

Rapport

Innovatieve DBC beoordeling 'ABO incompatibele niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie'

Op 10 februari 2010 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Stichting DBC Onderhoud en Nederlandse Zorgautoriteit.

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volnummer</i>	29116049
<i>Auteur</i>	Projectgroep DBC's
<i>Doorkiesnummer</i>	(020) 797 80 08
<i>Bestellingen</i>	Extra exemplaren kunt u bestellen via www.cvz.nl of telefonisch onder nummer (020) 797 88 88.

Inhoud:

Pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	1.a. Aanleiding
1	1.b. Beoordelingsprocedures CVZ
2	1.c. Leeswijzer
3	2. Relevante wet- en regelgeving
5	3. ABO incompatibele niertransplantaties met behulp van immunoadsorptie
5	3.a. Medische achtergrond
10	3.b. Duidelijk Pakket
12	3.b.1. Effectiviteit en complicaties
15	3.b.2. Standpunten en richtlijnen
15	3.b.3. Lopende klinische studies
16	3.b.4. Conclusie
18	4. Verantwoord Pakket
18	4.a. Noodzakelijkheid
18	4.b. Effectiviteit
18	4.c. Kosteneffectiviteit
20	4.d. Uitvoerbaarheid
21	4.e. Reacties raadpleging externe deskundigen
22	5. Voorlopige conclusie CVZ
22	5.a. Risicoverevening
23	5.b. Reacties bestuurlijke raadpleging
25	6. Eendoordeel CVZ

Bijlage(n)

1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies
2. Doorzochte databases en websites van organisaties
3. Literatuursearches
4. Kenmerken en resultaten van vergelijkende studies: immunoadsorptie
5. Kenmerken en resultaten van niet-vergelijkende studies: immunoadsorptie
6. Kenmerken en resultaten van vergelijkende studies: andere technieken
7. Overzicht gepubliceerde standpunten
8. Overzicht richtlijnen
9. Kostenconsequentieraming

Samenvatting

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van bloedgroep ABO incompatibele (ABOi) niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie. In dit rapport is de interventie getoetst aan de vier pakketcriteria, te weten effectiviteit, noodzakelijkheid, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid.

ABO-incompatibiliteit

Dialysepatiënten hebben een verminderde levensverwachting en een verminderde kwaliteit van leven ten opzichte van patiënten die getransplanteerd zijn. Vanwege de toenemende schaarste aan postmortale donororganen worden in de meerderheid van de transplantaties nieren van levende donoren gebruikt. Waren aanvankelijk alleen verwante donoren geschikt, met de verbetering van immunosuppressieve mogelijkheden zijn ook transplantaties met nieren van niet-verwante donoren mogelijk geworden. Vanwege bloedgroep ABO incompatibiliteit en geïmmuniseerd zijn van de ontvanger, is donatie door op zich wel beschikbare donoren niet altijd mogelijk. Het cross-over programma biedt hier deels een oplossing voor.

Immunoabsorptie

Toch zijn er nog patiënten waarvoor op zich een donor beschikbaar is, maar bij wie bloedgroep ABO-incompatibiliteit bestaat. Dit zijn met name ontvangers met bloedgroep O, die zowel anti-A als anti-B antilichamen hebben. Door het pre-operatief wegvangen van deze specifieke antilichamen met behulp van immunoabsorptie kan humorale afstoting worden voorkomen. Dit betekent voor een kleine groep patiënten een nieuwe mogelijkheid om een transplantatie met een nier van een levende donor te ondergaan.

Effectiviteit

Het principe van ABOi niertransplantaties (namelijk depletie van antilichamen en immuunsuppressie) wordt al geruime tijd toegepast. De precieze manier waarop verschilt. Het betreft een kleine patiëntengroep (hoogstens enkele tientallen per jaar in Nederland) voor wie geen alternatief bestaat voor zover het levende donornier transplantatie betreft, maar die dialyse moeten continueren en op de wachtlijst moeten staan voor een postmortale nier. De situatie van de patiënt, het hebben van een specifieke ABOi donor en het feit dat het cross-over programma niet tot een compatibele nier heeft geleid, maakt randomisatie niet mogelijk. Uit retrospectieve studies blijkt dat er in de eerste periode na ABOi transplantatie meer acute rejections optreden dan na ABOc transplantatie. Dit is voor de hand liggend en acceptabel aangezien de ABOi patiënten een hoog-risicogroep zijn (net zoals we dat hebben geaccepteerd voor niet verwante donoren). De hogere kans op acute afstoting leidt echter niet tot lagere transplantatoeverleving. Late rejections doen zich niet in grotere aantallen voor.

Omdat de kans op rejectie alleen verhoogd is in de eerste maanden, zijn lange termijns gegevens niet nodig. Deze zijn immers beschikbaar voor ABOc transplantaties. Het CVZ concludeert dan ook dat ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie zorg is conform stand van de wetenschap en praktijk.

Ziektebelasting

De ernst van eind-stadium nierfalen rechtvaardigt een beroep op collectief gefinancierde zorg.

Noodzakelijkheid te verzekeren zorg

Daarnaast zijn de kosten te hoog om voor eigen rekening te komen. Het CVZ is van mening dat ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie bij patiënten met nierfalen een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

Kosten-effectiviteit

Er zijn geen kosten-effectiviteits studies beschikbaar. Derhalve kan geen definitieve conclusie worden getrokken over de kosteneffectiviteit van ABOi transplantaties met behulp van immunoabsorptie. Echter, door de hoge kosten van dialyse leidt een succesvolle ABOi transplantatie reeds binnen enkele jaren tot een kostenbesparing. Daarnaast is algemeen bekend dat dialyse een zware belasting is voor de kwaliteit van leven. Het is daarom wel zeer waarschijnlijk dat de behandeling kosteneffectief is.

Uitvoerbaarheid

Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 35 patiënten schat het CVZ dat er in het eerste jaar meer-kosten zijn van maximaal € 1.2 miljoen. Vanaf het 2e jaar zijn er jaarlijkse besparingen. Het is in de lijn der verwachting dat op termijn alle centra met een vergunning voor niertransplantaties de techniek zullen toepassen.

Niet expliciet uitsluiten

Ondanks het ontbreken van gegevens over de kosten-effectiviteit van de behandeling ziet het CVZ op basis van de pakketprincipes, noodzakelijkheid, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid, geen redenen om aan te bevelen ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties voor patiënten met nierfalen.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Dit beoordelingsrapport beschrijft het advies van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) ten aanzien van ABO incompatibele (ABOi) niertransplantaties met behulp van immuno-adsorptie.

Rol CVZ bij innovatieve DBC

Het CVZ is in het kader van het onderhoud van de diagnose behandeling combinatie (DBC) systematiek verantwoordelijk voor het beantwoorden van de vraag of een innovatieve interventie, op te nemen in de DBC systematiek, behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Aanvragers

De innovatieaanvraag is ingediend door het Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Erasmus MC).

1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg zoals onder andere medisch-specialisten die plegen te bieden (artikel 2.4, Besluit zorgverzekering [Bzv]) is open omschreven.

Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Werkwijze beoordeling

Het CVZ beoordeelt daarom eerst of de nieuwe zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk is (hoofdstuk 3, duidelijk pakket). Indien dit niet het geval is, behoort het niet tot de te verzekeren prestaties en eindigt de beoordeling. Indien dit wel zo is, beoordeelt het CVZ voor *innovatieve* zorg ook de overige pakketprincipes: noodzakelijkheid, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid (hoofdstuk 4, verantwoord pakket). Afhankelijk van de uitkomst van de beoordeling van één of meerdere overige principes kan het CVZ de minister adviseren een zorgvorm alsnog uit te sluiten of te beperken. De beoordeling van zorgvormen bestaat uit twee fases: een inventarisatiefase en een waarderingsfase.

Inventarisatie

Tijdens de inventarisatie verzamelt het CVZ zoveel als mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens rond de principes. Op basis hiervan stelt het CVZ vast of er nog aanvullend onderzoek nodig is naar de juistheid en volledigheid van de gegevens. Na deze inventarisatie vindt een raadpleging van externe deskundigen plaats.

Raadpleging externe deskundigen

Waardering

Tijdens de waarderingsfase beziet en weegt het CVZ de gegevens in onderlinge samenhang, om te komen tot een oordeel of de zorg een plaats verdient binnen de sociale ziektekostenverzekering. Hierbij worden de inhoudelijke reacties van experts uit het veld meegenomen.

***Bestuurlijke
raadpleging veld***

Na de waarderingsfase verstuurt het CVZ het conceptrapport voor bestuurlijke afstemming naar de relevante koepels. Vervolgens verwerkt het CVZ deze reactie in de eindrapportage en formuleert het CVZ een eindconclusie.

Na het opstellen van dit rapport vindt afstemming van de beoordeling met de NZa plaats. Vervolgens gaat de beoordeling naar de Raad van Bestuur van het CVZ ter vaststelling waarna het verzonden wordt aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS).

1.c. Leeswijzer

Leeswijzer

Dit rapport is een beoordeling van ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie. Relevante wet- en regelgeving en het toetsingskader worden besproken in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 wordt de medische achtergrond en de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk (duidelijk pakket) besproken. In hoofdstuk 4 worden ook de overige principes besproken om te bepalen of sprake is van een verantwoord pakket. Hoofdstuk 5 beschrijft de waarderingsfase en de reacties van de relevante betrokken partijen. In hoofdstuk 6 formuleert het CVZ zijn eindconclusie.

2. Relevante wet- en regelgeving

Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

Geneeskundige zorg

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (zie artikel 2.4, lid 1, Bzv).

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Besluit Zorgverzekering (Bzv). Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten¹.

Redelijkerwijs aangewezen

Verder bepaalt artikel 2.1, derde lid, Bzv dat een verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen. Dit betekent dat gekeken moet worden naar de *individuele* omstandigheden (op individueel niveau). Heeft de verzekerde in het concrete geval een indicatie op grond waarvan hij redelijkerwijs op de gevraagde zorg is aangewezen? Daarbij kunnen de kosten van de gevraagde behandeling worden afgewogen tegen de waarde van de specifieke behandeling voor de verzekerde in vergelijking met andere behandelingen.

Beoordelingskader stand van de wetenschap en praktijk

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het CVZ de principes van evidence based medicine (EBM) zoals vastgelegd in het rapport 'beoordeling stand van de wetenschap en praktijk' (CVZ 2007, rapport no. 254)².

Evidence based medicine

¹ "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg " geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.

² College voor zorgverzekeringen. Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. November 2007. Publicatienummer 254. http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf

Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Naast internationale literatuur wordt er dus ook rekening gehouden met de gepubliceerde expert-opinie.

***Wegen van
beschikbare
evidence***

De EBM-methode richt zich op “het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal”. Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van “levels of evidence”), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Level of evidence

***Een zo hoog
mogelijke
bewijskracht of
beargumenteerd
afwijken***

Het CVZ volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positief standpunt over de effectiviteit van een interventie medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

3. ABO incompatibele niertransplantaties met behulp van immunoadsorptie

3.a. Medische achtergrond

Nierinsufficiëntie

De nieren zuiveren het bloed van afvalstoffen. Bij nierinsufficiëntie is er sprake van een verminderde zuiverende werking van de nieren. Er is sprake van nierfalen of nierinsufficiëntie als de nieren niet, of nauwelijks meer, werken. Van chronische nierinsufficiëntie is sprake wanneer de nieren zover achteruit zijn gegaan dat er slechts 40% of minder van de nierfunctie over is en er symptomen optreden. Er is sprake van eindstadium nierfalen als er nog maar 10% of minder van de nierfunctie over is. In deze fase is nierfunctievervangende therapie zoals dialyse of transplantatie noodzakelijk³. Patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan, hebben een verbeterde levensverwachting en betere kwaliteit van leven ten opzichte van patiënten die behandeld worden met dialyse⁴. Transplantatie van organen wordt onder andere beperkt door bloedgroep incompatibiliteit tussen donor en ontvanger. Vanwege het gebrek aan geschikte donor organen wordt gezocht naar technieken die transplantatie van organen van levende donoren ondanks bloedgroep incompatibiliteit mogelijk maken⁴.

Nierfunctie- vervangende therapie

WachtlIJst voor niertransplantaties

Op 31 december 2008 stonden er 935 patiënten in Nederland op de wachtlIJst voor een niertransplantatie. In 2008 werden in totaal 759 niertransplantaties uitgevoerd, waarvan 411 met nieren van levende donoren. De wachttijd voor een postmortale donornier is aanzienlijk. De gemiddelde wachttijd voor een postmortale donornier is op dit moment 46 maanden⁵. Aangezien de belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van chronische nierinsufficiëntie (hypertensie en diabetes) vaker voorkomen bij ouderen zorgt de vergrijzing voor een toename van de incidentie³.

Levende donoren

Een nier van een levende donor heeft voor de ontvanger belangrijke voordelen boven een nier van een overleden donor. De wachttijd is veel korter, waardoor er korter, of zelfs niet, gedialyseerd hoeft te worden. Bovendien is de kwaliteit van een nier van een levende donor meestal aanzienlijk beter dan die van een overledene. En is de nier afkomstig van een bloedverwant, dan komt daar nog eens het voordeel bij van een goede weefselovereenkomst.

