Al deze HLA moleculen kennen weer vele varianten (allelen), die elk met een cijfer worden aangeduid.

De HLA-typering van een patiënt of donor wordt gewoonlijk weergegeven als een combinatie van twee A-antigenen, twee B-antigenen en twee DR-antigenen. Van deze antigenen is er dus telkens één overgeërfd van de vader en het andere van de moeder. Hieruit volgt dat bij eenzijdige tweelingen alle HLA-antigenen identiek zijn, en tussen de moeder of vader en het kind de helft van de antigenen (haplo-identiek). Ten slotte is de kans dat broers of zusters onderling identiek zijn 25 procent.

Als de donor en ontvanger geen familie zijn, ligt de situatie een stuk gecompliceerder. De kans op een volledige identieke weefselovereenkomst (6 identieke HLA-antigenen) is dan weliswaar heel klein door de polymorfie van het HLA-systeem, maar is ook niet uitgesloten. Voor een geslaagde transplantatie is het bovendien meestal voldoende om een gedeeltelijke weefselovereenkomst met de donor te hebben (bijvoorbeeld twee HLA-DR en één HLA-A en -B antigenen gemeenschappelijk). De kans op een compatibele match wordt beduidend groter naarmate de pool van donoren en ontvangers groter is (zoals het geval is bij de Eurotransplant regio).

De weefseltypering werd voorheen serologisch bepaald (met sera van zwangere vrouwen), maar deze was niet altijd betrouwbaar (Myt90, Ope91a). Tegenwoordig wordt getypeerd met behulp van moleculair-biologische technieken: deze DNA-typering is nauwkeuriger en daarbij kan men het DNA isoleren uit allerlei lichaamscellen en zelfs uit oud (voor serologische typering onbruikbaar) bloed. De invoering van de DNA-typering heeft ook geleid tot het identificeren van nog verdere varianten van HLA-moleculen. Dit maakt HLA-matching in theorie tot een nog ingewikkelder speurtocht dan het al was. Maar het blijkt dat deze verschillen tussen HLA-moleculen op DNA-niveau niet allemaal klinisch relevant zijn, in de zin dat dit leidt tot een afstoting van het transplantaat.

---

### **2.3 HLA-match en transplantaatoverleving**

In dit advies wordt uitsluitend het effect van HLA-overeenkomst op de transplantatuitkomst onder de loep genomen, en niet dat van andere immunologische barrières zoals ABO-bloedgroep incompatibiliteit en een positieve kruisproef (aanwezigheid van antilichamen tegen de donor). Het staat immers wel vast dat bij een orgaantransplantatie de bloedgroepbarriere niet doorbroken mag worden, op straffe van acute afstoting van het transplantaat. Ieder mens heeft van nature al circulerende antilichamen tegen een incompatibele bloedgroep (bijvoorbeeld A tegen B). Bij transplantatie zal dus steeds strikt de hand worden gehouden aan

---

ABO-compatibiliteit tussen ontvanger en donor. Hetzelfde geldt voor HLA-antilichaam positiviteit: bij circa 20 tot 30 procent van de patiënten vindt men anti-HLA antilichamen die een transplantatie in de weg kunnen staan. In de toekomst zullen deze barrières echter mogelijk worden geslecht. Recent is men begonnen ABO-incompatibele patiënten te behandelen met plasmaferese en immunosuppressieve medicatie voorafgaand aan een transplantatie, zodat toch met een ABO-incompatibele donor kan worden getransplanteerd (Tyd03, Tyd05). Bij kruisproef-positieve patiënten past men sinds kort desensitiserend toe met intraveneuze humaan immunoglobuline therapie (IVIg). Dit is echter uitsluitend toepasbaar bij transplantatie met een levende donor (Jor03a, Jor03b).

#### Follow-up studies van transplantaties

In de afgelopen 35 jaar is HLA-matching in de meeste transplantatiecentra routinematig verricht bij patiënten die een nier-, een cornea- of een beenmergtransplantatie ondergingen. Ook zijn de resultaten van deze transplantaties gevolgd en geregistreerd (Cec00, Ope99a, Smi96, Tak00). Daardoor zijn nu gegevens beschikbaar van enkele honderdduizenden transplantaties (onder andere de Eurotransplant Registry, de Amerikaanse UNOS Database, en de CTS – Collaborative Transplant Study – Database). Aan de hand hiervan kan het effect van HLA-matching op de uitkomsten van transplantatie in retrospectief onderzoek worden geanalyseerd.

Al in 1985 toonden Van Rood *cs* aan dat HLA-matching (toen nog alleen voor MHC klasse I antigenen) significante invloed had op de lange-termijn transplantaatoverleving bij niertransplantatie. Zij analyseerden hiervoor de gegevens van de eerste 124 patiënten bij wie tussen 1967 en 1972 een nier werd geïmplanterd en van wie de gegevens bij Eurotransplant waren geregistreerd. Gekeken werd naar de overleving van deze patiënten na een periode van meer dan tien jaar (Hoo85). Zo'n veertien jaar na transplantatie functioneerde bij de groep patiënten met een identieke match (nul mismatch voor HLA-A en -B) nog de helft van de donornieren, en had 10 procent van de patiënten chronische afstoting. In de groep patiënten met een slechte (incompatibele) match was de transplantaatoverleving echter slechts 22 procent, en had meer dan de helft van hen een chronische afstoting.

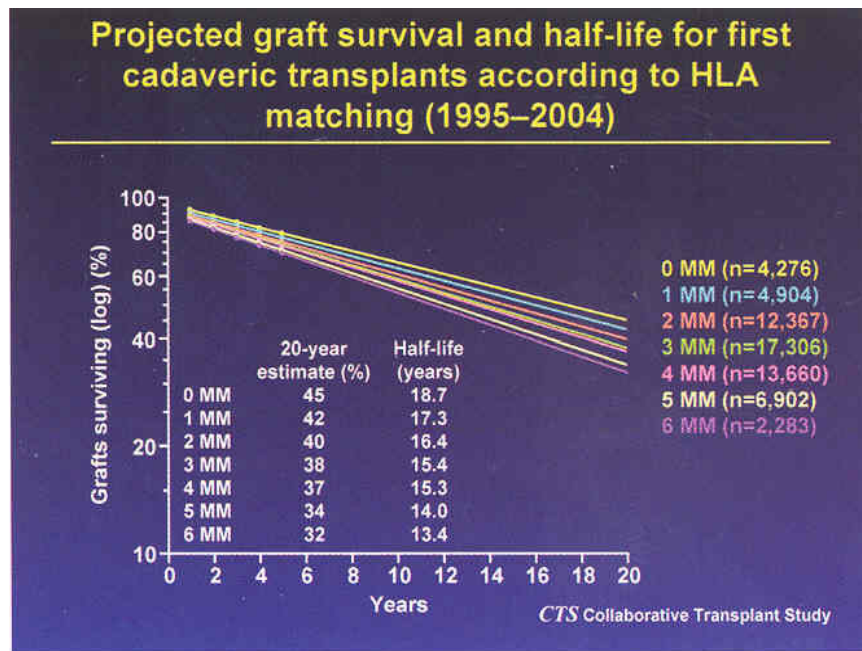
Uit deze resultaten en uit die van vele vervolgstudies is gebleken dat de beste transplantaatoverleving wordt gevonden in ontvangers met een volledige (6 antigeen) weefselovereenkomst. De slechtste overleving treft men in de groep met een volledige mismatch (6 antigeen mismatch). Tussen beide uitersten neemt de

transplantaatoverleving stapsgewijs af, naarmate de weefselovereenkomst geringer is (zie ook figuur 1). Verder is gebleken dat HLA-DR overeenkomst vooral van belang is in de eerste periode na transplantatie (minder afstoting), en dat HLA-B en in mindere mate HLA-A overeenkomst vooral bijdragen aan transplantaatoverleving op de langere termijn. (Tho90, Zan96). Vanaf het midden van de jaren tachtig zijn, op basis van deze gegevens, in de meeste centra bij de HLA-typering ook de MHC klasse II antigenen (HLA-DR) betrokken en zijn organen toegewezen op basis van een identieke of compatibele HLA-A + B + DR match, of ook wel op basis van alleen HLA-B+DR overeenkomst.

### Resultaten analyses

De meest volledige en robuuste gegevens over de effecten van HLA-matching op de transplantaatoverleving bij niertransplantatie vindt men in de publicaties van Opelz. Hij bracht de gegevens van meer dan 100 000 transplantaties van ruim 300 centra uit 45 landen bijeen in de Collaborative Transplant Study (CTS) (Ope99b, Ope05). In zijn meest recente analyse (over de jaren 1995-2004) laat Opelz zien dat er een duidelijke samenhang bestaat tussen HLA-A+B+DR matching en transplantaatoverleving: naarmate het aantal mismatches toeneemt van 0 tot 6, neemt stapsgewijs de overleving af. De verschillen tussen de curven zijn, bij deze grote aantallen, sterk significant (zie figuur 1).

Wanneer men uit deze uitkomsten de transplantaatoverleving na twintig jaar, en de halfwaardetijd (het moment waarop nog 50 procent van de donornieren functioneert) extrapoleert, dan worden de verschillen tussen transplantaties met een volledige match (0 MM), compatibele match (1-4 MM) en een slechte match (5-6 MM) eerst goed zichtbaar.



Figuur 1 Transplantaatoverleving en halfwaarde-tijd van niertransplantatie, al naar gelang HLA-overeenkomst. Bron: Opelz 2005.

Opelz merkt op dat de verschillen tussen de curven voor 0 MM en 6 MM in de afgelopen twintig jaar wel steeds kleiner zijn geworden (van ruim 15 procent naar 10 procent verschil in transplantaatoverleving). Dit hangt mogelijk samen met de introductie van effectievere immunosuppressieve medicijnen. Maar desondanks is het effect van HLA-matching ook vandaag nog significant aanwezig.

Overeenkomstige uitkomsten worden beschreven door Morris *cs*, die een analyse maakte van de transplantaatoverleving van 6363 niertransplantaties (eerste transplantatie met een postmortale donor), verricht tussen 1986-1993, in 23 centra in het Verenigd Koninkrijk (Mor99). Hij vond een significant effect van HLA-matching op de transplantaatoverleving na vijf jaar. De beste uitkomst, zoals te verwachten, werd verkregen in de groep zonder mismatches voor HLA-A+B+DR (0 MM). Op de voet gevolgd door de groep met één mismatch voor het A of B locus (1 MM) of met één mismatch voor zowel A als B loci, maar niet voor DR (2 MM). De slechtste resultaten werden gezien in de groep met één of twee DR mismatches, plus één of meer mismatches voor de A en B loci. De

transplantaatoverleving voor deze drie groepen na vijf jaar bedroeg respectievelijk: 74, 67 en 60 procent.

Morris *cs* trokken uit deze analyse de conclusie dat HLA-matching nog altijd van significant belang is voor het bereiken van optimale transplantatieresultaten. Zij deden de aanbeveling dat elke donornier, waarvoor op de nationale wachtlijst een ontvanger met een 0 HLA-mismatch kan worden gevonden, met prioriteit aan die patiënt wordt toegewezen (*mandatory exchange*). Wanneer sprake is van een '*favorable match*' (1 of 2 MM, maar niet voor DR), zou één van de nieren bij voorkeur aan de nationale Engelse wachtlijst moeten worden toegewezen, terwijl de andere nier door het centrum in de eigen regio kan worden getransplanteerd.

In 2000 publiceerden Takemoto *cs* een analyse van de resultaten van twaalf jaar ervaring in de VS, opgedaan met het toewijzen van nieren op nationale schaal, op basis van HLA-matching (Tak00). Het Amerikaanse United Network for Organ Sharing (UNOS) kent sinds 1987 een nationaal uitwisselingsprogramma voor donornieren (UNO95). Op basis van dat programma zijn tussen 1987 en 1999 bijna 89 000 transplantaties verricht, waarbij in totaal 7614 nieren aan de nationale pool zijn toegewezen vanwege een identieke HLA-match (0 HLA-A+B+DR mismatch); dat is circa 8,5 procent van alle niertransplantaties. Deze groep werd vergeleken met de grote groep patiënten met 1 HLA mismatch, waarbij de nieren niet op nationale basis werden gealloceerd. Het verschil in transplantaatoverleving tussen beide groepen bedroeg (gecorrigeerd voor demografische verschillen en overlijden) ruim 10 procent, met een halfwaardetijd van 12,5 jaar voor de 0 mismatch groep en 8,6 jaar voor de groep met 1 mismatches. Opvallend was dat de uitwisseling op nationale basis niet leidde tot een belangrijke toename van de koude ischemie-tijd (gemiddeld 22 uur voor beide groepen).

Takemoto *cs* trokken uit het bovenstaande de conclusie dat toewijzing op nationale schaal, op basis van HLA-matching, leidt tot een gunstige transplantaatoverleving en ook een lagere incidentie van afstoting. Zou dit programma worden gestaakt, zo stelden zij, dan zou het aantal transplantaties met een identieke match (0 MM) afnemen tot nog maar zo'n 2 procent van alle transplantaties.

---

## 2.4 HLA-matching in Eurotransplant

De toewijzing van donornieren bij Eurotransplant vond voorheen primair plaats op basis van de best mogelijke HLA-match (HLA-A+B+DR) tussen donor en ontvanger, onder de aanname dat dit zonder meer zou leiden tot de beste uitkomst (transplantaatoverleving) voor de patiënt (Mee98, Per77, Per78, Per85,

---

Per02). Dit beleid heeft echter – onbedoeld – bijgedragen aan de toename van het aantal patiënten op de wachtlijst en langere wachttijden, met name voor hooggeëmmuniseerde patiënten. Deze bevinding gaf aanleiding tot een bijstelling van het beleid.

### ETKAS allocatie algoritme

In 1996 is bij Eurotransplant een nieuw allocatiemodel voor de toewijzing van donornieren in gebruik genomen: het Eurotransplant Kidney Allocation System (ETKAS). Hierbij worden alle beschikbaar komende donornieren (van overledenen) aangeboden aan de centrale pool, van waaruit ze aan wachtende patiënten worden toegewezen op basis van een puntensysteem. Deze punten worden toegekend op basis van de HLA-match, de actuele wachttijd, de mismatch probability (zie hoofdstuk 6), de afstand tot het transplantatiecentrum en de ‘import-export’ balans tussen de in Eurotransplant deelnemende landen. Bij de HLA-matching wordt zoveel mogelijk uitgegaan van een 0 of 1 HLA-DR mismatch. Dit kon in de praktijk gerealiseerd worden voor ruim 90 procent van alle patiënten, zodat transplantaties met 2 HLA-DR mismatches dus vrijwel altijd werden vermeden (Per01, Per02).

De doelstellingen van dit nieuwe allocatiemodel waren de volgende:

- Een kortere gemiddelde en maximum wachttijd voor nierpatiënten
- Betere kansen voor patiënten met een zeldzaam HLA-fenotype en voor homozygote patiënten (met een identiek HLA-antigeen op één of meer HLA-loci)
- Een redelijke uitwisselingsbalans tussen de aangesloten landen
- Goede HLA-compatibiliteit voor zoveel mogelijk patiënten, en een optimale transplantatoeverleving.

### Resultaten

Tussen maart 1996 en maart 2005 zijn, volgens dit nieuwe allocatiemodel, in het gehele Eurotransplant gebied in totaal 28 167 niertransplantaties uitgevoerd (Smi02). In deze periode was de onderverdeling van het percentage HLA-A, -B en -DR matches bij deze transplantaties de volgende:

Tabel 1 Verdeling HLA-A+B+DR mismatches in Eurotransplant 1996-2005.