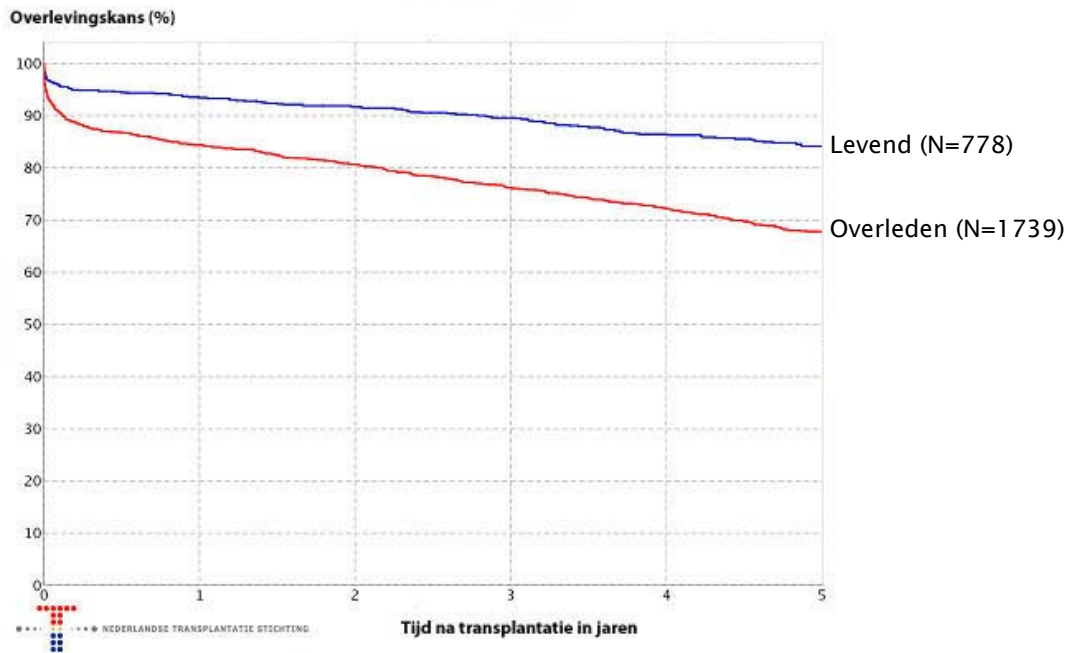
³ Berg M van den (RIVM). Wat is chronische nierinsufficiëntie en hoe werkt de niercheck? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, Geraadpleegd via <http://www.nationaalkompas.nl>> Preventie\ Thema's\ Zelftests\ Niercheck, 12 december 2007 in september 2009.

⁴ GM Danovitch. Handbook of Kidney Transplantation. Fourth edition. 2005. Lippincott Williams & Wilkins.

⁵ NTS Jaarverslag 2008. Geraadpleegd in augustus 2009 via http://www.transplantatiestichting.nl/cms/mediaobject.php?file=nts_jaarverslag_20082.pdf

Elk van deze factoren draagt bij aan het feit dat transplantatnieren van een levende donor een betere overleving hebben vergeleken met transplantatnieren van een overleden persoon (zie Figuur 1). Daarnaast is een transplantatie van een levende donor beter planbaar. Dit heeft onder andere als voordeel dat er al voor aanvang van de dialyse fase kan worden getransplanteerd (pre-emptief).

Figuur 1. Nier-transplantaatoverlevingscurve verdeeld in overleden versus levende donoren (transplantaties van 01-01-1998 tot 01-01-2003)



Bron: <http://www.transplantatiestichting.nl> (geraadpleegd in september 2009)

Prognose

De mediane overleving van patiënten die behandeld worden met dialyse varieert tussen de 3,1 en 6,4 jaar. De overleving is beter na transplantatie in vergelijking met dialyse⁶.

ABO incompatibiliteit

Voor de bloedgroepen geldt dat:

- bloedgroep O donor kan doneren aan: bloedgroep O, A of B of AB ontvanger
- bloedgroep A donor kan alleen doneren aan: bloedgroep A of AB ontvanger
- bloedgroep B donor kan alleen doneren aan: bloedgroep B of AB ontvanger
- bloedgroep AB donor kan alleen doneren aan: bloedgroep AB ontvanger

De bloedgroep O en A zijn in de Europese landen de meest voorkomende bloedgroepen. De bloedgroepen B en AB komen minder voor.

⁶ Registratie nierfunctievervanging Nederland. Statistisch Verslag van Stichting Renine over de periode 1990-2006. Geraadpleegd in september 2009 via <https://www.renine.nl>

Met name het aanbod voor ontvangers met bloedgroep O is te laag aangezien deze groep alleen nieren van een bloedgroep O donor kan ontvangen en daardoor (te) lang op de wachtlijst moet staan.

Standaard-behandeling

De standaardbehandeling van patiënten waarvoor geen ABO-compatibele levende donor beschikbaar is, is continuering van de dialyse tot een postmortale donornier beschikbaar komt.

Cross-over programma

Om de groep met incompatibele levende donoren beter te benutten is er in Nederland een cross-over niertransplantatie programma opgezet (<http://www.transplantatiestichting.nl>). Cross-over niertransplantatie wordt ook wel gepaarde donorrui genoemd of kortweg ruiltransplantatie. De donor van paar A doneert aan de ontvanger van paar B en de donor van paar B doneert aan de ontvanger van paar A. Redenen waarom een donor niet rechtstreeks kan doneren, kunnen een bloedgroepincompatibiliteit of een positieve kruisproef⁷ zijn.

Het cross-over programma kan niet alle patiënten met een incompatibele levende donor van een ruil donor voorzien. Een retrospectieve analyse van 2004 en 2005 toont aan dat in het cross-over programma 42% van de incompatibele donor/ontvanger paren uiteindelijk een match vinden⁸. Echter voor de groep ontvangers met bloedgroep O was dit slechts 19%.

ABOi niertransplantaties

Vanwege het te kort aan (geschikte) organen worden de mogelijkheden van ABOi niertransplantaties al decennia onderzocht en op experimentele basis uitgevoerd. Kernaspecten van de verschillende behandelprotocollen wereldwijd zijn 1) depletie van specifieke bloedgroep antilichamen en 2) immunosuppressie⁹:

- 1) Depletie (weghalen) van anti-A en anti-B antilichamen vindt plaats met behulp van plasmaferese of immunoabsorptiemethodes (zoals de Glycosorb kolom), waarbij de laatste specifiek is dan de eerste. Splenectomie¹⁰ wordt steeds minder toegepast, gezien de morbiditeit van de operatie en de daarna levenslange gevolgen voor het immuunsysteem;

⁷ Een positieve kruisproef betekent dat een ontvanger antistoffen aangemaakt heeft tegen de donor. Dit kan gebeuren bij ontvangers die al eerder een niertransplantatie hebben ondergaan of bij ontvangers die meerdere bloedtransfusies hebben gehad. Ook kan het voorkomen dat vrouwen door zwangerschappen antistoffen aangemaakt hebben tegen het -voor haar - vreemde HLA-systeem van het kind.

⁸ De Klerk M, Haase-Kromwijk BJ, Witvliet M, Claas FH, Weimar W. Gunstige resultaten van de eerste 2 jaar van het Nederlandse gepaarde-donorrui programma voor nierdonatie met een levende donor. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151(2): 130-133.

⁹ Beimler J, Zeier M. ABO-incompatible transplantation--a safe way to perform renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jan;22(1):25-7.

¹⁰ Verwijderen van de milt. De rationale hierachter is dat aangezien de milt een belangrijke rol speelt bij de productie van anti-A en Anti-B antilichamen, het verwijderen van dit orgaan de kans op afstotingsreacties vermindert. Aangezien splenectomie resulteert in immunodeficiëntie, waardoor de patiënt gevoelig wordt voor opportunistische infecties, wordt dit steeds minder toegepast.