Aantal mismatches	In %
0	21,4
1	8,4
2	27,0
3	30,6
4	10,3
5	2,1
6	< 1
totaal	100

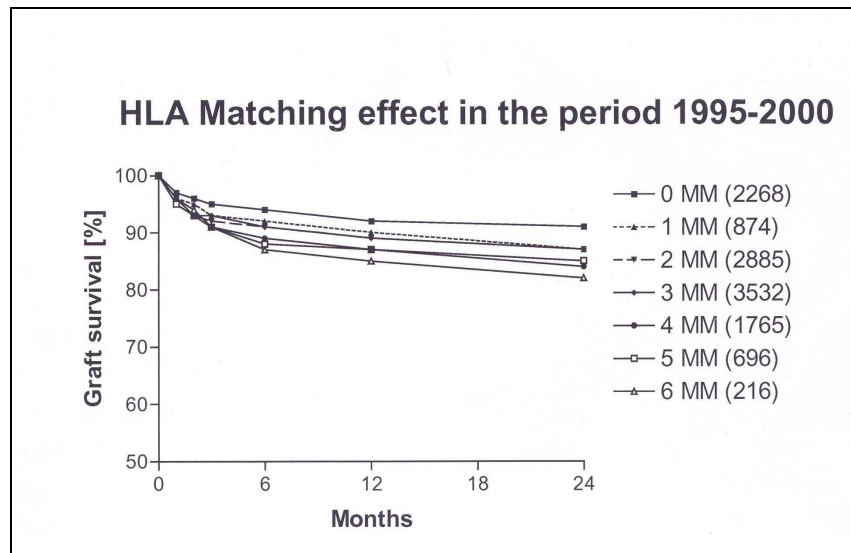
Kijkt men alleen naar het aantal mismatches voor HLA-DR, dan blijkt de volgende verdeling:

Tabel 2 Percentage HLA-DR mismatches in Eurotransplant 1996-2005.

Aantal HLA-DR mismatches	In %
0	41
1	50
2	9

Zoals uit deze tabellen blijkt, heeft het loslaten van de strikte HLA-matching in het nieuwe systeem niet geleid tot een afname van het aantal transplantaties met een volledige (0 MM) match: dit bleef > 20 procent. Ook het aantal transplantaties met een ongunstige match (5 of 6 MM) bleef zeer beperkt: < 4 procent. Voorts kon met het ETKAS allocatiemodel voor aanzienlijk meer langwachtende patiënten (> 5 jaar op de wachtlijst) een transplantatie worden gerealiseerd: 21 procent tegen 10 procent onder het oude allocatieschema. Ook het aantal hooggeïmuniseerde patiënten voor wie een passende donor kon worden gevonden (onder het Acceptable Mismatch programma) nam toe, terwijl ten slotte ook voor kinderen (0-16 jaar) de gemiddelde wachttijd kon worden bekort, door een toename van het aantal transplantaties met ruim 17 procent (Per02).

Voor de patiënten getransplanteerd onder het ETKAS model was de 3-jaars transplantaatoverleving zeker goed te noemen: 78 procent overleving gemiddeld voor de gehele groep. Voor alle getransplanteerden kon ook een significant HLA-matching effect worden waargenomen: 83 procent transplantaatoverleving voor de groep met een zero HLA-A+B+DR mismatch, tegen 71 procent voor de groep met 5 of 6 mismatches (zie figuur 2).



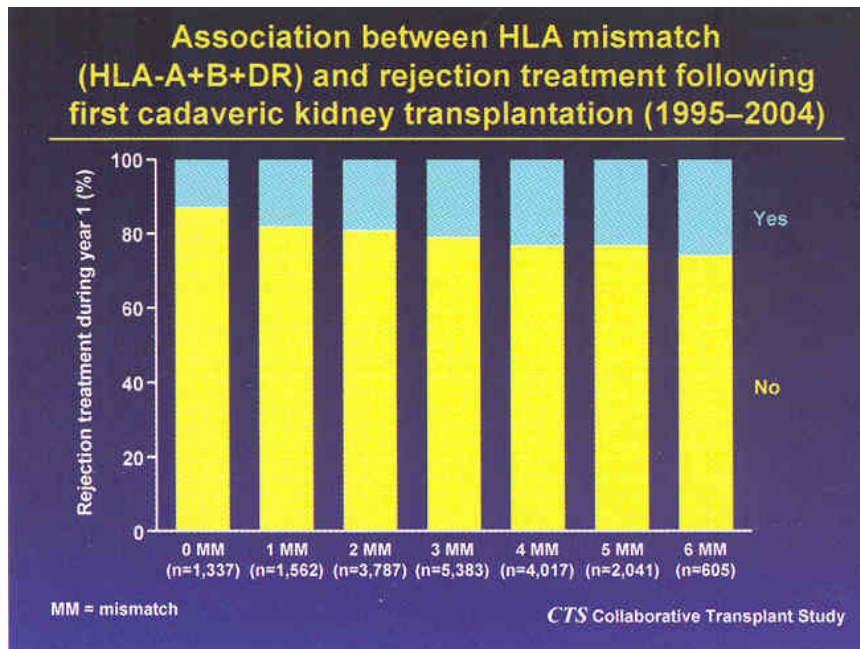
Figuur 2 Transplantaatoverleving en matchgraad in Eurotransplant 1995-2000.

### HLA-matching en afstoting

Het optreden van afstotingsreacties in een eerste periode na transplantatie is in belangrijke mate bepalend voor de levensduur van het transplantaat en het transplantaatverlies op langere termijn. Het aantal rejectie-episoden in het eerste jaar heeft daarom prognostische betekenis voor de levensduur van de donornier en voor het optreden op den duur van chronische transplantaatafstoting. De ontwikkeling van moderne anti-afstotingsmedicatie heeft hier grote gevolgen gehad: vooral acute afstoting kan nu

doeltreffend bestreden worden en met deze effectieve middelen is de incidentie van acute rejectie sterk gedaald (van 30 procent naar 15 procent). Dit heeft ook de transplantaatoverleving sterk verbeterd.

Uit onderzoek is duidelijk geworden dat juist het optreden acute afstoting samenhangt met de mate van HLA-overeenkomst tussen donornier en ontvanger (Dox04). Zo vonden Opelz cs in een retrospectieve analyse van de gegevens van niergetransplanteerde patiënten (uit de CTS Database) over de periode 1995-2004 dat er een sterke samenhang bestaat tussen de mate van weefselovereenkomst en het aantal behandelde afstotingsepisoden in het eerste jaar na transplantatie (Ope05). Dit is weergegeven in figuur 3.



Figuur 3 De samenhang tussen HLA-match en het optreden van afstotingsepisoden. Bron: Opelz 2005.

In een groep van bijna 20 000 ontvangers van een donornier (1e transplantatie met postmortale donor) vonden zij dat van de patiënten met 0 HLA-mismatch slechts 12 procent was behandeld wegens een afstoting, en dat dit percentage stapsgewijs opliep naarmate de weefselovereenkomst slechter werd: in de groep met 5 en 6 mismatches was het aantal behandelde afstotingsreacties circa 22 procent. De invloed van weefselovereenkomst op het verschijnsel afstoting doet zich bovendien niet alleen gelden in de eerste periode na transplantatie; ook in de volgende jaren blijft dit verschil bestaan en is er een significante samenhang tussen het aantal HLA-mismatches en het aantal behandelde afstotingsepisoden (al is de incidentie van afstoting in latere jaren op zich lager: 3 tot 5 procent). Dit geeft mogelijk een verklaring voor de betere langere termijn overleving in de groep patiënten met een goede HLA-match (Opelz05).

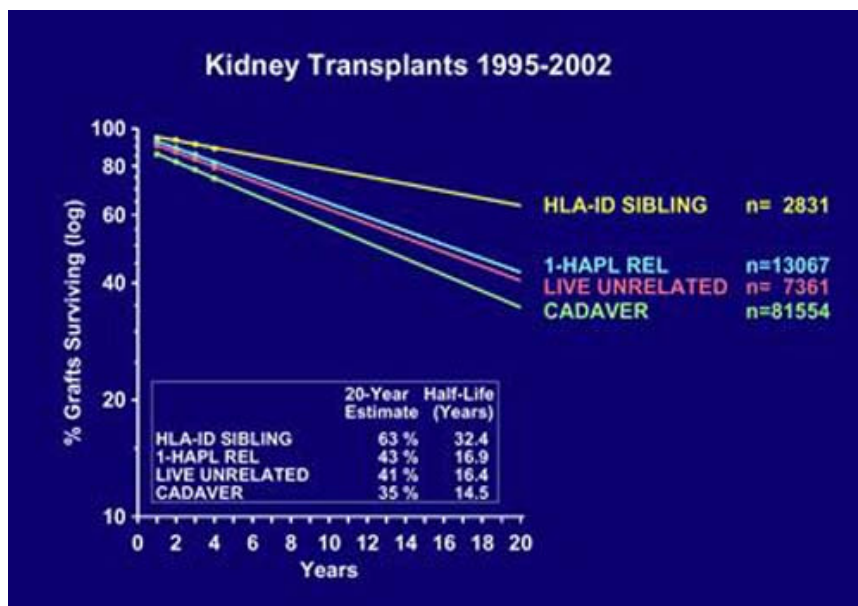
Acute afstoting vlak na transplantatie wordt gewoonlijk aangetoond aan de hand van een stijging van de serum creatinine spiegels, en vervolgens bevestigd met behulp van een biopsie. Recent is echter duidelijk geworden dat, ook bij een ogenschijnlijk goed functionerend transplantaat, er sprake kan zijn van een slui-

pend proces van afstoting dat uiteindelijk kan resulteren in chronische nefropathie en verlies van het transplantaat. Dit wordt subklinische acute reëctie (SAR) genoemd en is al in de eerste drie maanden na transplantatie te detecteren aan de hand van een biopsie (Mor06, Nan03). Onderzoek naar de determinanten van SAR heeft zeer onlangs laten zien dat de HLA-overeenkomst met de donor één van de risicofactoren is. Met name het aantal mismatches voor HLA-DR bleek bepalend voor het optreden van SAR in de periode vroeg na transplantatie. Op basis van deze kennis kan gezocht worden naar passende preventie of behandeling (Nae06). Dit effect van HLA-DR matching op de incidentie van SAR toont opnieuw aan dat, ondanks de beschikbaarheid van krachtige anti-afstotingsmedicatie, er een cruciale rol blijft voor HLA-matching bij niertransplantatie.

---

## **2.5 Het succes van onverwante levende donor transplantaties**

In 1995 publiceerden Terasaki cs de resultaten van een onderzoek naar de transplantatoeverleving bij patiënten die een nier ontvingen van een levende donor, en waarbij een vergelijking werd gemaakt met de overleving van postmortale donornieren (Ter95). Bij sommige nefrologen versterkte dit de twijfel aan de betekenis en het praktisch nut van HLA-matching bij niertransplantatie (Jua98, Naj95). Terasaki analyseerde in een retrospectieve analyse de uitkomsten van circa 50 000 niertransplantaties (vastgelegd in de UNOS database), en vergeleek de resultaten van transplantaties met zowel verwante als onverwante levende donoren. In de groep bloedverwante donoren ging het vooral om ouders, en broers of zusters. In de onverwante groep betrof het vooral echtgenoten of partners, maar ook vrienden of collega's. Een opvallende (en onverwachte) bevinding was dat de transplantatoeverleving van organen van genetisch onverwante donoren nagenoeg gelijk was aan die van organen van verwante donoren (met een 1 haplo type overeenkomst). En in alle gevallen waren de resultaten met een onverwante levende donor beter dan die van transplantatie met een nier van een overleden donor. Dit is weergegeven in figuur 4.



Figuur 4 Transplantaatoverleving van nieren van verwante en onverwante levende donoren, vergeleken met postmortale donor. Bron: Opelz 2003.

Aangezien het in de praktijk zó is dat bij transplantatie met een levende donor vooral wordt gelet op de bloedgroepovereenkomst en de afwezigheid van antilichamen tegen de donor, en niet in de eerste plaats op HLA-overeenkomst, is uit bovenstaande bevindingen door sommigen de conclusie getrokken dat HLA-overeenkomst en *a priori* matching er bij niertransplantatie minder toe doen dan steeds is gedacht. En inderdaad is het zo dat bij de meeste transplantaties met een onverwante levende donor sprake is van een matige tot volledig ontbrekende weefselovereenkomst (4-6 mismatches), terwijl toch de transplantaatoverleving vrijwel gelijk is aan die van transplantaties met een verwante donor-ontvanger combinatie (en 1 haplotype overeenkomst), namelijk: 76 procent transplantaatoverleving na 5 jaar voor de verwante combinatie tegen 75 procent voor de onverwante combinatie. Of anders uitgedrukt: een halfwaardetijd van 16,9 jaar voor de verwante combinatie tegen 16,4 jaar voor de onverwante (zie ook figuur 4).

Dit roept de vraag op of het HLA-effect in onverwante donor-ontvanger combinaties wellicht volledig ontbreekt, en suggereert dat HLA-overeenkomst ook een minder belangrijke rol speelt bij niertransplantaties met een overleden donor.

Opelz analyseerde de uitkomsten van niertransplantaties met een onverwante levende donor, op basis van de CTS-database, en vond een (zwakke) associatie tussen de HLA-overeenkomst en de transplantatoeverleving in deze transplantaties (Ope98, Ope03). Echter, door de zeer kleine aantallen onverwante combinaties met een goede HLA-overeenkomst (zoals ook te verwachten tussen genetisch onverwante donoren en ontvangers, waarbij vooraf geen matching plaats heeft), is deze associatie statistisch niet significant.

Op zoek naar een verklaring voor deze bevindingen, wees Opelz op enkele interessante uitkomsten uit zijn analyses:

- 1 het grote verschil in transplantatoeverleving tussen levende-donor transplantaties met een HLA-identieke donor-ontvanger combinatie (identieke tweeling), tegenover een haplo-identieke combinatie (ouder/kind of broer/zus). Tussen deze twee groepen bestaat een verschil in transplantatoeverleving van circa 10 procent na tien jaar, wat zich vertaalt in een halfwaarde-tijd van 32 jaar versus 17 jaar. Deze verschillen laten zich logischerwijze terugvoeren op het verschil in HLA-overeenkomst (identiek respectievelijk haplo-identiek).
- 2 een eveneens groot verschil in transplantatoeverleving tussen levende-donor transplantaties met een HLA-identieke donor-ontvanger combinatie, tegenover transplantaties met een postmortale donor met volledige HLA-overeenkomst (6 antigeen match). Ook hier vindt men een significant verschil in transplantatoeverleving tussen beide groepen: 9 procent verschil na drie jaar, in het voordeel van de HLA-identieke tweelingen. Ook trad er in het eerste jaar na transplantatie significant minder afstoting op in deze laatste groep. Deze verschillen zijn juist niet terug te voeren op een verschil in HLA-overeenkomst.

Als de meest aannemelijke verklaring voor deze verschillen ziet Opelz vooral het verschil in kwaliteit tussen nieren van levende en van overleden donoren. Levende donoren zijn in de regel jonger (20-40 jaar), hebben een goede gezondheid (streng selectiecriteria), de organen zijn snel na uitname geïmplantéerd (korte koude ischemie), en zijn niet onderhevig geweest aan de schadelijke gevolgen van hersendood. Bevestiging voor deze veronderstelling vond Opelz in een analyse, waarbij de transplantatoeverleving van HLA-identieke tweeling combinaties werd vergeleken met die van postmortale donor-ontvanger combinaties met een 0 mismatch HLA-overeenkomst, en waarbij alle donoren uit de leeftijdsgroep 20-40 jaar kwamen. De transplantatoeverleving in beide groepen verschilde nauwelijks.

---

Bovenstaande analyses ondersteunen de conclusie dat de goede uitkomsten van onverwante levende donor transplantaties niet mogen worden geïnterpreteerd als zou het matchen van ontvangers en donoren op basis van HLA-overeenkomst in het algemeen aan belang hebben ingeboet. Voor deze goede resultaten zijn andere – niet immunologisch gerelateerde – factoren verantwoordelijk.



---

## Effect van HLA-matching en de invloed van immunosuppressie

---

De introductie van effectieve medicamenteuze anti-afstotingsbehandeling heeft tot gevolg gehad dat de resultaten van orgaantransplantatie met organen van overleden donoren sterk zijn verbeterd (Cai02, Har00). Zo heeft de ontwikkeling en toepassing van immunosuppressie met ciclosporine, rond 1980, de transplantatoeverleving van nier-, hart- en levertransplantatie ten opzichte van de voorgaande periode sterk doen toenemen. Inmiddels hebben nieuwe middelen het voorkómen en de behandeling van afstoting verder verbeterd. De ultieme doelstelling van chemische immunosuppressie is uiteraard het elimineren (voorkomen) van alle vormen van immunologische transplantatafstoting. Een cruciale vraag op dit moment is of de beschikbaarheid van effectievere immunosuppressie het effect van HLA-matching naar de achtergrond heeft gedrongen (Su04).

---

### 3.1 Maakt moderne immunosuppressie HLA matching overbodig?

De ontwikkeling van achtereenvolgende generaties van krachtige anti-afstotingsmiddelen heeft het optreden van acute afstoting sterk gereduceerd (Pau99). Dit leidt tot speculatie over de vraag of de toewijzing van organen op basis van HLA-matching inmiddels mogelijk is achterhaald. Immers een optimale anti-afstotingstherapie zou het gunstige effect van matching voor HLA-weefselantigenen doen afnemen, waardoor prospectief matchen voor de orgaanontvanger geen toegevoegde waarde meer heeft en diens wachttijd zelfs zou kunnen verlen-

---

gen. Van prospectieve HLA-matching zou dan kunnen (en zelfs moeten) worden afgezien.

De praktijk heeft echter laten zien dat een optimale immunosuppressie, zonder bijwerkingen, voorlopig nog buiten bereik blijft. Uit eerder onderzoek is gebleken dat het middel ciclosporine A (CyA) en het monoklonale anti-T-cel middel OKT3, die allebei een significante reductie van de acute afstoting teweeg brengen, toch niet in staat zijn om het gunstige effect van HLA-matching te elimineren (Ope87, Ope91b, Tho92).

In de afgelopen jaren is een reeks nieuwe immunosuppressieve middelen ontwikkeld, met de claim dat zij krachtiger, selectiever en minder schadelijk (onder meer voor de nier) zouden zijn dan hun voorgangers. Het betreft met name de middelen FK 506 (tacrolimus of Prograf<sup>®</sup>), Neoral<sup>®</sup> (nieuwe formule CyA) en MMF (mycophenolaat mofetil of Cellcept<sup>®</sup>). Ook voor deze middelen is inmiddels onderzocht hoe zij inwerken op het effect van HLA-matching. Aan de hand van de in de CTS (Collaborative Transplant Study) Registry verzamelde internationale gegevens maakten Opelz cs een analyse van de transplantatoverleving van bijna 25 000 niertransplantaties (eerste transplantatie met nier van overleden donor), verricht in de periode 1996-1999 (Ope01). Bij al deze transplantaties was in de anti-afstotingsbehandeling ten minste één van deze nieuwe middelen toegepast.

De analyse wees uit dat weefselcompatibiliteit van de donor-ontvangercombinaties voor de HLA-A, -B en -DR loci van grote invloed was op de transplantatoverleving. Na drie jaar was het percentage transplantatoverleving voor achtereenvolgens 0, 1, 2, 3, 4, 5 of 6 mismatches respectievelijk: 86, 83, 81, 80, 80, 75 en 72 procent. Bij dergelijke grote aantallen transplantaties zijn deze verschillen en daarmee de associatie tussen het aantal HLA-mismatches en de transplantatoverleving statistisch significant.

In de praktijk worden deze middelen meestal in combinatie gebruikt; daardoor was het in de analyse niet mogelijk de effecten van ieder van deze middelen afzonderlijk te onderscheiden. Nadere analyse, waarbij gekeken werd naar het effect van telkens één van deze immunosuppressiva, ongeacht het feit of ook een tweede was toegepast, gaf echter uitkomsten die gelijk waren aan bovengenoemde getallen. De conclusie was daarom dat geen van de drie nieuwe middelen in staat was om de positieve invloed van HLA-matching op niertransplantatie te elimineren.

Tot vrijwel dezelfde uitkomsten kwam een onderzoek van Meier-Kriesche cs naar de interactie van azathioprine, MMF en HLA-matching en hun effect op de overleving van niertransplantaten, op basis van een analyse van ruim 19 500

patiënten in de United States Renal Transplant Data Registry (USRDS), getransplanteerd tussen 1995 en 1997. De transplantaatoverleving na drie jaar was hoger in de met MMF behandelde patiënten dan in de azathioprine-groep, maar in beide groepen nam het risico op transplantaatverlies significant toe naarmate het aantal donor-ontvanger mismatches steeg (Mei01).

Op grond hiervan lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat ook met de nieuwe krachtiger immunosuppressieve medicatie het gunstige effect van HLA-matching blijft behouden, zodat het aan te bevelen is de toepassing van HLA-matching bij niertransplantatie (met overleden donor) voort te zetten.

---

### 3.2 HLA-matching en onderhoudsimmunosuppressie

Acute afstoting en transplantaatoverleving zijn niet de enige eindpunten die tellen wanneer de samenhang tussen HLA-matching en toepassing van immunosuppressie wordt bekeken (Cic05). Ook van belang is de dosis onderhoudsimmunosuppressie die na een niertransplantatie moet worden gegeven om afstoting op langere termijn tegen te gaan. Zo zal een jaar na transplantatie de dagelijkse dosis ciclosporine bij voorkeur geleidelijk worden teruggebracht tot gemiddeld 3,2 milligram per kilo lichaamsgewicht. Uit de klinische praktijk is echter gebleken dat de onderhoudsdosis juist moet worden verhoogd bij patiënten die een minder goede HLA-match (meer dan 4 mismatches) hebben (Ope03). Dit zelfde effect is ook waargenomen voor de toepassing van steroïden en voor het middel FK 506. De conclusie is daarom gerechtvaardigd dat het vinden van een goede HLA-match voor de patiënt van belang is om de onderhoudsdosis immunosuppressie zo laag mogelijk te krijgen (zogenoemde ‘*taperen*’). Een interessante bevinding, ten slotte, is dat HLA-matching er toe kan bijdragen dat therapie-ontrouw bij het nemen van de onderhoudsmedicatie afneemt of minder schadelijke gevolgen heeft. Een lagere onderhoudsmedicatie zal door deze patiënt beter verdragen worden (Cic05).

---

### 3.3 De kans op maligniteit na transplantatie

Moderne behandeling met afweeronderdrukkende medicatie heeft ervoor gezorgd dat veel minder organen na transplantatie acuut worden afgestoten. Maar een gevreesde bijwerking van langdurige immunosuppressie is het optreden van kanker bij deze patiënten (Bue05, Gon00). Hooggedoseerde immunosuppressieve medicatie, en met name over-immunosuppressie bij onderhoudsmedicatie draagt er toe bij dat 15 tot 20 procent van de transplantaatontvangers binnen tien jaar kanker krijgt (Lut03). De meest optredende vormen

---

van *post transplant malignancy* zijn huidkanker en lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals non-Hodgkin lymfomen (Odo05, Ope93).

Ook de HLA-antigenen zelf spelen vermoedelijk een rol bij het ontstaan van kanker na transplantatie. Zo is uit onderzoek gebleken dat het relatieve risico op het krijgen van huidkanker sterk toeneemt bij patiënten met één of meer mismatches voor de klasse I HLA-antigenen (met name HLA-B) (Bou90, Bou94). Andere onderzoekers vonden een samenhang tussen de aanwezigheid van mismatches voor het HLA-B locus en het ontstaan van lymfoproliferatieve aandoeningen (PTLD - *post transplant lymphoproliferative disease*) (Bak05). De conclusie lijkt daarom gerechtvaardigd dat HLA-matching ertoe kan bijdragen dat minder mensen na orgaantransplantatie kanker krijgen vanwege een hooggedoseerde immunosuppressie.

---

### **3.4 Conclusie**

Sinds de komst van moderne krachtige afweeronderdrukkende medicatie lijkt het gunstige effect van HLA-matching enigszins afgenomen. Zorgvuldige analyse laat echter zien dat dit vooral opgaat voor de uitkomsten van niertransplantatie op de korte termijn (acute afstoting). Echter, voor wat betreft de lange-termijn resultaten blijft er een significant effect van matching, wat zichtbaar is in een toegenomen half-waardetijd van het transplantaat en een verminderd optreden van chronische resectie. HLA-matching leidt ook tot een lager-gedoseerde immunosuppressieve onderhoudsmedicatie, wat kostenbesparend is. Lagere onderhoudsdosering, ten slotte, geeft ook betere bescherming tegen het optreden van *post-transplant* kanker.

---

## Mogelijke samenhang tussen HLA-matching en duur van de koude ischemie

---

In de adviesaanvraag wordt een mogelijke relatie verondersteld tussen het uitvoeren van HLA-matching en de duur van de koude ischemietijd, dat wil zeggen de periode dat de donornier gekoeld buiten het lichaam verblijft voordat deze wordt geïmplant. Het uitvoeren van HLA-matching, en het op basis daarvan toewijzen van donororganen (*organ sharing/exchange*) zou dan tot gevolg kunnen hebben dat organen over grotere afstand moeten worden vervoerd naar het centrum waar de ontvanger verblijft. Uit de praktijk is echter gebleken dat een lange koude ischemietijd (*cold ischaemia time* - CIT) een nadelig effect heeft op de kwaliteit van de nier, waardoor deze soms moeilijker op gang komt (*delayed graft function*) of eerder wordt afgestoten. Als HLA-matching nu leidt tot het vaker uitwisselen van organen over langere afstand, en daarmee tot een verlenging van de gemiddelde CIT, dan zou dat nadelige gevolgen kunnen hebben voor de transplantatoeverleving van deze organen. Dit zou dan een argument kunnen opleveren om van HLA-matching af te zien of (internationale) uitwisseling van donororganen op zijn minst te beperken en deze organen zoveel mogelijk lokaal of regionaal te alloceren (Asw93).

---

### 4.1 Hoe kan men problematiek analyseren?

Het blijkt lastig om de bovenveronderstelde samenhang te onderzoeken. Het effect van HLA-matching op de transplantatoeverleving enerzijds, en het effect

---

van de CIT op de kwaliteit en het ‘aanslaan’ van de donornier anderzijds, zijn onafhankelijke parameters. Aan de ene kant staat vast dat een gunstige HLA-match in het algemeen de transplantatooverleving verbetert, anderzijds is uit onderzoek gebleken dat een lange CIT (meer dan twaalf uur) nadelig is voor de kwaliteit van de donornier. De vraag is nu welk effect sterker is. Als de duur van de koude ischemietijd de dominante factor is, dan zou dit kunnen betekenen dat eerst en vooral gestreefd moet worden naar het bekorten van de CIT, en dat in dat geval van HLA-matches kan worden afgezien. Het gevolg zou dan ook zijn dat (internationale) uitwisseling beter achterwege kan blijven, ten gunste van lokale of regionale toewijzing van donororganen. Blijft echter het gunstig effect van een goede HLA-match ook behouden bij een korte CIT, dan lijkt er geen aanleiding het toewijzings- en uitwisselingsbeleid fundamenteel te wijzigen.

### Samenhang tussen CIT en transplantatie-uitkomst

Al in 1988 analyseerde Opelz de effecten van het uitwisselen van organen op basis van HLA-matching, en hij kwam daarbij tot de conclusie dat de gunstige effecten van matching ruimschoots opwogen tegen de schadelijke gevolgen van een mogelijk verlengde koude ischemie-tijd (Ope88). Hij zag hierin een bevestiging van het gevolgde uitwisselingsbeleid (*organ sharing*). Verder heeft het hiervoor aangehaalde onderzoek van Takemoto *cs* (Tak00) laten zien dat de invoering van een allocatiebeleid bij UNOS (VS), waarbij donornieren met 0 HLA-mismatches (ofwel een 6 antigeen match) op nationale schaal worden uitgewisseld, op zich niet heeft geleid tot een verlenging van de gemiddelde koude ischemietijd. Zowel de nationaal gealloceerde als de lokaal gebruikte donornieren met een identieke weefselovereenkomst werden binnen gemiddeld 23 uur geïmplanteerd. Hierdoor kon echter de mogelijke invloed van een langere koude ischemie op de transplantatooverleving niet worden vastgesteld.

Dit onderzoek naar de uitkomsten van het UNOS allocatiemodel werd in 2000 herhaald door Mange *cs*, maar hierbij werden nu ook donornieren met een HLA-mismatch betrokken (Man01). Uit de UNOS database werden 5446 paren donornieren van telkens één donor geselecteerd, waarbij steeds één nier aan de landelijke wachtlijst werd gealloceerd en de ander lokaal werd getransplanteerd. Ruim 31 procent van de uitgewisselde nieren kon worden getransplanteerd bij een ontvanger met een 0 HLA-mismatch, tegen slechts 4 procent van de lokaal getransplanteerde organen. Ook de koude-ischemietijd verschilde aanzienlijk tussen de beide groepen: 26,5 uur gemiddeld in de uitgewisselde groep tegen 19,5 uur gemiddeld in de lokaal getransplanteerde groep. Multivariate analyse

van de effecten van diverse variabelen op de transplantatoeverleving liet zien dat zowel de mate van weefselovereenkomst als de duur van de koude ischemie van significante invloed zijn op de transplantatoeverleving van de uitgewisselde nieren, maar dat deze effecten elkaar opheffen. Bij de nieren met een minder volledige weefselovereenkomst (> 1 mismatch) was in het eerste jaar na transplantatie de overleving slechter doordat zij vaker werden afgestoten. Dit hangt zeer waarschijnlijk samen met een verlengde duur van de koude ischemie die de hevigheid van de immuunrespons doet toenemen (Hel94). Er werd daarentegen geen samenhang gevonden tussen de duur van de koude ischemie en de transplantatoeverleving in het eerste jaar in de groep donornieren met 0 mismatches: in deze groep leidde een langere CIT niet tot meer acute afstoting. Ook ná het eerste jaar werd geen nadelig effect van een langere ischemietijd op de transplantatoeverleving meer gezien, voor zowel de uitgewisselde als de lokaal getransplanteerde nieren. De onderzoekers concludeerden hieruit dat het uitwisselen van nieren op nationale schaal (waarbij de gemiddelde koude-ischemietijd iets toenam) geen merkbare negatieve invloed had op de transplantatoeverleving, wanneer de matchcriteria (0 HLA-mismatches) maar strikt worden gevolgd.