- 2) Immunosuppressie vindt plaats middels monoklonaal antilichaam (bv rituximab), intraveneus immunoglobulines (IV-Ig) en conventionele farmacotherapie voor immuno-suppressie (tacrolimus, mycofenolaat mofetil, prednisolon).

**ABOi
niertransplantaties
met behulp van
immunoadsorptie**

In Nederland komen patiënten in aanmerking voor een ABOi niertransplantatie als er geen ABO compatibele levende donor direct beschikbaar is¹¹ en er geen principiële bezwaren (contra-indicaties) zijn tegen een niertransplantatie. Tevens houden de meeste centra aan dat de antistoftiter tegen de donorbloedgroep niet hoger is dan 1 : 512.

Behandelprotocol

Het protocol voor ABOi niertransplantaties wijkt alleen af van compatibele niertransplantaties door het gebruik van immunoadsorptie sessies, en het toedienen van rituximab en immuunglobulines. Het behandelprotocol ziet er als volgt uit¹²:

Preoperatief:

- In voorbereiding op de transplantatie met de ABO-incompatibele nier krijgt de patiënt rituximab om de productie van antistoffen te verminderen (2-4 weken voor de immunoadsorptie);
- De patiënt ontvangt conventionele geneesmiddelen voor immunosuppressie (tacrolimus/mycofenolaat mofetil, prednisolon);
- In de voorbereiding naar transplantatie wordt door immunoadsorptie (meestal vier sessies) de hoeveelheid antistoffen verlaagd of tot nul gereduceerd. Indien de patiënt hemodialyseert kan de immunoadsorptie tijdens de dialyse plaatsvinden. Voor en na immunoadsorptie worden titers van antistoffen tegen de donorbloedgroep gemeten en bij voldoende resultaat, dat wil zeggen lage titer-antistoffen, kan de transplantatie doorgaan;
- De dag voor de transplantatie krijgt de patiënt tevens intraveneus immuunglobulines toegediend.

Postoperatief:

- drie sessies immunoadsorptie;
- conventionele geneesmiddelen voor immunosuppressie (tacrolimus/mycofenolaat mofetil, prednisolon);
- cytomegalovirus (CMV) profylaxe voor 3 maanden (valaciclovir) indien geïndiceerd.

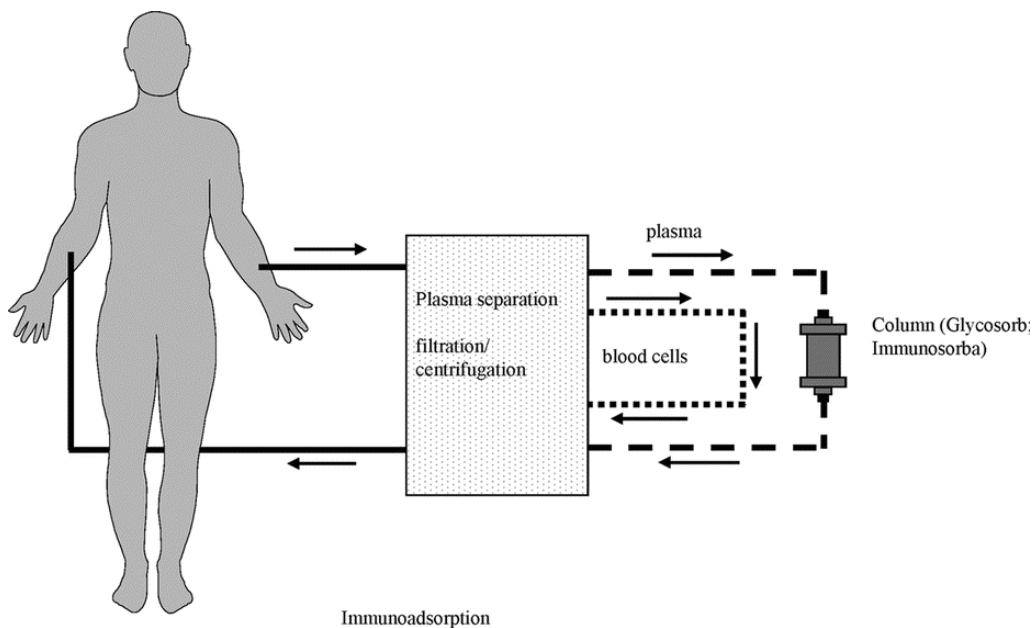
¹¹ Dit betekent in Nederland dat het cross-over programma niet tot een compatibele nier heeft geleid, en er geen geschikte altruïstische donor is (een persoon die belangeloos een nier afstaat aan een onbekende persoon).

¹² Tydén G, Kumlien G, Genberg H, et al. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. Am J Transplant. 2005;5:145-8.

¹³ ANZHSN. ABO incompatible kidney transplantation. 2008. Geraadpleegd in augustus 2009 via [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\\$File/HSR%20ABO%20incompatible%20kidney%20transplantation.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/$File/HSR%20ABO%20incompatible%20kidney%20transplantation.pdf)

Immunosuppressie wordt net als bij ABOc transplantaties postoperatief, na 3 tot 4 maanden geleidelijk iets afgebouwd. Ondanks dat er na ABOi transplantatie antilichaam titers aanwezig zijn, vertonen de nieren geen afstotingsreactie of verminderd functioneren. Het mechanisme hierachter is nog niet bekend¹³.

Het huidige protocol wordt op onderdelen gemodificeerd. Zo is het aantal immunoabsorptie-sessies variabel. Daarnaast wordt nagegaan of ingrijpen in een andere fase van de immunologische cascade mogelijk is (bijvoorbeeld door het vervangen van rituximab door eculizumab)¹⁴.



Figuur 2. Schematische weergave van immunoabsorptie

Toepassing in buitenland

In Japan bestaat een groot tekort aan postmortale donororganen, waardoor ABOi transplantaties al op ruime schaal worden toegepast. Tot en met 2007 hadden al meer dan 1000 patiënten een ABOi niertransplantatie ondergaan in Japan¹⁵. ABOi niertransplantatie met behulp van de immunoabsorptie is in 2001 geïntroduceerd en is tot nog toe met name in Zweden en Duitsland toegepast. Tot 2008 hebben in Europa ongeveer 200 ABOi niertransplantaties plaatsgevonden met behulp van de immunoabsorptie¹⁶.

Toepassing in Nederland

In 2008 werden in 10 ziekenhuizen niertransplantaties uitgevoerd. Momenteel vinden ABOi niertransplantaties (met behulp van de immunoabsorptie) in verscheidene ziekenhuizen plaats. In het Erasmus Medisch Centrum vinden 10-14 ABOi transplantaties per jaar plaats, in totaal zijn er tot nu toe

¹⁴ Persoonlijke communicatie met DBC-aanvragers (Erasmus MC)

¹⁵ Takahashi K, Saito K. Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. Xenotransplantation. 2006 13:118-22.

¹⁶ Tydén G. The European experience. Transplantation. 2007 27;84(12 Supl):S2-3.