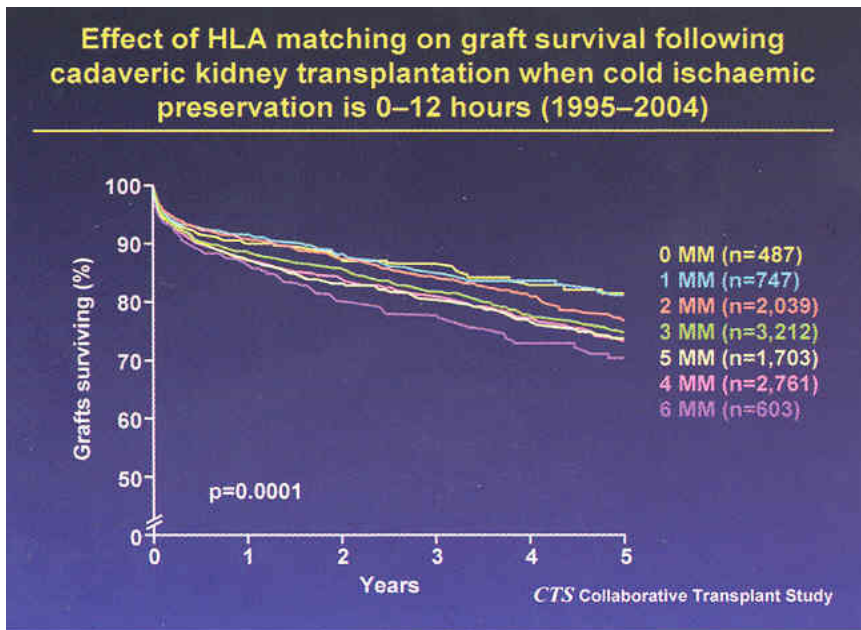
Een vergelijkbaar onderzoek werd in 2000 gedaan door Bresnahan cs, eveneens op basis van gegevens uit de UNOS database. (Bre02). Ook zij vergeleken de transplantatoeverleving van 4770 nieren (in paren) afkomstig van 2385 donoren, van wie de ene nier op basis van een 0 HLA-mismatch werd uitgewisseld en de andere nier met 1 mismatch lokaal werd getransplanteerd. Ook zij vonden een positief effect van HLA-matching op de transplantatoeverleving van de uitgewisselde nieren, en wel met name bij de ontvangers van nieren van jonge donoren, ondanks de grotere afstand waarover deze waren vervoerd en een iets langere duur van de koude ischemie (24 uur tegen 22 uur). Dit voordeel van matching en uitwisseling werd echter niet gevonden bij nieren geïmplantieerd bij ontvangers van negroïde afkomst (*African Americans*) en bij ontvangers van nieren afkomstig van oudere donoren (> 50 jaar). De onderzoekers trokken de conclusie dat het voordeel van HLA-matching en uitwisseling ruimschoots opweegt tegen een grotere afstand en een iets verlengde CIT, mits het organen van jongere donoren betreft (Cec02).

Tot soortgelijke conclusies kwamen Morris cs uit hun analyse van het effect van HLA-matching op nationaal uitgewisselde donornieren in het Verenigd Koninkrijk. Deze onderzoekers concludeerden dat organen die binnen dertig uur werden getransplanteerd, geen schade ondervonden van een langere koude-

ischemietijd, mits er een goede tot zeer goede HLA-match aanwezig was (Mor99).

Meer recent onderzochten Britse onderzoekers de effecten van de invoering van een supraregionaal uitwisselingsprogramma (vergelijkbaar met dat van Eurotransplant), in Schotland en Noord-Ierland (Joh00, Oni02, Sud02). Zij analyseerden de transplantatoeverleving van zowel uitgewisselde als lokaal getransplanteerde nieren en beoordeelden ook de doelmatigheid van het programma (mate van benutting van beschikbare donororganen). Zij concludeerden dat het uitwisselingsprogramma had geleid tot een toename van 17 procent in het totaal aantal transplantaties, en dat ook de uitwisseling tussen centra was toegenomen (55 procent uitwisseling vóór de invoering tegen 78 procent uitwisseling erna). Het aandeel nieren met een 0 HLA-mismatch steeg daarbij van 9,5 naar 21 procent, en de 2-jaars transplantatoeverleving van 81,5 naar 88,4 procent. Vooraf was er zorg geuit of deze intensieve uitwisseling niet zou leiden tot een langere koude-ischemieduur en negatieve effecten daarvan op de transplantatieresultaten. De toegenomen uitwisseling bleek echter nauwelijks invloed te hebben gehad op de gemiddelde koude-ischemietijd (gemiddeld 20 uur voor lokaal getransplanteerde nieren tegen 22 uur voor uitgewisselde organen). Dit had geen gevolgen voor de transplantatoeverleving. De onderzoekers concludeerden dat vooral logistieke belemmeringen een verkorting van de CIT in de weg staan (te weinig OK capaciteit, tekort aan staf, overvolle OK programma's). Daardoor konden lokaal gebruikte nieren niet sneller getransplanteerd worden dan de uitgewisselde (*'the shipped kidney is in the air while the locally used kidney sits on ice'*).

Een in dit kader relevante analyse is die van Opelz *cs*, aan de hand van de gegevens in de CTS-database. Behalve naar het – mogelijk schadelijk – effect van een lange CIT op het transplantatieresultaat, keek hij ook naar de invloed van een juist zeer korte koude-ischemieduur. Hierbij bleek dat een zeer korte duur van de koude ischemie (< 12 uur) op zich een gunstig effect heeft op de transplantatoeverleving, maar ook dat dit effect sterker is naarmate de weefselovereenkomst beter is (Ope05). Een korte CIT maakt HLA-matching dus op zich niet overbodig. De implicatie is dat ook in een programma waarbij donornieren zoveel mogelijk lokaal, met een korte CIT worden getransplanteerd, het streven naar goede HLA- overeenkomst voordeel biedt (zie figuur 5).



Figuur 5 Effect van HLA-matching op transplantaatoverleving bij een korte CIT. Bron: Opelz 2005.

In aanvulling op de bovenstaande analyse vergeleek Opelz ook de transplantaatoverleving van nieren met een 0 HLA-A+B+DR mismatch van zowel levende verwante donoren als overleden donoren, bij een verschillende duur van de koude ischemie. Hij constateerde dat ook bij een zeer korte CIT (< 12 uur) er verschillen aantoonbaar waren in de transplantaatoverleving tussen deze groepen, ten gunste van de levende donoren. Dit ondanks de gelijke weefselovereenkomst. Het verschil verdween echter vrijwel geheel als alleen gekeken werd naar jonge donoren in de 'ideale' leeftijd van 20-40 jaar. Opelz trok daaruit de conclusie dat niet zozeer de duur van de koude ischemie van invloed was, maar vooral de kwaliteit van de organen.

## 4.2 Conclusies

De beschikbare onderzoeksgegevens laten zien dat de uitwisseling van donornieren op basis van een gunstige HLA-matching heeft geleid tot voordeel voor de ontvangers in de vorm van minder acute en chronische afstoting en een betere transplantaatoverleving. Deze uitwisseling ging niet of nauwelijks gepaard met

een substantiële toename van de koude ischemietijd als gevolg van een langer transport. Maar ook bij een langere CIT geeft een goede HLA-overeenkomst bescherming tegen mogelijke schade door langere koude ischemie.

In de praktijk blijkt dat het op logistieke gronden vaak niet lukt de CIT te beperken, met name als gevolg van een overbezette OK capaciteit, een beperkte beschikbaarheid van transplantatieteams, en de noodzaak voor herhaling van de kruisproef. Zou er inderdaad een gunstig effect bestaan van een korte CIT, dan treedt dit in de huidige praktijk meestal niet op. Maar op basis van het bestaande onderzoek mag worden aangenomen dat, ook wanneer een kortere koude-ischemieduur kan worden gerealiseerd, een gunstig effect van HLA-matching op de transplantaatoverleving aanwezig blijft.

Dit alles leidt tot de conclusie dat het voordeel van een goede HLA-match niet wordt geëlimineerd door een toename van koude-ischemieduur (en bijkomende schade). Het matchingeffect raakt echter wel op de achtergrond wanneer het nieren betreft die afkomstig zijn van een oudere donor (> 50 jaar).

---

## Voor welke patiënten is HLA-matching van essentieel belang?

---

De primaire doelstelling van allocatieprogramma's voor donornieren is: het vinden van een optimale donornier voor elke patiënt op de wachtlijst binnen een redelijke wachttijd. Uit de ervaring van de afgelopen 35 jaar is gebleken dat matching en uitwisseling van organen op basis van een volledige of compatibele HLA-overeenkomst tussen donor en ontvanger een significant voordeel geeft voor de patiënt, in de vorm van minder afstoting en een betere transplantatoeverleving. Vanwege het structurele tekort aan (overleden) donoren is het helaas echter niet mogelijk om iedere wachtende patiënt het onmiskenbare voordeel van een perfecte match (6 antigeen match of 0 HLA- mismatch) te bieden.

In een nationaal (of internationaal) allocatiemodel voor donornieren is het dus van belang om bij uitwisseling en matching prioriteit te geven aan die patiënten, voor wie dit matchen het meeste voordeel biedt (in termen van transplantatoeverleving), voor wie de kans op een goed gematched orgaan op zich gering is, of voor wie de wachttijd zeer langdurig dreigt te worden. In de huidige allocatiemodellen en procedures van de meeste nationale en internationale uitwisselingsorganisaties is zo'n prioriteitenstelling gerealiseerd. Als uitgangspunt wordt hier genomen het huidige beleid binnen Eurotransplant, waar allocatie plaats heeft op basis van het eerder beschreven ETKAS-systeem.

---

---

## 5.1 Patiënt met volledige HLA-match

Alle grote gegevensbestanden betreffende niertransplantatiepatiënten laten zien dat er een sterke samenhang bestaat tussen het aantal mismatches voor HLA-A,-B en -DR en de resultaten van deze transplantaties in termen van het optreden van acute en chronische afstoting, en de bereiken van een langdurige transplantatoeverleving. Dit los van de introductie van effectievere immunosuppressie. Patiënten met een volledige weefselovereenkomst met de donor (6 identieke weefselantigenen - *full-house match*), of zonder een enkele mismatch voor HLA-A,-B en-DR, hebben een onmiskenbaar voordeel boven elke andere combinatie met één of meer mismatches, in de vorm van een overlevingsvoordeel van drie tot vier jaar. In vrijwel alle uitwisselingsprogramma's wordt daarom aan het realiseren van zo'n match prioriteit gegeven (*mandatory exchange*), en wordt het donororgaan uitgewisseld met het centrum waar de ontvanger zich bevindt (Mic79). In Eurotransplant, waar de uitwisseling van HLA-identieke matches steeds uitgangspunt van beleid is geweest, wordt sinds de invoering van het nieuwe allocatiesysteem (ETKAS) in 1996, voor gemiddeld 21,5 procent van de transplantaties een 0 HLA-mismatch bereikt. Dit is zeer hoog in vergelijking tot soortgelijke organisaties in de VS (UNOS), Engeland (UKTS), en Frankrijk (Établissement Français des Greffes).

---

## 5.2 Hooggeïmmuniseerde patiënt

Een deel van de nierpatiënten op de wachtlijst is op enig moment in hun leven in contact gekomen met vreemde HLA-antigenen, meestal via zwangerschap of bloedtransfusie, of omdat zij eerder een (mislukte) transplantatie hebben gehad (Gor88). In het bloed van deze patiënten bevinden zich dan antistoffen, die gericht zijn tegen de vreemde HLA-antigenen van bijvoorbeeld de vader van het kind of tegen de bloeddonor. Transplantatie met de nier van een donor, waartegen de patiënt al circulerende antilichamen heeft, leidt gewoonlijk tot zeer snelle en heftige afstoting van het transplantaat (Abe97, Dav94). Om voor deze hooggeïmmuniseerde patiënten een passende donor te vinden, moet men dus rekening houden met de aanwezigheid van deze donorspecifieke antilichamen. Daartoe wordt altijd een serologische kruisproef gedaan, waarbij wordt getest of de patiënt al antilichamen heeft gevormd tegen de incompatibele HLA-antigenen van een mogelijke donor. Is de kruisproef positief, dan zal altijd van transplantatie worden afgezien. De consequentie van deze immunisatie bij de patiënt is uiteraard dat er voor hem of haar minder geschikte donoren zijn en de wachttijd

---

toeneemt. De mate van immunisatie wordt aangegeven als het percentage panel-reactieve antilichamen (PRA-niveau) bij de patiënt.

Uit analyse van de uitkomsten van niertransplantatie bij grote groepen patiënten is gebleken dat het voordeel van een goede HLA-weefselovereenkomst groot is bij patiënten die hooggeïmmuniseerd zijn (50% PRA). Met andere woorden: zij zullen alleen een goede transplantatoeverleving kunnen bereiken wanneer er sprake is van een identieke of nagenoeg identieke overeenkomst met de donor. Krijgen zij een onvolledige match (2 MM) dan vertaalt zich dit in het optreden van afstoting en snel transplantaatverlies (Cla89a).

Dit probleem doet zich, behalve bij patiënten die een eerste transplantatie ondergaan, vooral ook voor bij patiënten die op de wachtlijst staan voor een retransplantatie (Gje02). Doordat zij al eerder een donororgaan hebben afgestoten, zijn velen van hen geïmmuniseerd geraakt met PRA-niveaus van 50%. Ook voor deze groep geldt dat zij langer moeten wachten en dat de pool van geschikte donoren kleiner is (Tho03).

In het Eurotransplant allocatiesysteem wordt al langer speciaal rekening gehouden met deze groep van hooggeïmmuniseerde patiënten: zij krijgen prioriteit bij transplantatie wanneer voor een beschikbare donor de kruisproef negatief uitvalt (HIT programma). Daarnaast is meer recent ook een speciaal programma (AM programma) ontwikkeld, dat er op gericht is de kans op het vinden van een geschikte donor voor deze patiënten te vergroten. De basis van dit programma ligt in de definitie van *'acceptable mismatches'*; dit zijn de HLA allo-antigenen waartegen de patiënt nooit antilichamen heeft gevormd (Cla89b, Cla99, Smi01). Volgens deze benadering worden voor de patiënt donoren geselecteerd, die wel volledig HLA-DR compatibel zijn, maar voor wie er toelaatbare mismatches bestaan voor HLA-A en -B. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de bevinding dat niet elke HLA-mismatch een even sterke immunologische reactie oproept. Men spreekt dan van *'differentiële immunogeniciteit'* (Dan04, Dox04). Sommige mismatches brengen zelfs geen enkele of slechts een zwakke immunoreactie teweeg (de *'acceptable mismatches'*), terwijl andere mismatches juist een sterke immunoreactie opwekken (zogenoemde *'taboo mismatches'*) (Dox96). De toelaatbare mismatches geven een transplantatoeverleving die vergelijkbaar is met een transplantatie zonder mismatches. Wanneer voor een hooggeïmmuniseerde patiënt een donor met een *'acceptable mismatch'* kan worden gevonden, krijgt ook deze ontvanger prioriteit en wordt de nier uitgewisseld. Op de huidige wachtlijst van Eurotransplant is circa 13 procent van de patiënten geïmmuniseerd (PRA van 6%), van wie een klein deel hooggeïmmuniseerd (85% PRA). In 2004

kon voor 25 patiënten in deze hooggeïmmuniseerde groep een transplantatie worden gerealiseerd, op basis van het Acceptable Mismatch programma.

---

### 5.3 Patiënt met zeldzaam HLA-fenotype

Onder de groep van lang-wachtende patiënten bevinden zich naar verhouding veel mensen met een zeldzaam HLA-fenotype, die ook vaak homozygoot zijn (met een identiek HLA-antigeen op één of meer HLA-loci). Het gaat dan om personen, vaak van andere etnische oorsprong dan de dominante bevolkingsgroep, die HLA-antigenen of HLA-haplotypen tot expressie brengen, die niet of nauwelijks voorkomen in de algemene populatie, waaruit de donoren voortkomen. Als bij deze patiënten zou worden gestreefd naar een volledige of compatibele HLA-weefselovereenkomst, dan is de kans zeer gering dat binnen redelijke tijd voor hen een donor zal worden gevonden. Als gevolg van het zeer polymorfe karakter van het HLA-systeem is de kans immers heel klein dat een donor met een identieke weefselovereenkomst wordt gevonden. De gebruikelijke matching voor HLA-A, -B en -DR leidt voor deze groep dan ook tot een toename van de wachttijd. Ook voor deze groep van patiënten is daarom het Acceptable Mismatch (AM) programma een voordeel gebleken, waarbij vooral gestreefd wordt naar volledige overeenkomst voor HLA-DR antigenen (zie ook hoofdstuk 6). ‘Verplichte’ uitwisseling van donororganen (*mandatory exchange*) is binnen het ETKAS allocatiesysteem ook voor deze patiënten voorgeschreven en wordt in toenemende mate gerealiseerd.

---

### 5.4 Patiënten voor wie prioriteit bij uitwisseling wordt aanbevolen, maar niet op basis van HLA-overeenkomst

Al sinds het begin van de niertransplantatie bestaat de optie om nierpatiënten prioriteit te geven als zij zeer urgent een transplantatie behoeven (*Highly Urgent – HU status*). Een niertransplantatie wordt dan met voorrang uitgevoerd om de patiënt in leven te houden (*rescue transplant*). In zo'n geval zal echter vaak van de minimale criteria voor HLA-overeenkomst moeten worden afgezien; meestal wordt slechts uitgegaan van een negatieve kruisproef (afwezigheid van reactieve antilichamen tegen de donor). Als gevolg van de slechte of matige HLA-match is de uitkomst van deze transplantaties vaak teleurstellend: een gemiddelde transplantaatoverleving van 60 procent na twee jaar. Het betreft daarbij een zeer heterogene groep patiënten met zeer verschillende achtergrond.

In Eurotransplant wordt er naar gestreefd het aantal aanvragen voor een ‘HU-status’ op de wachtlijst zo klein mogelijk te houden (maximaal 1 procent van de

---

actieve wachtlijst), om interferentie met het normale allocatiesysteem te voorkomen. Deze patiënten krijgen extra bonuspunten in het ETKAS-systeem, zodat zij grotere kans hebben bovenaan de allocatielijst te komen. Het resultaat is dat het merendeel van deze urgente patiënten binnen een periode van vier weken een transplantatie krijgt. Dit is vooral gunstig gebleken voor de groep kinderen. Binnen Eurotransplant is het beleid dat ook bij een HU-patiënt wordt gestreefd naar een donor met tenminste een 0 of 1 mismatch voor HLA-DR, om de kans op acute afstoting en transplantaatverlies te beperken. Dit bleek haalbaar voor circa 90 procent van de HU patiënten.

Een tweede categorie patiënten voor wie uitwisseling wordt aanbevolen, maar zonder te streven naar HLA-overeenkomst, is de groep van oudere patiënten (65 jaar). Mede door het goede resultaat van niertransplantatie, ook op oudere leeftijd, en de hoge sterftekans onder oudere dialysepatiënten, is het aantal oudere patiënten op de wachtlijst voor een eerste niertransplantatie de laatste tienjaar sterk toegenomen (van 4 procent in 1993 naar 7 procent van de ET-wachtlijst in 2004). Uit een risico-analyse is echter gebleken dat vooral door de lagere gemiddelde levensverwachting van ouderen, hun patiëntoverleving ná niertransplantatie beduidend lager is dan die van jongere patiënten (Fij01). Veel oudere transplantaatontvangers overlijden met een nog functionerend transplantaat (Smi96). Het overlevingsvoordeel van niertransplantatie boven dialyse verdwijnt daardoor na circa drie jaar. Van donororganen afkomstig van ouderen is ook bekend dat deze een hogere kans hebben om vertraagd op gang te komen, en dan een beperkte transplantaatoverleving hebben. Dit is vermoedelijk het gevolg van een verlies aan nefron-massa, waardoor de functionele reserve afneemt. Om deze reden is men terughoudend geworden met het toewijzen van oudere donororganen aan jongere patiënten. Anderzijds kunnen deze oudere donornieren nog zeer goed functioneren in oudere ontvangers, met minder risico op afstoting dan bij jongere ontvangers. Daarbij is echter een significant effect van HLA-matching niet zichtbaar in de combinatie van een oudere ontvanger met een oudere donor. Op basis van deze observaties is bij Eurotransplant een allocatiemodel ontwikkeld speciaal voor oudere nierpatiënten: het Eurotransplant Senior Program - ESP. In dit zogeheten 'oud-voor-oud' uitwisselingsprogramma ontvangen oudere patiënten met voorkeur nieren van oudere donoren (65 jaar). Optimale resultaten worden vooral gezien in de groep oudere niet-geïmmuniseerde patiënten, die wachten op een eerste transplantatie (Gie04). Voor deze groep is sinds de introductie van dit programma de gemiddelde wachttijd sterk afgenomen, waardoor ook de resultaten zijn verbeterd. Bovendien leidt dit programma tot een

gemiddeld betere kwaliteit van de donornier voor de populatie jongere patiënten, aangezien zij geen orgaan van een oudere donor meer krijgen.

---

## **5.5 Conclusie**

Toewijzing van donornieren op basis van HLA-matching draagt in belangrijke mate bij aan de doelstelling om voor nierpatiënten op de wachtlijst een optimale donornier binnen een redelijke wachttijd te vinden. Dit geldt met name voor patiënten voor wie, via het uitwisselingsprogramma, een donornier met een volledige weefselovereenkomst met de donor ter beschikking komt. Dit lukt met het allocatiesysteem van Eurotransplant voor één op de vijf wachtende patiënten. Maar ook voor patiënten voor wie op grond van hun immunisatiestatus of hun weinig voorkomende HLA-fenotype een passende nier moeilijk te vinden is, geven matchingmodellen, waarbij gezocht wordt naar voor de individuele patiënt toelaatbare mismatches, een bruikbare oplossing met een goede transplantato-verleving. Wanneer voor een patiënt in deze categorie een acceptabele mismatch kan worden gerealiseerd, zal de donornier met prioriteit worden uitgewisseld.

---

## Strategieën ter verbetering van transplantatoeverleving bij niertransplantatie

---

Het positieve effect van optimale HLA-matching op de transplantatoeverleving van nierpatiënten staat al meer dan dertig jaar vast. Tegelijkertijd moet echter worden erkend dat het bereiken van een transplantatie met volledige HLA-weefselovereenkomst (0 HLA-A+B+DR mismatches), zo blijkt uit de praktijk, voor slechts 20 procent van de wachtende patiënten is weggelegd (Cla03). Dit betekent dat voor de overige patiënten ‘drempels’ moesten worden bepaald voor minimale weefselovereenkomst of een maximaal toelaatbaar aantal HLA-mismatches, als een *next-best* optie om het resultaat van een optimale match te benaderen. De meeste niertransplantatieprogramma’s waarbij gebruik gemaakt wordt van een nationaal of internationaal allocatiesysteem, gaan uit van een minimum match-vereiste van tenminste één HLA-B en één HLA-DR antigeen overeenkomst tussen donor en ontvanger (Tak94).

In de afgelopen jaren is een aantal voorstellen gedaan, en zijn sommige daarvan ook geïmplementeerd, om de allocatiestrategie voor niertransplantatie te verbeteren, in de zin dat voor meer patiënten een passend donororgaan wordt gevonden, met goede uitkomst en een redelijke wachttijd. Hieronder worden deze aanpassingen kort beschreven.

---

---

## 6.1 Vergroten van de donor pool

Het matchen van patiënten en donoren op immunologische basis heeft slechts zin wanneer beschikt kan worden over een relatief grote pool van ontvangers én donoren (Gje91, Mic89). Een organisatie die bemiddelt in de toewijzing en uitwisseling van donororganen moet dus beschikken over een groot gebied en een grote bevolking waaruit donoren kunnen worden geworven (*donor catchment area*). Hoe groter het aantal donoren, des te groter is de kans op een goede match (Mic89). Een allocatiebeleid dat gericht is op het maximaliseren van het aantal transplantaties met een 0 HLA-A+B+DR mismatch (*full-house match*), kan daarom alleen succesvol zijn met de grootst mogelijke donorpool. Voor de Amerikaanse situatie is berekend dat in een kleine regio (lokaal toewijzingsbeleid) voor slechts 2 procent van de patiënten een optimale match kan worden bereikt. Wanneer men beschikt over een grotere pool (regionaal toewijzingsbeleid), dan stijgt dit percentage naar 5 procent. Bij een beleid van nationale uitwisseling (*sharing*) is een percentage van 20 procent 0 HLA-mismatch transplantaties haalbaar (Mic89). Hetzelfde geldt voor patiënten met een zeldzaam HLA-fenotype of die hooggeïmmuniseerd zijn: voor hen komt slechts een beperkt aantal donoren in aanmerking en deze kunnen slechts gevonden worden in een grote donorpool (Tak94, Wuj93). Wel moet hierbij bedacht worden dat voor de mogelijkheid om via uitwisseling een 0 HLA-mismatch te bereiken, een (immunologische) limiet geldt: in een gegeven bevolking zal dit nooit meer dan 25 procent van het aantal transplantaties kunnen zijn (Ter03).

Samengevat lijkt het dus zinvol om, ook bij de aanwezigheid van een reeds aanzienlijke *donor catchment area* als bij Eurotransplant (125 miljoen inwoners), te blijven streven naar verdere uitbreiding van de donorpool.

---

## 6.2 Prognostische index voor transplantaatoverleving

In 1992 beschreef Thorogood de mogelijke toepassing van een prognostische index bij de toewijzing van donornieren door Eurotransplant, gebaseerd op een analyse van potentieel voorspellende factoren bij niertransplantatie en een statistische modellering van de lange-termijneffecten van deze factoren (Tho92). Als significante factoren kwamen onder meer naar voren: het aantal HLA-B en -DR matches, de koude- ischemietijd, de bloedgroep, leeftijd en geslacht van de donor en ontvanger, en de mate van immunisatie (percentage panel reactieve antilichamen). Op basis hiervan kon een risicoscore worden ontwikkeld, waarmee patiënten geïdentificeerd kunnen worden bij wie een goede of slechte

---

transplantaatoverleving is te verwachten, wat aanleiding kan zijn tot bijstelling van het behandelbeleid na transplantatie. Deze benadering is deels overgenomen in het beleid van Eurotransplant.

---

### 6.3 Matchability concept

Iedere nierpatiënt zal zich de vraag stellen: ‘Wat is mijn kans om binnen een redelijke wachttijd een passende nier met een goede HLA-match te krijgen?’ De transplantatie-arts tracht deze vraag te beantwoorden door gebruik te maken van een zogeheten ‘*match prognostic index*’, een voorspellend model waarmee de relatieve kansen (*match probability*) van een individuele patiënt kunnen worden bepaald om een donornier met een gunstige HLA-match te ontvangen. Door uit te gaan van de individuele kenmerken van de patiënt, zoals HLA-fenotype en de mate van immunisatie, kan de arts de minimumeisen voor een passende HLA-match bepalen en inschatten hoe groot de kans is dat zo’n donornier inderdaad wordt aangeboden (Mee00).

In het huidige allocatiemodel van Eurotransplant (ETKAS) is dit *matchability concept* geïntegreerd, in de zin dat de patiënt op de wachtlijst punten krijgt al naar gelang zijn kansen om een passende nier te ontvangen. Patiënten met een lage *match-probability* krijgen dan extra punten om hun kans op een transplantatie te vergroten.

Invoering en toepassing van de *matchability index* kan ook voorkomen dat patiënten voor wie op zich gemakkelijk een goede match gevonden kan worden, toch een minder goed passende nier krijgen. Tegelijkertijd kan worden vermeden dat de wachtlijst dichtslibt met juist die patiënten die moeilijk te matchen zijn. Het effect van deze maatregel is zichtbaar geworden in de samenstelling van de wachtlijst van Eurotransplant vóór en ná invoering van de *matchability index*: het aantal patiënten met een *high matchability* profiel nam toe van 18 naar 21 procent, terwijl het aantal patiënten met een *low matchability* profiel afnam van 32 naar 27 procent (Mee00).

De voorspellende waarde van zo’n *match prognostic index* beperkingen kent wel zijn beperkingen. De match is immers niet alleen afhankelijk van de weefselkenmerken van de ontvanger, maar ook van die van de donor. Dus is het mogelijk dat voor een patiënt bepaalde HLA-antigenen van een specifieke donor onacceptabel zijn (*taboo mismatch*), in de zin dat die zullen leiden tot snelle afstoting en transplantaatverlies. De pool van geschikte donoren wordt daardoor verder gereduceerd. Deze voor de patiënt onacceptabele donor HLA-antigenen zouden liefst in de *matchability index* moeten worden geïncorporeerd. Dit is moeilijk, aange-

zien er nog geen consensus bestaat over de juiste definiëring van de onacceptabele HLA-antigenen.

---

#### 6.4 Betere prognose bij re-transplantatie

Zoals in dit rapport eerder werd beschreven is een minder goede HLA-match één van de belangrijkste risicofactoren op het ontstaan van een afweerreactie bij de ontvanger, en kan deze afstoting zowel op korte als op langere termijn leiden tot transplantaatverlies (Sch99b). Afstoting na transplantatie induceert bij een aanzienlijk aantal patiënten echter ook het ontstaan van HLA-antilichamen tegen de donor: zogenaemde 'sensibilisering' (Pas02, Say99, Ter03, Ter04).

Er bestaat een samenhang tussen de mate van weefselovereenkomst en het risico op en de mate van sensibilisering van de patiënt. Hierbij geldt: hoe beter de HLA-match, desto lager de incidentie van HLA-antilichamen (% PRA). Dit effect doet zich voor zowel voor HLA-DR (klasse II antigenen), als voor HLA-A, en -B (klasse I antigenen).

Dit gegeven is vooral van groot belang bij een eerste niertransplantatie. Immers, een slechtere HLA-match verhoogt in belangrijke mate de kans op het ontstaan van antilichamen tegen de donor (immunisatie), en dit beïnvloedt in negatieve zin weer de kansen op een geslaagde re-transplantatie. Anders gezegd: een goede HLA-match bij de eerste transplantatie geeft, na (onverhoopt) transplantaatverlies, een betere prognose voor een volgende transplantatie (Cla04, Dox04b, Tho03).