Aantal patiënten per jaar

30 patiënten getransplanteerd in dit ziekenhuis. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht heeft inmiddels 4 ABOi patiënten getransplanteerd en in het Universitair Medisch Centrum Groningen wordt binnenkort de negende patiënt behandeld. Ook het Academisch Medisch Centrum Amsterdam is recent gestart met ABOi niertransplantaties middels dezelfde techniek. De aanvragers schatten dat er in de toekomst jaarlijks circa 30-40 personen kunnen worden geholpen met ABOi niertransplantatie. Dit aantal kan toenemen als het aantal levende donoren toeneemt waardoor er ook vaker pre-emptief kan worden getransplanteerd¹⁷.

3.b. Duidelijk Pakket

Om de zorg te duiden moeten de volgende vragen worden beantwoord. Valt de zorg onder de noemer geneeskundige zorg? En is de zorgvorm conform de stand van de wetenschap en praktijk?

Geneeskundige zorg

Behandeling van nierinsufficiëntie kan worden aangemerkt als zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden. Die zorg valt dus onder de noemer 'geneeskundige zorg'. De zorg is echter pas een te verzekeren prestatie ingevolge de Zvw, indien tevens voldaan is aan het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. In het navolgende gaat het CVZ na of hieraan is voldaan.

Literatuursearch

De 'Australian and New Zealand Horizon Scanning Network' en het Oostenrijkse HTA instituut 'Ludwig Boltzmann Institut' hebben respectievelijk in 2008 en 2009 systematische reviews gepubliceerd over het onderwerp ABOi transplantaties^{13,18}. Deze zijn als basis gebruikt. Aanvullend heeft het CVZ in augustus 2009 een literatuursearch verricht met de zoektermen 'kidney transplantation', 'blood group incompatibility' en 'ABO blood group'. De search is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library. Daarnaast is gebruik gemaakt van de "related articles" functie en citatieanalyse. De exacte zoektermen en databases zijn weergegeven in Bijlage 2 en Bijlage 3.

Standpunten en richtlijnen

Om een overzicht van standpunten en richtlijnen van organisaties te krijgen betreffende het onderwerp zijn de websites van een aantal organisaties doorzocht zie (Bijlage 7 en Bijlage 8).

Selectie van literatuur

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van de abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken. Case reports zijn niet geïncludeerd (case series wel).

¹⁷ Persoonlijke communicatie met Erasmus Medisch Centrum

¹⁸ Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation. Decision Support Document nr. 025. Systematischer Review. 2009. Geraadpleegd in augustus 2009 via http://eprints.hta.lbg.ac.at/834/1/DSD_25.pdf

	Voor andere technieken dan de adsorptiekolom zijn alleen vergelijkende studies geïnccludeerd.
<i>Classificeren literatuur</i>	Op basis van de uiteindelijke beoordeling werd elke studie ingedeeld naar het niveau van bewijslast volgens EBRO-classificatie (zie bijlage 1).
<i>Level of evidence</i>	De situatie van de patiënt, het hebben van een specifieke ABOi donor en het feit dat het cross-over programma niet tot een compatibele nier heeft geleid, maakt randomisatie niet mogelijk. Niet-gerandomiseerde vergelijkende studies (level of evidence B) zijn het hoogst haalbare.
<i>Vergelijkende behandeling</i>	In principe zou de behandeling vergeleken kunnen worden met continuering van de huidige therapie (dialyse) of met andere behandelprotocollen voor ABOi niertransplantaties of ABOc niertransplantaties. Aangezien patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan een verbeterde levensverwachting en betere kwaliteit van leven hebben ten aanzien van patiënten die behandeld worden met dialyse beperkt deze assessment zich tot een vergelijking van de uitkomsten van dit protocol voor ABOi niertransplantaties met de uitkomsten van andere behandelprotocollen voor ABOi en met ABOc transplantaties. Omdat de patiëntengroep een hoogerisicogroep is kan niet worden verwacht dat de resultaten van ABOi niertransplantaties minstens net zo goed zijn als van ABOc transplantaties.
<i>Relevante uitkomstmaten</i>	Gezien de aard van de behandeling worden o.a. de volgende uitkomstmaten relevant geacht: <ul style="list-style-type: none"> • 1-, 3- en 5-jaars patiëntoverleving; • 1-, 3- en 5-jaars overleving van het transplantaat; • Acute/chronische afstoting; • Kwaliteit van leven; • Complicaties.
<i>Definities van afstoting</i>	Er zijn verschillende vormen van afstoting, deze worden hieronder besproken ⁴ : Hyperacute afstoting: Als eerste kan binnen enkele minuten tot uren na het aansluiten van de nier op de bloedvaten van de ontvanger hyperacute afstoting optreden. Hyperacute afstoting is het gevolg van reeds aanwezige antistoffen onder andere gericht tegen HLA (Human Leukocyte Antigen) moleculen aanwezig in de nier. Door matching en het vooraf testen op de aanwezigheid van antistoffen tegen donor HLA antigen kan hyperacute afstoting meestal voorkomen worden. Een ABOi niertransplantatie zal, tenzij de patiënt wordt voorbehandeld, leiden tot hyperacute afstoting. Acute afstoting: In de eerste weken tot maanden na transplantatie kan acute afstoting optreden. In de meeste gevallen is dit het gevolg van T cel reacties gericht tegen HLA moleculen op de nier.

In het algemeen ontstaan deze reacties pas dagen of weken na transplantatie door herkenning door het afweersysteem van de ontvanger.

Chronische afstoting: Tenslotte kan chronische afstoting optreden. Afwijkingen die bij chronische afstoting horen kunnen voorkomen vanaf ongeveer 6 maanden na transplantatie. Chronische afstoting wordt klinisch gekenmerkt door een geleidelijke achteruitgang van de nierfunctie en de aanwezigheid van eiwitten in de urine.

3.b.1. Effectiviteit en complicaties

Resultaten search

Er werden twee vergelijkende studies^{19,20} geïnccludeerd en drie case series²¹⁻²³ waarbij gebruik werd gemaakt van immunoabsorptie. De kenmerken en resultaten van deze studies zijn weergegeven in Bijlage 4 en Bijlage 5. De twee vergelijkende studies beschrijven dezelfde patiëntengroep, maar andere uitkomstmaten^{19,20}. Acht andere case series van dezelfde onderzoekers werden niet geïnccludeerd vanwege meervoudige publicatie van data.

Daarnaast werden zeven retrospectieve vergelijkende studies geïnccludeerd die de resultaten van ABOi en ABOc transplantaties vergelijken waarbij niet gebruik is gemaakt van immunoabsorptie²⁴⁻³⁰. De kenmerken en resultaten van deze studies zijn weergegeven in Bijlage 6.

¹⁹ Tydén G, Donauer J, Wadström J, Kumlien G, Wilpert J, et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*. 2007 May 15;83(9):1153-5.

²⁰ Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO -incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoabsorption and rituximab: a 3-year follow-up. *Transplantation*. 2008 Jun 27;85(12):1745-54.

²¹ Oetli T, Halter J, Bachmann A, Guerke L, Infanti L, et al. ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: a prospective, single-centre analysis including serial protocol biopsies. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):298-303.

²² Hugo C, Schott G, Eckardt KU, Wullich B, Urologe A. [ABO-incompatible renal transplantation--why and how?]. 2008 Sep;47(9):1074, 1076-8.