---

#### 6.5 Cross-reactive antigen group matching

In de VS is in de jaren negentig een discussie ontstaan of patiënten met in de donorpool sporadisch voorkomende HLA-antigenen niet worden benadeeld door een systeem van toewijzing op basis van de gebruikelijke HLA-A+B+DR matching (Tak94, Wol95). Dit zou dan met name patiënten uit de zwarte (*African American*) minderheid treffen, aangezien er tal van HLA-antigenen zijn die veel voorkomen in de overwegend blanke donorpool, maar juist zeldzaam zijn in zwarte ontvangers. Andere antigenen zijn juist zeldzaam in blanke donoren, maar veelvuldig aanwezig in zwarte ontvangers. Als mogelijk antwoord hierop is een systeem van matching op basis van *cross-reactive antigen groups* (CREG's) ontwikkeld (Cro03, Tak97). CREG-antigenen kunnen omschreven worden als antigenen die specifieke serologische reactiepatronen gemeen hebben. Sommige polymorfismen op HLA-moleculen zijn namelijk gemeenschappelijk voor verschillende HLA-typen, op basis waarvan HLA-moleculen in families of groepen

---

kunnen worden ingedeeld, op grond van de gedeelde epitoom. CREG's worden dus gevormd op basis van algemene kenmerken die herkend worden door antilichamen en gedeeld worden door vele HLA-antigenen (*broad specificities*).

Retrospectieve analyses, met name in de VS, lijken uit te wijzen dat de introductie van CREG-matching effectief is. Deze leidt tot een gemiddeld betere transplantatoeverleving en verbetert ook de prognose voor met name zwarte ontvangers (Cro03, Laz05, McK98, Tak01a). Bovendien zou, door reductie van het aantal relevante HLA-A en -B specificiteiten tot slechts 10 CREG's, de kans toenemen om in een kleinere, lokale donor-ontvanger pool tot een goede match te komen. Hierdoor zou mogelijk de noodzaak voor uitwisseling op nationale/internationale schaal komen te vervallen (Hol00).

In 1998 deden Opelz cs een retrospectieve analyse naar de invloed van CREG-matching in West-Europa, met gebruikmaking van de gegevens van 59 500 niertransplantaties uit de CTS Registry (Wuj99), en vergeleken zij CREG-matching met het conventionele HLA-A+B mismatchschema. Zij kwamen tot de conclusie dat CREG-mismatches weliswaar correleren met HLA-A+B mismatches, maar dat de transplantatoeverleving primair afhankelijk is het aantal HLA-A+B mismatches, en niet van de CREG-matchgraad. Met andere woorden: het positieve effect van CREG-matching, zoals dat in Amerikaanse studies werd gezien, wordt in feite veroorzaakt door de onderliggende effecten van HLA-A+B matching. De introductie van een toewijzingsbeleid voor donoren op basis van het CREG-concept zou daarom in Europa juist tot een slechter resultaat leiden in vergelijking met het nu gangbare conventionele HLA-A+B+DR schema.

Daarbij moet ook bedacht worden dat in de VS circa 75 procent van de niertransplantaties worden verricht met 3 of meer HLA-mismatches, tegen slechts 44 procent in West-Europa (Ope95), wat leidt tot gemiddeld betere transplantatoeverleving in deze laatste patiëntenpopulatie. Dit verschil maakt het potentieel voor een verbetering van de transplantatie-uitkomsten in de VS op basis van CREG-matching groter dan voor West-Europa (Sto00, Tay99).

---

## 6.6 Differentiële immunogeniciteit van HLA-mismatches: HLAMatchmaker

Eerder (zie hoofdstuk 2) is al beschreven dat niet alle HLA-mismatches in dezelfde mate immunogeen zijn en dus niet eenzelfde immunologische afweerreactie oproepen. Bovendien is deze immunogeniciteit van een mismatched HLA-antigeen voor elke patiënt verschillend. Deze bevindingen hebben geleid tot een onderscheid tussen acceptabele (*permissible*) en niet-acceptabele (*taboo*) mismatches; men spreekt wel van het '*intelligent mismatch concept*'. Dit concept

---

van de differentiële immunogeniciteit ligt ten grondslag aan een recent ontwikkeld computerprogramma (genaamd: HLAMatchmaker), dat in staat is te voorspellen of bij een specifieke HLA-mismatch een antilichaamrespons zal uitblijven of niet (Cla02, Duq01, Duq02). In dit testprogramma gaat het niet zozeer om de bepaling van het aantal HLA-mismatches maar juist om het functionele effect van deze mismatches. Dit HLAMatchmaker programma past men nu routinematig toegepast in het Referentie Laboratorium van Eurotransplant bij de bepaling van acceptabele mismatches voor hooggeïmmuniseerde patiënten: het AM-programma (Cla03). Gebleken is dat donorselectie gebaseerd op een lage immunogeniciteit van de HLA-mismatches een goede mogelijkheid biedt om het optreden van transplantataafstoting of een *graft-versus-host* reactie te voorkomen.

---

## 6.7 Matchen op alleen HLA-DR niveau

Een praktische uitwerking van de gedachte van ‘functionele matching’ is het onderzoek van Doxiadis *cs* naar de mogelijkheid om primair te matchen op basis van volledige HLA-DR compatibiliteit (Dox04b). Analyse van de populatie van niertransplantatie patiënten van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) liet zien dat de aanwezigheid van volledige HLA-DR overeenkomst (0 HLA-DR mismatch) tussen donor en ontvanger leidde tot een lagere incidentie van acute afstotingsreacties in de eerste 180 dagen na transplantatie, dan wanneer sprake was van een donornier met een HLA-DR mismatch (1 of 2 DR-mismatch). Er was ook een aanvullend positief effect van een compatibele HLA-A en -B match op het aantal afstotingsepisoden zichtbaar, maar uitsluitend in de groep met een 0 HLA-DR mismatch. Dit match-effect voor HLA klasse I bleek echter geheel te verdwijnen bij aanwezigheid van één of meer HLA-DR mismatches.

Deze Leidse resultaten werden nog eens bevestigd in een analyse van het Eurotransplant databestand, waaruit bleek dat volledige HLA-DR overeenkomst, met of zonder mismatches voor HLA klasse I, stelselmatig gepaard gaat met een betere transplantatoeverleving dan wanneer sprake was van een HLA-DR mismatch. In de groep met één of meer HLA-DR mismatches speelde bovendien de mate van HLA klasse I overeenkomst nauwelijks meer een rol van betekenis voor de transplantatoeverleving.

Deze bevindingen kunnen de basis vormen voor een toekomstige allocatiestrategie voor donornieren, waarbij matching in eerste instantie beperkt kan blijven tot compatibiliteit voor de HLA-DR antigenen (die bovendien minder polymorf zijn dan de HLA-A en -B antigenen), en waarbij de aanwezigheid van

---

HLA klasse I mismatches een minder grote rol speelt. Dit maakt de selectie van HLA-DR compatibele ontvangers op de wachtlijst een stuk eenvoudiger. Een simulatiestudie op basis van de Eurotransplant donorpopulatie liet zien dat voor 95 procent van deze donororganen een geschikte HLA-DR compatibele ontvanger kon worden gevonden binnen hetzelfde land (Dox04b). Bovendien geeft matching op HLA-DR niveau een voordeel aan patiënten van andere etnische oorsprong dan de dominante donorpopulatie, aangezien de mate van polymorfisme van HLA-DR antigenen relatief gering is (Rob04, Roo04).

Matches uitgaande van volledige HLA-DR compatibiliteit heeft daarom als praktische consequentie dat donororganen bijna altijd op regionaal en nationaal niveau kunnen worden gealloceerd, wat de koude-ischemietijd in principe helpt beperken, de transportkosten gunstig beïnvloedt en een onbalans tussen participerende landen helpt voorkomen (Ver99).

---

## 6.8 Conclusie

Een reeks van nieuwe, deels al ingevoerde, strategieën is beschikbaar om de transplantaatoverleving bij niertransplantatie te verbeteren. Zij hebben alle een immunologische basis, waarbij gestreefd wordt naar het verhogen van de kans op een compatibele HLA-match, dan wel het vermijden van ontoelaatbare HLA-mismatches. Door prioriteit te geven aan een volledige (0 MM) HLA-DR compatibiliteit, kan bovendien de toewijzingsprocedure voor nieren worden vereenvoudigd.



---

## Niet-immunologische overwegingen

---

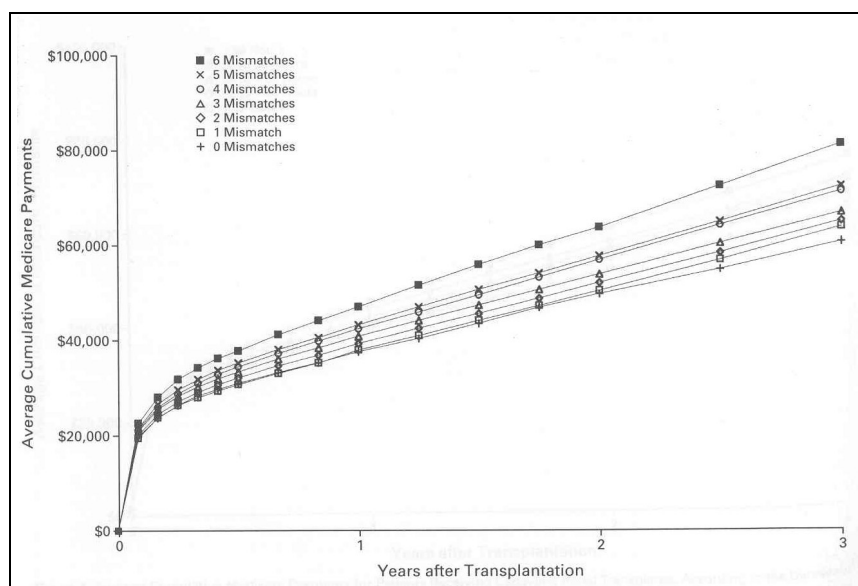
Behalve de in de voorgaande hoofdstukken besproken argumenten van immunologische en medische aard om de toewijzing van donororganen op basis van HLA-matching te blijven verrichten, zijn er ook enkele andere overwegingen van financiële en praktische aard. De commissie gaat daar hier op in.

---

### 7.1 Kostenbesparing

Acute afstoting is de meest kostbare complicatie die een patiënt na een niertransplantatie kan overkomen. Deze gebeurtenis betekent namelijk aanvullende medicatie, vaak het moeten terugvallen op dialyse en een verlengd verblijf in het ziekenhuis. Transplantatie op basis van compatibele HLA-matching kan deze kosten helpen voorkomen of op zijn minst beperken, zoals berekeningen voor de Amerikaanse situatie hebben laten zien (Sch99a). Schnitzler cs berekenden dat compatibele matching een totale besparing van circa \$ 200 000 op de kosten per niertransplantatie, gerekend over een periode van drie jaar, kan bereiken. Deze berekening is gebaseerd op werkelijke kosten, waarin zijn meegenomen de directe behandelingskosten (34 procent meerkosten bij een 6 antigeen mismatch, vergeleken met een 0 mismatch), alsook het kostenvoordeel van een betere transplantatoeverleving (> 40 procent kostenverschil tussen een 0 mismatch en 6 antigeen mismatch). Zie ook figuur 6.

---



Figuur 6 Gemiddelde cumulatieve kosten voor niertransplantatie in de VS, afhankelijk van het aantal HLA-mismatches. Bron: Medicare 1999.

Verdere kostenbesparing wordt ook bereikt door introductie of uitbreiding van de uitwisseling van organen (*sharing*) op nationale of internationale schaal. Bij de introductie van een nationaal allocatiebeleid door UNOS, in 1991, werd berekend dat deze strategie de VS over een periode van vijf jaar zo'n \$ 6,5 miljoen dollar zou kunnen besparen, als gevolg van een toename met 5 procent van de gemiddelde transplantatoeverleving (Gje91). Daarbij was echter nog geen rekening gehouden met een mogelijke verlenging van de koude-ischemieduur en de mogelijke orgaanschade die dit kan opleveren. Bij de feitelijke evaluatie van het UNOS-beleid in 2000, bleek dat HLA-matching en uitwisseling in de praktijk hadden geleid tot een reductie van 6 procent van het aantal afstotingsepisoden (afname van 19 naar 13 procent), en verder dat het gemiddelde aantal ziekenhuisdagen rondom de transplantatie was verminderd van 11 naar 10 dagen.

Soortgelijke gegevens voor Eurotransplant zijn niet gepubliceerd, maar aangenomen mag worden dat HLA-matching in het algemeen, en het hoge percentage internationaal uitgewisselde donornieren met 0 HLA-mismatches (> 20 procent) in het bijzonder, voor aanzienlijke besparingen hebben gezorgd. De introductie in recente jaren van bijzondere matchingprogramma's voor hooggeimmuniseerde, homozygote en langwachtende patiënten (HIT en AM pro-

gramma), alsmede voor kinderen, zullen ook hebben bijgedragen aan kostenbesparing, vooral door beperking van de wachttijd en de dialyseduur (Per01).

---

## 7.2 Objectief medisch criterium

Zoals in de tekst van de Wet op de orgaandonatie (artikel 18, lid 3 WOD) is aangegeven, dient de toewijzing van beschikbare donororganen primair te geschieden op basis van medische criteria, waarbij de bloed- en weefselovereenkomst van donor en ontvanger met name wordt genoemd. HLA-matching verschaft de voor toewijzing verantwoordelijke instantie (in ons land de Nederlandse Transplantatie Stichting) in deze zin een objectief (medisch) criterium om de schaarse donororganen op een doelmatige en zo rechtvaardig mogelijke wijze te verdelen. Daarbij wordt de NTS echter geconfronteerd met het gegeven dat zowel bloedgroepen als HLA-weefselgroepen in de bevolking ongelijk zijn verdeeld en da wachtende patiënten, per definitie, ongelijke kansen hebben op het verkrijgen van een passende, HLA-gematchte donornier. Cruciaal is, zoals Van Rood in een recent artikel schreef, de vraag hoe het begrip ‘volledige HLA-match’ of ‘compatibele HLA-match’ (*fully matched*) wordt gedefinieerd (Roo04). Hij wees erop dat het allocatiebeleid in de pioniersjaren was gebaseerd op onderzoek naar de overeenkomst tussen in totaal 9 HLA-antigenen, waarbij echter al duidelijk was dat ook een gedeeltelijke match leidde tot verbeterde transplantatoeverleving. In de praktijk is echter gebleken dat een al te strikt beleid, gebaseerd op zo nauwkeurig en volledig mogelijke wefselftypering (hoewel dit in theorie leidt tot de beste resultaten) voor een aanzienlijke groep patiënten contraproductief is omdat zij door hun afwijkende of zeldzame HLA-type vrijwel van transplantatie worden uitgesloten. Hierdoor kwam het beleid op gespannen voet te staan met de morele ‘eis’ van een rechtvaardige verdeling. Dit heeft geleid tot een bijstelling van het toewijzingsbeleid, waarbij nieren worden gealloceerd op basis van een compatibele HLA-A+B+DR match, of ook alleen een HLA-B+DR match, zoals vandaag de dag gebruikelijk.