²³ Nordén G, Briggs D, Cockwell P, Lipkin G, Mjörnstedt L et al. ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoabsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation*. 2006 Mar;13(2):148-53.

²⁴ Futagawa Y, Terasaki PI. ABO incompatible kidney transplantation - an analysis of UNOS Registry data. *Clinical Transplantation* 2006; 20(1): 122-126.

²⁵ Schwartz J, Stegall MD, Kremers WK, Gloor J. Complications, resource utilization, and cost of ABO-incompatible living donor kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 82(2): 155-163.

²⁶ Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003; 75(7): 971-977.

²⁷ Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, et al. Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in JaTransplantation 2004; 4(7): 1089-1096.

²⁸ Tanabe K, Tokumoto T, Ishida H, Toma H, Nakajima I, Fuchinoue S, Teraoka S. ABO-incompatible renal transplantation at Tokyo Women's Medical University. *Clinical Transplants* 2003: 175-181.

²⁹ Takahashi K, Takahara S, Uchida K, Oshima S, Toma H, Sonoda T; Japanese Tacrolimus Study Group. Successful results after 3 years' tacrolimus immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation recipients in Japan. *Transplantation Proceedings* 2002; 34(5): 1604-1605.

³⁰ Tanabe K, Takahashi K, Tokumoto T, Ishikawa N, Oshima T et al. Infectious complications in ABO-incompatible living donor kidney transplantation: a single center experience. *Transplantation Proceedings* 1998; 30(7): 3130-3132.

Redenen van uitsluiten van artikelen waren: het artikel was niet een klinische studie, de relevante uitkomstmaten ontbraken, het was een case report, het was een niet systematische review of het betrof een ander onderwerp.

Nadere beschrijving studies	<i>ABOi transplantaties met behulp van immunoadsorptie</i> De series met immunoadsorptie bestaan uit opeenvolgende behandelde patiënten in specifieke behandelcentra. Er zijn maar twee vergelijkende studies beschikbaar, welke retrospectief van aard zijn, en dezelfde patiëntengroep beschrijven. In totaal zijn 91 patiënten in de studies geïnccludeerd (zonder dubbel telling van de patiënten in de vergelijkende studies). Het behandelprotocol verschilt per studie maar ook binnen studies ¹⁹ . De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de cohorten die met immunoadsorptie zijn behandeld ligt tussen de 31 en 50 jaar. De patiëntenpopulaties waren breder dan het huidige behandelprotocol in Nederland, waar patiënten pas in aanmerking komen voor een ABOi niertransplantatie als het cross-over programma niet tot een compatibele nierdonatie heeft geleid en er geen geschikte altruïstische donor is. Hierdoor beperkt de patiëntengroep zich in Nederland voornamelijk tot de moeilijkst te behandelen groep, namelijk bloedgroep O ontvangers. Deze groep heeft de hoogste anti-A en anti-B antilichaam titers. In de gepubliceerde case series met immunoadsorptie zijn ook A, B en AB ontvangers geïnccludeerd. Één studie heeft de complicaties en late afstotingsreacties niet weergegeven ²² .
Transplantaat en patiëntoverleving	De belangrijkste uitkomstmaten om de effectiviteit van transplantaties te meten zijn patiëntoverleving en transplantaatoverleving. In de retrospectief vergelijkende studie werd geen verschil gevonden tussen de ABOi groep en ABOc groep wat betreft transplantaat en patiëntoverleving (na 3 jaar respectievelijk 87% vs 90% en 100% vs 97%) ^{19,20} . De case series rapporteerden vergelijkbare transplantaatoverleving en patiëntoverleving ²¹⁻²³ .
Afstoting	Norden et al. (2006) rapporteerde één acute non-reversibele humorale afstotingsreactie ²³ . Genberg et al. (2007) rapporteerde één acute cellulaire afstotingreactie ²⁰ . Er was niet sprake van een significant verschil in acute afstotingsreacties tussen de ABOc en ABOi groep. Oetl et al. (2009) rapporteerde twee acute humorale afstotingsreactie waarvan één non-reversibel ²¹ .
Complicaties	Drie van de vijf publicaties hebben de complicaties gerapporteerd (n=25) ^{20,21,23} . Deze waren cytomegalovirus (CMV) (n=1), sepsis (n=1), urineweginfecties (n=2), wondinfecties (n=2), ernstige leukopenie (n=1), hypotensie en bronchiale obstructie (n=1), pyelonefritis (n=2) en geïncfecteerde nierstenen (n=1),

diepe veneuze trombose (n=1), lekken van de ureter (n=1), nefrectomie van eigen nier (n=1). Genberg et al. (2008) rapporteerde geen significant verschil in infecties tussen de ABOc en ABOi groep²⁰.

Nadere beschrijving studies

ABOi transplantaties met behulp van andere technieken

Er werden meer dan 1.100 ABOi patiënten in de studies geïncludeerd en meer dan 100.000 ABOc patiënten. Het behandelprotocol verschilt per studie maar ook binnen studies. Vier van de zes studies hebben in Japan plaatsgevonden.

Transplantaat en patiëntoverleving

Drie studies rapporteerden vergelijkbare transplantaat overlevingspercentages voor ABOi en ABOc patiënten²⁵⁻²⁷. Drie studies rapporteerden significant lagere transplantaat overlevingspercentages in ABOi patiënten versus ABOc patiënten^{24,28,29}. Eén studie rapporteerde significant lagere transplantaatoverleving na 3 jaar²⁸, de andere twee studies na 5 jaar^{24,29}. Bij één studie was dit niet meer van toepassing indien de analyse werd beperkt tot patiënten bij wie het transplantaat meer dan een jaar had overleefd²⁴. Hoge preoperatieve titer niveaus hadden een significante negatieve invloed op de transplantaatoverleving²⁸, net als toenemende leeftijd²⁷. Alle studies rapporteerden vergelijkbare patiënt overlevingspercentages in ABOi en ABOc patiënten. Lange termijn overlevingsdata werden in vier studies gerapporteerd²⁷⁻³⁰. In geen van de studies kwam de overleving onder de 80%. Eén studie rapporteerde vergelijkbare overleving tot 13 jaar na transplantatie²⁸.

Afstoting

Het percentage patiënten met afstotingsreacties varieerde tussen de 15% en 69%^{24,28,30}. Futagawa & Terasaki (2006) rapporteerden geen significant verschil in afstoting tussen de ABOi en ABOc groep 1 jaar na transplantaties, zowel niet bij levende als bij overleden³¹ donoren²⁴. Wel vonden ze significant meer afstotingen in de ABOi groep in de eerste 30 dagen na transplantatie, welke ze wijten aan humorale reacties vanwege inadequate antilichaam verwijdering. Drie andere studies rapporteerden significant hogere afstotingspercentages in de ABOi groep^{25,28,30}.

Complicaties

Schwartz et al. (2006) constateerden dat de meeste patiënten meer dan één complicatie hadden. Er was geen significant verschil in het aantal complicaties in ABOi patiënten in vergelijking met ABOc patiënten (3,6 vs 2,7; p=0.18). Het aantal chirurgische complicaties was hoger in de ABOi groep (1,3 vs 0,7; p=0,0399). Twee studies rapporteerden dat respectievelijk 19% en 25% van

³¹ Het is niet gebruikelijk dat ABOi patiënten postmortale donororganen ontvangen. Het betrof in dit geval een subgroep van ABOi patiënten met een lage antilichaam titer.

de ABOi patiënten een infectie kregen^{27,30}.

3.b.2. Standpunten en richtlijnen

De standpunten van andere kenniscentra en richtlijnen betreffende ABOi transplantatie zijn weergegeven in Bijlage 7 en Bijlage 8.

LBI-HTA

Het Oostenrijkse HTA instituut, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA), concludeerde in 2009 dat opname in de vergoedingscatalogus niet wordt aanbevolen. Het beschikbare bewijs is niet voldoende om het netto effect van de behandeling te kunnen bepalen.

CIGNA

CIGNA, een Amerikaanse verzekeraar concludeert dat recente studies hebben aangetoond dat ABOi transplantaties kunnen resulteren in vergelijkbare overlevings percentages ten opzichte van ABOc³³. Bij patiënten met een hoge bloedspiegel van antistoffen voor aanvang van plasmaferese zijn hogere afstotingspercentages en vroegtijdig verlies van het transplantaat gerapporteerd. De behandeling wordt vergoed.

ANZHSN

Het Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN) concludeerde in 2008 dat het beschikbare bewijs over het algemeen laat zien dat ABOi niertransplantaties mogelijk zijn, met in potentie vergelijkbare transplantaat en patiënten overleving in vergelijking met ABOc transplantaties.

European Association of Urology

Er is maar één richtlijn gevonden waarin ABOi transplantatie wordt gemeld (zie Bijlage 8). In de richtlijn van de European Association of Urology (2009) wordt vermeld dat totdat lange termijn data beschikbaar zijn, en belangrijke aspecten van het behandel protocol zijn opgelost (met name standaardisatie), deze behandeling als experimenteel wordt gezien en alleen zou moeten plaatsvinden in het kader van klinische studies³⁴.

3.b.3. Lopende klinische studies

Klinische studies

Er zijn geen lopende klinische studies gevonden (<http://clinicaltrials.gov/>). Het lijkt er dus op dat er ook in de toekomst alleen retrospectieve data beschikbaar zullen zijn. Rotterdam zal de resultaten van de eerste 30 behandelde patiënten naar verwachting in 2010 publiceren¹⁷.

3.b.4. Conclusie

Dialysepatiënten hebben een verminderde levensverwachting

³³CIGNA. Kidney Transplantation. Coverage Policy Number 0146. September 2008. Geraadpleegd in augustus 2009 via http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_professional/coverage_positions/medical/mm_0146_coveragepositioncriteria_kidney_transplantation.pdf

³⁴ European Association of Urology. Guidelines on renal transplantation. 2009. Geraadpleegd in augustus 2009 via http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Renal_Transplant.pdf

en een verminderde kwaliteit van leven ten opzichte van patiënten die getransplanteerd zijn. Vanwege de toenemende schaarste aan postmortale donororganen worden in de meerderheid van de transplantaties nieren van levende donoren gebruikt. Waren aanvankelijk alleen verwante donoren geschikt, met de verbetering van immunosuppressieve mogelijkheden zijn ook transplantaties met nieren van niet-verwante donoren mogelijk geworden. Vanwege ABO incompatibiliteit en geïmmuniseerd zijn van de ontvanger, is donatie door op zich wel beschikbare donoren niet altijd mogelijk. Het cross-over programma biedt hier deels een oplossing voor. Toch zijn er nog patiënten waarvoor op zich een donor beschikbaar is, maar bij wie ABO-incompatibiliteit bestaat. Dit zijn met name ontvangers met bloedgroep O, die zowel anti-A als anti-B antilichamen hebben. Door het preoperatief wegvangen van deze specifieke antilichamen kan humorale afstoting worden voorkomen. Dit betekent voor een kleine groep patiënten een nieuwe mogelijkheid om een transplantatie met een nier van een levende donor te ondergaan.

Aangezien niertransplantatie tot een verbeterde levensverwachting en betere kwaliteit van leven leidt ten opzichte van behandeling met dialyse beperkt deze assessment zich tot een vergelijking van de uitkomsten van ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie met de uitkomsten van andere behandelprotocollen voor ABOi en met ABOc transplantaties.

Er werden één vergelijkende studie (twee publicaties) en drie case series geïnccludeerd waarin immunoabsorptie werd gebruikt (level of evidence B en C) bij ABOi niertransplantaties (totaal n=91). Daarnaast werden zeven retrospectieve vergelijkende studies geïnccludeerd die de resultaten van ABOi en ABOc transplantaties vergelijken waarbij niet gebruik is gemaakt van immunoabsorptie (level of evidence B).

Het principe van ABOi niertransplantaties (namelijk depletie van antilichamen en immuunsuppressie) wordt al geruime tijd toegepast. De precieze manier waarop verschilt. Uit de gegevens blijkt dat er in de eerste periode na ABOi transplantatie meer acute rejections optreden dan na ABOc transplantatie. Late rejections doen zich echter niet in grotere aantallen voor. Aangezien het een hoog-risicogroep betreft, is een beperkt verhoogde kans op acute rejections acceptabel. Met het voorliggende protocol is in Zweden, Duitsland en Nederland ervaring opgedaan. Ook met dit protocol lijkt dat er weliswaar meer kans bestaat op acute afstoting, maar dat dit niet leidt tot lagere transplantatoverleving.

Stand van de wetenschap en praktijk

Het betreft een kleine patiëntengroep (hoogstens enkele

tientallen per jaar in Nederland) voor wie geen ander alternatief bestaat voorzover het levende donornier transplantatie betreft, maar die dialyse moeten continueren en op de wachtlijst moeten staan voor een postmortale nier. De situatie van de patiënt, het hebben van een specifieke ABOi donor en het feit dat het cross-over programma niet tot een compatibele nier heeft geleid, maakt randomisatie niet mogelijk. De hogere rejectiekans ten opzichte van ABOc transplantaties is op zich acceptabel (net zoals we dat hebben geaccepteerd voor niet verwante donoren). Omdat verhoogde kans op rejectie alleen van toepassing is in de eerste maanden, zijn lange termijns gegevens niet nodig. Deze zijn beschikbaar voor ABOc transplantaties. Het CVZ concludeert dan ook dat ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie zorg is conform stand van de wetenschap en praktijk.

4. Verantwoord Pakket

Nu ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk is, beoordeelt het CVZ in deze paragraaf of er op basis van de overige principes (noodzakelijkheid, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid) aanleiding is om de minister te adviseren deze behandeling uit te sluiten of de aanspraak te beperken.

Hieronder zijn de overige pakketprincipes beoordeeld.

4.a. Noodzakelijkheid

Rechtvaardigt de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit, gegeven de culturele context?

Ziektelast

Eindstadium nierfalen is een chronische ziekte die een grote impact heeft op de kwaliteit van leven. Uit een recente meta-analys bleek dat de utiliteit³⁵ voor hemodialysepatiënten 0,61 is, voor peritoneaaldialyse patiënten 0,73 is en voor getransplanteerde patiënten 0,78³⁶. De ernst van de ziekte rechtvaardigt een beroep op collectief gefinancierde zorg.