Recent staat ook deze definitie van ‘HLA-matched’ onder druk, aangezien met dit beleid sommige groepen patiënten met een niet-caucasische etnische oorsprong achtergesteld kunnen worden (Rob04). Dit heeft geleid tot voorstellen om het toewijzingsbeleid te baseren op matches uitsluitend of primair voor het DR-locus, zoals recent bepleit door Doxiadis (Dox04b). Weer anderen pleiten met enige regelmaat voor het volledig loslaten van de HLA-overeenkomst als toewijzingscriterium. Afgezien van de mogelijke gevolgen daarvan in termen van de incidentie van afstoting, verminderde transplantatoeverleving en bijwerkingen

---

van immunosuppressie, moet dan bedacht worden dat een op zich objectief en werkzaam criterium voor toewijzing uit handen wordt gegeven. Een alternatief, niet-medisch criterium dat tot een rechtvaardige verdeling van schaarse donororganen kan leiden, laat zich niet eenvoudig formuleren.

---

## Conclusies en aanbevelingen

---

Op grond van de voorgaande analyse van de invloed en de effecten van HLA-matching bij niertransplantatie met postmortale donoren, formuleert de commissie de volgende conclusies en aanbevelingen:

- a Een positief effect van HLA-matching op de uitkomsten van niertransplantatie (geringere mate van afstoting, betere transplantatoverleving) komt in retrospectieve analyses nog steeds tot uiting, ondanks de introductie van nieuwe en krachtiger immunosuppressieve medicatie.
  - b Het realiseren van een transplantatie met een optimale HLA-match tussen ontvanger en donor (6 antigeen match of 0 HLA-A+B+DR mismatch), geeft een aanzienlijk overlevingsvoordeel voor de patiënt. Dit moet bevorderd worden door op nationale of internationale schaal prioriteit te (blijven) geven aan uitwisseling van deze organen.
  - c Bij de thans in de praktijk gebruikelijke duur van de koude ischemie (de periode dat de donornier gekoeld buiten het lichaam verblijft) heeft deze ischemie geen merkbaar schadelijke uitwerking op het donororgaan. Dit impliceert dat het voordeel van HLA-matching en uitwisseling behouden blijft ondanks het eventueel over langere afstand en gedurende langere tijd vervoeren van donororganen, in vergelijking tot organen die lokaal worden geïmplanteerd.
  - d Het ‘Acceptable Mismatch’ Programma van Eurotransplant heeft tot gevolg gehad dat de wachttijd voor hooggeïmmuniseerde patiënten en patiënten met
-

zeldzame HLA-fenotypen sterk kon worden gereduceerd, onder verbetering van de resultaten van deze transplantaties.

- e Niertransplantaties met een slechte HLA-overeenkomst (5 of 6 mismatches) moeten steeds worden vermeden, vanwege de zeer matige uitkomsten van deze transplantaties en het hoge risico van sensibilisering van de ontvanger.
- f Uit de (beperkt beschikbare) economische analyses van de invloed van HLA-matching op de kosten van niertransplantatie komt naar voren dat met het huidige matching- en uitwisselingsbeleid aanzienlijke kosten worden bespaard.
- g Vereenvoudiging van de huidige matchvereisten voor alle niet-HLA identieke patiënten is mogelijk en leidt tot kortere wachttijden, meer gelijke kansen en goede uitkomsten voor alle patiënten in deze heterogene groep. Uitgangspunt zou dan moeten zijn: streven naar ten minste volledige HLA-DR compatibiliteit (0 HLA-DR mismatch), met HLA-A, en -B compatibiliteit als mogelijk aanvullend selectie criterium. Dit kan leiden tot minder uitwisseling, kortere reistijden en een kortere koude-ischemieduur voor deze donororganen, alsmede een betere 'orgaanbalans' tussen in de uitwisseling deelnemende landen.
- h Een allocatiebeleid gebaseerd op HLA-matching voldoet aan de voorwaarde dat toewijzing primair dient te geschieden op basis van 'objectieve medische criteria', zoals de Wet op de orgaandonatie vereist.

---

# Literatuur

---

- 
- Abe97 Abe M, Kawai T, Futatsuyama K, e.a. Postoperative production of anti-donor antibody and chronic rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1616-9.
- Asw93 Aswad S, Mann SL, Khetan U, e.a. Omit HLA matching to attain shorter cold ischemic time? *Transplant Proc* 1993; 25: 3053-55.
- Bak05 Bakker NA, Van Imhoff GW, Verschuuren EA, e.a. HLA antigens and post renal transplant lymphoproliferative disease: HLA-B matching is critical. *Transplantation* 2005; 80: 595-9.
- Bou90 Bouwes Bavinck JN, Kootte AMM, Van der Woude FJ, e.a. HLA-A11 associated resistance to skin cancer in renal transplant recipients. *N Eng J Med* 1990; 323: 1350.
- Bou94 Bouwes Bavinck JN, Claas FH. The role of HLA molecules in the development of skin cancer. *Hum Immunol* 1994; 41: 173-9.
- Bre02 Bresnahan BA, Johnson CP, McIntosh MJ, e.a. A comparison between recipients receiving matched kidney and those receiving mismatched kidney from the same cadaver donor. *Am J Transplantation* 2002; 2: 366-72.
- Bue05 Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (S): S254-64.
- Cai02 Cai J, Gjertson DW, Terasaki P. Maintenance immunosuppressive treatment and graft half-life. *Clin Transpl* 2002; 359-66.
- Cec98 Cecka M. Clinical outcome of renal transplantation. Factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin North Am* 1998; 1: 133-48.
- Cec00 Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry – 2000. In: Cecka JM, Terasaki PI, red. *Clinical Transplants 2000*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratories, 2000: 1-18.
-

- Cec02 Cecka JM, Takemoto SK, Gjertson DW. Putting one objection to HLA matching on ice. Editorial. *Am J Transplantation* 2002; 2: 295-6.
- Cic05 Ciciarelli J, Aswad S, Mendez R. Significant HLA matching effect in a large urban transplant center composed primarily of minorities. *Transplant Proc* 2005; 37: 658-60.
- Cla89a Claas FHJ, Gijbels Y, Van der Velden-de Munck JJ, e.a. A selection of cross-match negative HLA-A and/or B mismatched donors for highly sensitized patients. *Transplant Proc* 1989; 21: 665.
- Cla89b Claas FHJ, De Waal LP, Beelen J, e.a. Transplantation of highly sensitized patients on the basis of acceptable HLA-A and -B mismatches. *Clin Transplants* 1989: 185-190.
- Cla99 Claas FH, De Meester J, Witvliet MD, e.a. Acceptable HLA mismatches for highly immunized patients. *Rev Immunogenet* 1999; 1: 351-8.
- Cla02 Claas FHJ. Predictive parameters for in vivo alloreactivity. *Transpl Immunol* 2002; 10: 137-42.
- Cla03 Claas FHJ, Roelen DL, Oudshoorn M, e.a. Future HLA Matching Strategies in Clinical Transplantation. In: Sundmacher R (red.) *Adequate HLA Matching in Keratoplasty*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2003, vol 36: 62-73.
- Cla04 Claas FHJ, Witvliet MD, Duquesnoy RJ, e.a. The Acceptable Mismatch program as a fast tool to transplant highly sensitized patients awaiting a cadaver kidney: short waiting time and excellent graft outcome. *Transplantation* 2004; 78: 190-3.
- Cro03 Crowe DO. The effect of cross-reactive epitope group matching on allocation and sensitization. *Clin Transplantation* 2003; 17: 13-6.
- Dan04 Dankers, M. Differential immunogenicity of HLA Mismatches. Relevance for new matching strategies. Proefschrift RUL 2004.
- Dau54 Dausset J. Leuco-agglutinins IV. Leuco-agglutinins and blood transfusion. *Vox Sang* 1954; 4: 190-8.
- Dav94 Davenport A, Younie ME, Parsons JE, e.a. Development of cytotoxic antibodies following renal transplantation is associated with reduced graft survival due to chronic vascular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1315-9.
- Dor02 van Dorp, M. Soort zoekt soort: matchen verlengt de wachtlijst voor niertransplantaties. *Medisch Contact* 2002; 57: 52-4.
- Dox96 Doxiadis IIN, Smits JMA, Schreuder GMTh, e.a. Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: the taboo concept. *Lancet* 1996; 348: 850-3.
- Dox04a Doxiadis IIN, Smits JMA, Persijn GG, e.a. It takes six to boogie: Allocating cadaveric kidneys in Eurotransplant. *Transplantation* 2004; 77: 615-7.
- Dox04b Doxiadis IIN, de Fijter JW, Mallat MJK, e.a. Simpler and equitable allocation of cadaver kidneys primarily based on full HLA-DR compatibility. *Hum Immunol* 2004; 65: 13-9.
- Duq01 Duquesnoy RJ. HLAMatchmaker: a molecularly based donor selection algorithm for highly alloimmunized patients. *Transplant Proc* 2001; 33: 493-7.
- Duq02 Duquesnoy RJ. HLAMatchmaker : a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I Description of the algorithm. *Hum Immunol* 2002; 63: 339-52.
- Fij01 De Fijter JW, Mallat MJ, Doxiadis IIN, e.a. Increased immunogenicity and cause of graft loss of old donor kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1538-46.
-

- Gib43 Gibson T, Medawar PB. The fate of skin homografts in man. *J Anat* 1943; 77: 299-310.
- Gie04 Giessing M, Conrad S, Schonberger B, e.a. Kidney donors and kidney transplants in the elderly. *Urologe A* 2004; 43: 947-54.
- Gje89 Gjertson DW. Short- and long-term effects of HLA-matching. In: Terasaki PI red. *Clinical transplants* 1989. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 1989: 353-60.
- Gje91 Gjertson DW, Terasaki PI, Takemoto S, e.a. National allocation of cadaveric kidneys by HLA matching: projected effect on outcome and cost. *N Engl J Med* 1991; 324: 1032-6.
- Gje02 Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney re-graft outcomes. *Clin Transpl* 2002: 335-49.
- Gil02 Gillich MS, Heimbach D, Schoenich G, e.a. Comparison of blood group versus HLA-dependent transplantation and its influence on survival of the donor kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 884-5.
- Gon00 Gonin JM. Maintenance immunosuppression: new agents and persistent dilemmas. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 95-116.
- Gor36 Gorer PA. The detection of antigenic differences in mouse erythrocytes by employment of immune sera. *Brit J Exp Path* 1936; 17: 42-50.
- Gor88 Gore SM, Bradley BA. *Renal transplantation: sense and sensitization*. Dordrecht: Kluwer, 1988.
- Har00 Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, e.a. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-12.
- Hel94 Held PJ, Kahan BD, Hunsicker LG. The impact of HLA mismatches on the survival of first cadaver kidney transplants. *N Engl J Med* 1994; 331: 765-7.
- Hol00 Hollenbeak CS, Woodward RS, Cohen DS, e.a. The economic benefit of allocation of kidneys based on cross-reactive group matching. *Transplantation* 2000; 70: 537-40.
- H0085 Van Hooff JHP, Van Leeuwen A, Paul L, e.a. The influence of matching broadly reacting antigens on long-term kidney graft survival. *Transplant Proc* 1985; 17: 2205-6.
- Joh00 Johnson RJ, Belger MA, Briggs JD, e.a. UK Transplant Kidney and Pancreas Advisory Group: Renal transplantation in the UK and Republic of Ireland. *Clin Transpl* 2000: 105-13.
- Jor03a Jordan S, Cunningham-Rundles C, McEwan R. Utility of intravenous immune globulin in kidney transplantation: efficacy, safety, and cost implications. *Am J Transplant* 2003; 3: 653.
- Jor03b Jordan S, Vo A, Bunnapradist S, e.a. Intravenous Immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation* 2003; 76: 631.
- Jua98 Juarez F, Barrios Y, Cano L, e.a. Cyclosporine: Has it made a difference between using HLA or not? A comparative study between patients with and without HLA matching. *Transplant Proc* 1998; 30: 1744-45.
- Kle00 Klein J, Sato A. The HLA system. *N Engl J Med* 2000; 343: 702-9 (Part I) en 343; 782-6 (Part 2).
- Koe02 Koene RAP. Should the allocation of cadaveric kidneys for transplantation be based on HLA-matching? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 717-8.
- Lan01 Landsteiner K. Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. *Wien. Klin. Wschr.* 1901; 14: 1132.
-

- Lan31 Landsteiner K. Nobel Prize Laureate in Medicine. *Science* 1930; 73: 559-604.
- Laz05 LazdaVA, Mozes MF. An evaluation of HLA cross-reactive group matching on graft survival in deceased kidney donor recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 661-3.
- Lei99 Leivestad T, Reisaeter AV, Brekke IB, e.a. The role of HLA matching in renal transplantation: experience from one center. *Rev Immunogenet* 1999; 1: 343-50.
- Lut03 Lutz J, Heemann U. Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2003; 13: 105-9.
- Mac05 Maccarone D, Cervelli C, Parzanese I, e.a. Anti-HLA antibodies in kidney transplanted patients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2459-60.
- Man01 Mange KC, Cherikh WS, Maghirang J, e.a. A comparison of the survival of shipped and locally transplanted cadaveric renal allografts. *N Engl J Med* 2001; 345: 1237-42.
- McK98 McKenna RM, Lee KR, Gough JC, e.a. Matching for private or public HLA epitopes reduces acute rejection episodes and improves two-year renal allograft function. *Transplantation* 1998; 66: 38.
- Med44 Medawar PB. Behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits (report to the War Wounds Committee of the medical Research Council). *J Anat* 1946; 78: 176-99.
- Med46 Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin II. Relationship between antigens of blood and skin. *Br J Exp Pathol* 1946; 27: 15-24.
- Mee98 De Meester J, Persijn GG, Wujciak T, e.a. The new Eurotransplant Kidney Allocation System: report one year after implementation. *Transplantation* 1998; 66: 1154-9.
- Mee00 De Meester J, Persijn GG, Claas FHH, e.a. In the queue for a cadaver donor kidney transplant: New rules and concepts in the Eurotransplant International Foundation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 333-8.
- Mei01 Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Leichtman AB, e.a. Interaction of mycophenolate mofetil and HLA matching on renal allograft survival. *Transplantation* 2001; 71: 398-401.
- Mic79 Mickey MR, Opelz G, Terasaki PI. Prospective estimates of probability of success of kidney transplants: A basis for recipient selection. *Transplant Proc* 1979; 11: 1914-15.
- Mic89 Mickey MR, Cook DJ, Terasaki PI. Recipient pool sizes for prioritized HLA matching. *Transplantation* 1989; 47: 401-3.
- Mor99 Morris PJ, Johnson RJ, Fuggle SV, e.a. Analysis of factors that affect outcome of primary cadaveric renal transplantation in the UK. *Lancet* 1999; 354: 1147-52.
- Mor06 Moreso F, Ibernón M, Goma M, e.a. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am J Transplant* 2006 (in press).
- Mur18 Murphy JB, Taylor HD. The lymphocyte in natural and induced resistance to transplant cancer. III The effect of X-rays on artificially induced immunity. *J Exp Med* 1918; 28: 1.
- Myt90 Mytilineos J, Scherer S, Opelz G. Comparison of RFLP-DR beta and serological HLA-DR typing in 1500 individuals. *Transplantation* 1990; 50: 870-3.
- Nae06 Naesens M, Kuypers DRJ. Clinical determinants of subclinical acute rejection at 3 months after transplantation. *Eurotransplant Newsletter*, maart 2006, nr. 205.
- Naj95 Najarian JS, Matas AJ. Organs should be shared on the basis of HLA matching – CON. *Transplant Proc* 1995; 27: 100-01.
-

- Nan03 Nankivell B, Richard J, Borrows R, e.a. The natural history of chronic allograft nephropathy. *New Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
- Odo05 O'Donovan. Shedding light on immunosuppression-induced cancer. *Science* 2005; 309: 1871-4.
- Oni02 Oniscu GC, Plant W, Pocock P, e.a. Does a kidney-sharing alliance have to sacrifice cold schema time for better HLA matching? *Transplantation* 2002; 73: 1647-52.
- Ope87 Opelz G. Effect of HLA matching in 10.000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 1987; 19: 641-6.
- Ope88 Opelz G. The benefit of exchanging donor kidneys among transplant centres. *N Engl J Med* 1988; 318: 1289-92.
- Ope91a Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, e.a. Survival of DNA-DR typed and matched cadaver kidney transplants. *Lancet* 1991; 338: 361-3.
- Ope91b Opelz G, Schwarz V, Engelmann A, e.a. Long-term impact of HLA-matching on kidney graft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplant Proc* 1991; 23: 373-5.
- Ope93 Opelz G, Henderson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet* 1993; 342: 1514-16.
- Ope95 Opelz G, Wujciak T. Cadaveric kidneys should be allocated according to the HLA match. *Transplant Proc* 1995; 27: 93.
- Ope98 Opelz G. HLA compatibility and kidney grafts from unrelated live donors. *Transplant Proc* 1998; 30: 704-5.
- Ope99a Opelz G, Wujciak T, Dohler B, e.a. HLA compatibility and organ transplant survival. Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999; 1: 334-42.
- Ope99b Opelz G, Wujciak T. Is HLA matching worth the effort? *Transplant Proc* 1999; 31: 717-20.
- Ope01 Opelz G. New immunosuppressants and HLA matching. *Transplant Proc* 2001; 33: 467-8.
- Ope03 Opelz G. HLA matching - does it still matter? Abstract voor World Congress of Nephrology, Berlijn 2003.
- Ope05 Opelz G. Better allocation: is HLA-matching still operative? Controversies in renal transplantation: abstract for 12th congress of the European Society of Organ Transplantation. October 2005, Geneva.
- Pas02 Pascual M, Theruvath T, Kawai T, e.a. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346: 580-90.
- Pau99 Paul LC. Perspectives in renal medicine. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-93.
- Pay58 Payne R, Rolfs MR. Fetomaternal leukocyte incompatibility. *J Clin Invest* 1958; 37: 1756-63.
- Pay61 Payne R, Hackel E. Inheritance of human leukocyte antigens. *Aqmer J Hum Genet* 1961; 13: 306019.
- Per77 Persijn GG, van Hooff JP, Kalff MW, e.a. Effect of blood transfusions and HLA-matching on renal transplantations in the Netherlands. *Transplant Proc* 1977; 9: 503-5.
- Per78 Persijn GG, Van Leeuwen A, Hoogbeem J, e.a. Matching for HLA antigens of A, B and DR loci in renal transplantation by Eurotransplant. *Lancet* 1978; 1: 1278-81.
- Per85 Persijn GG. HLA-matching and blood transfusion(s) in renal transplantation. Proefschrift RU Leiden, 1985.
-

- Per01 Persijn, GG, Smits JMA, Frei U. Three-year experience with the New Eurotransplant Kidney Allocation System. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 144-6.
- Per02 Persijn GG. Organ allocation: balancing utility and justice. Commentaar bij artikel GC Oniscu. *Transplantation* 2002; 73: 1536-7.
- Rob04 Roberts JP, Wolfe RA, Bragg-Gresham JL, e.a. Effect of changing the priority for HLA matching on the rates and outcomes of kidney transplantation in minority groups. *N Engl J Med* 2004; 350: 545-51.
- Roo58 Van Rood JJ, Eernisse JG, Van Leeuwen A. Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. *Nature* 1958; 181: 1735-6.
- Roo59 Van Rood JJ, Van Leeuwen A, Eernisse JG. Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. *Vox Sang* 1959; 4: 227-44.
- Roo67 Van Rood JJ. A proposal for international cooperation in organ transplantation: Eurotransplant. In: Curtoni ES, Mattiuz PL, Tosi RM, red. *Histocompatibility testing 1967*. Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1967: 451-3.
- Roo04 Van Rood JJ. Weighing optimal graft survival through HLA matching against the equitable distribution of kidney allografts. Perspective. *N Engl J Med* 2004; 350: 535-6.
- Say99 Sayegh MH. Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection. *Kidney Int* 1999; 56: 1967-79.
- Sch99a Schnitzler MA, Hollenbeak CS, Cohen DS, e.a. The economic implicatieons of HLA matching in cadaveric renal transplatation. *N Engl J Med* 1999; 341: 1440-6.
- Sch99b Schroeder TJ, Moore LW, Gaber LW, e.a. The US multicenter double-blind, randomized, phase III trial of thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes following renal transplantation: rationale for study design. *Transplant Proc* 1999; 31: S1-S6.
- Sha19 Shawan HK. The principle of blood grouping applied to skin grafting. *Am J Med Sci* 1919; 157: 503.
- Smi96 Smits JMA, De Meester J, Persijn GG, e.a. Long-term results of solid organ transplantation. Report from the Eurotransplant International Foundation. In: Cecka M, Terasaki PI, red. *Clinical Transplants*. Los Angeles, California: UCLA Tissue Typing Laboratories, 1996: 109-27.
- Smi01 Smits JMA. Modeling strategies and their clinical relevance in the analysis of organ transplant data. Proefschrift RUL 2001.
- Smi02 Smits JMA, Persijn GG, van Houwelingen HC, e.a. Evaluation of the Eurotransplant Senior Program. The results of the first year. *A J Transplantation*, 2002; 2: 664-70.
- Sne48 Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J Genetics* 1948; 49: 87.
- Sto00 Stobbe I, van der Meer-Prins PMW, de Lange P, e.a. Cross reactive group matching does not lead to a better allocation and survival of donor kidneys. *Transplantation* 2000; 70: 157-61.
- Sud02 Sudhindran S, Taylor A. Shipped and locally transplanted renal allografts. Ingezonden brief. *N Engl J Med* 2002; 346: 708-9.
- Su04 Su X, Zenios SA, Chakkerla H, e.a. Diminishing significance of HLA matching in kidney transplantation. *Am J Transplantation* 2004; 4: 1501-8.
-

- Tak94 Takemoto S, Terasaki PI, Gjertson DW, e.a. Equitable allocation of HLA-compatible kidneys for local pools and for minorities. *N Engl J Med* 1994; 331: 760.
- Tak97 Takemoto S, Thacker LR. CREG matching for first kidney transplants performed by SEOPF centers between October 1987 and September 1995: an analysis of outcome and prospective benefit. *Transplant Proc* 1997; 29: 1435.
- Tak00 Takemoto SK, Terasaki PI, Gjertson DW, e.a. Twelve years' experience with national sharing of HLA-matched cadaveric kidneys for transplantaion. *N Engl J Med* 2000; 343: 1078-84.
- Tak01a Takemoto SK, Tolleris C, Klohe E, e.a. Two-year analysis of the UNOS CREG allocation variance. *Hum Immunol, Abstracts for the 27th Annual ASHI Meeting* 2001.
- Tak01b Takemoto SK. Should we match kidney transplants? Editorial. *ASHI Quarterly* 2001.
- Tay99 Taylor CJ, Dyer PA. Maximizing the benefits of HLA matching for renal transplantation: alleles, specificities, CREGS, epitopes, or residues? *Transplantation* 1999; 68: 1093-4.
- Ter95 Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, e.a. High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 1995; 333: 333-6.
- Ter03 Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 665.
- Ter04 Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438.
- Tho90 Thorogood J, Persijn GG, Schreuder GM, e.a. The effect of HLA matching on kidney graft survival in separate post transplantation intervals. *Transplantation* 1990; 50: 146-9.
- Tho92 Thorogood J. Statistical modeling of renal allograft survival and associated prognostic factors. Proefschrift RU Leiden, 1992.
- Tho03 Thompson JS, Thacker LR, Krishan G. Human leukocyte antigens DR and AB and kidney retransplantation. *Transplantation* 2003; 75: 718-23.
- TK02 Tweede Kamer. Evaluatie orgaandonatie. Verslag van een algemeen overleg, vastgesteld 15 maart 2002. 28140, nr. 4, bladzijde 3.
- Tyd03 Tydén G, Kumlien G, Fehrman I, e.a. Successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 3: 1017.
- Tyd05 Tydén G, Kumlien G, Genberg H, e.a. ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen-specific immuno-adsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5: 145.
- UNO95 United Network for Organ Sharing (UNOS). Histocompatibility Committee: The national kidney distribution system: striving for equitable use of a scarce resource – a white paper by the UNOS Histocompatibility Committee. *UNOS Update*. 1995; 11: 31-2.
- Ver99 Vereerstraten P, Abramowicz, Andrien M, e.a. Allocation of cadaver kidneys according to HLA-DR matching alone would result in optimal graft outcome in most recipients. *Transplant Proc* 1999; 31: 739-41.
- Wol95 Wolf JS, Collander CO, Terasaki PI, e.a. How should cadaver donor kidneys be allocated in the United States? In: Cecka JM, Terasaki PI (red.) *Clinical Transplants* 1995. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory 1996: 351.
-

- Wol99 Wolfe AR, Port K. Comparison of mortality in all ;patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med 1999; 341: 1725-30.
- Wuj93 Wujciak T, Opelz G. Computer analysis of cadaver kidney allocation procedures. Transplantation 1993; 55: 516-21.
- Wuj99 Wujciak T, Opelz G. Evaluation of HLA matching for CREG antigens in Europe. Transplantation 1999; 68: 1097-99.
- Zan96 Zantvoort FA, D'Amaro J, Persijn GG, e.a. The impact of HLA-A matching on long-term survival of renal allografts. Transplantation 1996; 61: 841-4.

---

A De adviesaanvraag

---

B De commissie

---

## Bijlagen



---

## De adviesaanvraag

---

Brief kenmerk IBE/E-2265501 van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de voorzitter van de Gezondheidsraad.

Geachte heer Knottnerus,

Op 26 februari jongstleden heeft in het bijzonder naar aanleiding van het rapport van Zon/Mw over de evaluatie van de wao, een Algemeen Overleg over orgaandonatie plaatsgehad met de vaste Commissie voor VWS van de Tweede Kamer.

Daarbij werd vanuit de Commissie naar aanleiding van uit het veld ontvangen signalen naar voren gebracht dat het in de Wet op de orgaandonatie (WOD, Stb. 1996,370) ten aanzien van de toewijzing opgenomen criterium inzake de bloed- en weefselovereenkomst er in de praktijk toe zou leiden dat het transport van een orgaan naar de ontvangende patiënt soms nogal lang, en mogelijk langer dan nodig, zou duren. Mogelijk zou zulk transport dan zelfs de kwaliteit van het orgaan in ongunstige zin beïnvloeden.

Artikel 18, derde lid, van de WaD bepaalt thans dat bij de aanwijzing met geen andere factoren rekening gehouden dan met de bloed- en weefselovereenkomst van donor en ontvanger van het orgaan, de medische urgentie van de ontvanger en andere, met de toestand van het orgaan samenhangende, omstandigheden dan wel, indien deze factoren geen uitsluitel geven, met de wachttijd van de ontvanger. Het huidige toewijzingsstelsel gaat met andere woorden uit van de tot dusverre gehanteerde veronderstelling dat voor optimale transplantatieresultaten een zo goed mogelijke overeenkomst qua weefseltypering van overwegend belang is, omdat dan de kans op afstoting zo gering mogelijk is. Indien de veronderstelling juist zou zijn dat het aspect van de weefselovereenkomst met

---

de introductie van de thans op de markt zijnde of komende afstotingsremmers minder van belang is, zou bij de toewijzing van bepaalde organen de weefselovereenkomst mogelijk van minder belang hoeven te zijn, uiteraard slechts voorzover de veronderstelde positieve effecten van het gebruik van die afstotingsremmers uiteindelijk groter zijn dan de eventuele negatieve effecten ervan. Een eventuele wijziging van toewijzingscriteria heeft uiteraard gevolgen voor de uitstroom (volgorde) van patiënten op wachtlijsten.

Ik neem aan dat in het advies zoals de Gezondheidsraad dat thans voorbereidt in vervolg op mijn verzoek van 7 oktober 1999 (brief CSZ/ME-633130) om advies inzake nieuwe ontwikkelingen op het gebied van orgaantransplantatie, het aspect bloed- en weefselovereenkomst al wel in zekere zin, zij het wellicht wat impliciet, aan de orde zal komen.

Graag zou ik zien dat de raad in bedoeld advies zo mogelijk ook heel expliciet ingaat op het vanuit de vaste Commissie aan de orde gestelde punt van de duur van het transport in relatie tot het aspect bloed- en weefselovereenkomst, en daarbij eventueel aangeeft in welke zin de criteria voor toewijzing van artikel 18, tweede lid, van de wao naar de mening van de raad aanpassing zouden behoeven.

Aanpassingen zouden vervolgens kunnen worden meegenomen in het wetsvoorstel ter wijziging van de wao, zoals dat thans wordt voorbereid in vervolg op de overige uitkomsten van het Algemeen Overleg.

Met het oog op de werkzaamheden in verband met de wetwijziging zou ik overigens het advies van de raad inzake nieuwe ontwikkelingen op het gebied van orgaantransplantatie graag uiterlijk de komende herfst ontvangen.

Hoogachtend,  
de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
w.g.  
dr E Borst-Eilers

---

## De commissie

- 
- prof. dr G Kootstra, *voorzitter*  
emeritus hoogleraar heelkunde; Maastricht
  - prof. mr dr H Akveld  
hoogleraar rechtsgeleerdheid; Erasmus Universiteit Rotterdam
  - PJ Batavier  
Transplantatiecoördinator; Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. dr ID de Beaufort  
hoogleraar medische ethiek; Erasmus Universiteit Rotterdam
  - MEG van Gorp  
coördinator nierdonatie bij leven; Leids Universitair Medisch Centrum
  - dr R Hené  
nefroloog; Universitair Medisch Centrum Utrecht
  - prof. dr RAP Koene  
emeritus hoogleraar nefrologie; Nijmegen
  - dr GJ Olthof  
beleidsmedewerker Ministerie VWS
  - dr GG Persijn  
voormalig medisch directeur Eurotransplant Foundation, Leiden
  - prof. dr MJH Slooff  
hoogleraar hepatobiliaire chirurgie en levertransplantatie; Universitair Medisch Centrum Groningen
-

- prof. dr JM Wilmink  
emeritus hoogleraar nefrologie; Amsterdam
- prof. dr J IJzermans  
hoogleraar transplantatiechirurgie; Erasmus medisch Centrum Rotterdam
- drs MA Bos, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

De secretaris van de commissie heeft – op basis van literatuuronderzoek en voorstudies – een concept-advies opgesteld. Dit is besproken door een kleine werkgroep samengesteld uit leden van de commissie. Toetsing van het advies heeft plaatsgehad in de Beraadsgroep Geneeskunde van de Gezondheidsraad.

Voor dit advies zijn ook de volgende externe deskundigen geraadpleegd:

- prof. dr JJ Van Rood  
emeritus hoogleraar immunologie; Leiden
- prof. dr FHJ Claas  
hoogleraar immunologie; Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr IIN Doxiadis  
hoogleraar immunogenetica; Leids Universitair Medisch Centrum
- prof. dr G Opelz  
hoogleraar transplantatie-immunologie  
Universiteit Heidelberg, Duitsland

#### De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats

---

van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