Individuele kosten

De aanvragers schatten de meerkosten ten opzichte van een ABOc transplantaties op ca €36.000³⁷. De kosten van een reguliere niertransplantatie bedroegen in 2006 gemiddeld €60.156 inclusief voor en natraject³⁸. Deze kosten zijn te hoog om voor eigen rekening te komen.

Conclusie

Het CVZ is van mening dat ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie bij patiënten met nierfalen een claim op de solidariteit rechtvaardigt.

4.b. Effectiviteit

De beoordeling van de effectiviteit maakt deel uit van de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals aan bod gekomen in hoofdstuk 3. Het CVZ acht de effectiviteit van ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie aangetoond.

4.c. Kosteneffectiviteit

Bij dit pakketprincipe gaat het om gegevens over de

³⁵ Utiliteit is een maat voor de waardering van kwaliteit van leven. Op een schaal van 0 tot 1, is '1' gelijk aan de best denkbare gezondheidsconditie en '0' aan de slechts denkbare gezondheidsconditie.

³⁶ Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):733-41.

³⁷ Deze schatting is gebaseerd op de volgende berekening (per patiënt): 8 immunoabsorptie sessies (totaal €30,000 per patiënt), 80 gram nanogram (€2,400), 8 flacons a 100 mg rituximab (€2,600) en diagnostiek (€1,000),

³⁸ DBC Informatiesysteem (prestatie codes 110005010610, 110005010633 en 110005010650). Dit is exclusief de kosten van de voorbereiding, operatie en nazorg van de donor. Hiervan bedroegen de gemiddelde kosten in 2006 gemiddeld €17,784 (prestatie codes 110005010620, 110005010643 en 110005010660)

verhouding tussen kosten en baten. De vraag hierbij is: is de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel?

Voor het uitvoeren van een economische evaluatie kan gekozen worden uit een drietal analyse technieken: 1) een kosten-utiliteitsanalyse (KUA), 2) een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA), of 3) een kosten-minimalisatieanalyse (KMA)³⁹.

Literatuursearch

Om te achterhalen welke kosten-effectiviteits data beschikbaar zijn heeft het CVZ in september 2009 een relatief brede literatuursearch verricht. De search is doorgevoerd in Medline en de CRD Database. De exacte zoektermen zijn weergegeven in Bijlage 3.

Uit de search blijkt dat er nog geen economische evaluaties beschikbaar zijn betreffende ABOi transplantaties. Wel is er een studie gevonden waarin de kosten van ABOi transplantaties worden vergeleken met ABOc transplantaties. Er werd in deze studie een ander behandel protocol gebruikt dan het in deze assessment te bestuderen protocol.

Schwartz et al. 2006

In deze studie werden retrospectief 40 ABOi transplantaties vergeleken met 77 ABOc transplantaties²⁵. Conditioneren van de ABOi patiënt gebeurde middels plasmaferese. De studie vergelijkt alleen de complicaties en het gebruik van middelen (resources) met de daaraan gerelateerde kosten. De effectiviteit wordt niet vergeleken.

Volgens de auteurs was het aantal operaties en het aantal ziekenhuisopnamen vergelijkbaar bij ABOi en ABOc transplantaties. Wel leek er sprake te zijn van een langere ziekenhuisopname bij ABOi patiënten in de eerste drie maanden, wat zich echter weer vertaalde in een reductie van het aantal polikliniek bezoeken. Bij ABOi transplantaties werd in vergelijking significant meer gebruik gemaakt van plasmaferese behandelingen, vers bevroren plasma, albumine, thymoglobuline en nierbiopten, ten opzichte van ABOc transplantaties.

De kosten werden berekend met behulp van de Olmstad Country Healthcare Expenditure and Utilisation kosten-database. Voor de berekening werden de data van 14 dagen voor de transplantatie tot en met dag 90 na de transplantatie geïnccludeerd. De gemiddelde kosten voor ABOi transplantaties waren significant hoger (US\$90.300±68.100) in vergelijking met ABOc transplantaties (US\$52.500±25.300). Meer dan de helft van de extra kosten (US\$21.300 van de US\$37.000) kan worden toegeschreven aan de duur van ziekenhuisopname, geneesmiddelen (thymoglobuline en rituximab) en plasmaferese.

³⁹ College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Rapport nummer 25001605. Maart 2006.

Er van uitgaande dat een ABOi patiënt gemiddeld vijf jaar op de wachtlijst staat gedurende welke de patiënt gedialyseerd moet worden (de kosten van dialyse worden geschat op US\$54.000 per jaar), vind er een besparing plaats van US\$130.000 indien het transplantaat vijf jaar overleeft. Hierbij werden de jaarlijkse kosten van behandeling na transplantatie geschat op US\$10.000 per jaar waardoor de totaal 5-jaars kosten voor de ABOi transplantatie uitkomen op US\$140.000. Zelfs bij een transplantaat overleving van drie jaar is er nog sprake van een kostenreductie van US\$42.000 ten opzichte van dialyse gedurende deze drie jaar. Hoewel de beschikbare gegevens zeer beperkt zijn is het aannemelijk dat vanwege de hoge kosten en de zware belasting van dialyse op de kwaliteit van leven, ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie kosteneffectief zijn.

Conclusie

Er zijn geen kosten-effectiviteits studies beschikbaar. Derhalve kan geen definitieve conclusie worden getrokken over de kosteneffectiviteit van ABOi transplantaties met behulp van immunoabsorptie.

Echter, door de hoge kosten van dialyse leidt een succesvolle ABOi transplantatie reeds binnen enkele jaren tot een kostenbesparing. Daarnaast is algemeen bekend dat dialyse een zware belasting is voor de kwaliteit van leven. Het is daarom wel zeer waarschijnlijk dat de behandeling kosteneffectief is.

4.d. Uitvoerbaarheid

Bij dit pakketprincipe bekijkt het CVZ of een nieuwe zorgvorm in het pakket nu en in de toekomst haalbaar en houdbaar is. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: financiële haalbaarheid op macroniveau, administratieve belasting en praktische uitvoerbaarheid.

Budgetimpact

Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 35 patiënten schat het CVZ dat er in het eerste jaar meer-kosten zijn van maximaal € 1.2 miljoen. Vanaf het 2e jaar zijn er jaarlijkse besparingen. De kostenconsequentieraming is weergegeven in bijlage 9. De berekening is gebaseerd op een transplantaatoverleving van 100%. Bij een lagere transplantaat-overleving zullen de besparingen lager zijn.

Het aantal te behandelen patiënten kan toenemen als het aantal levende donoren toeneemt waardoor er ook vaker pre-emptief kan worden getransplanteerd⁴⁰.

Beschikbare faciliteiten

De techniek is nu beschikbaar in minstens vier academische centra. Het is in de lijn der verwachting dat op termijn alle centra met een vergunning voor niertransplantaties de techniek zullen toepassen.

⁴⁰ Persoonlijke communicatie met Erasmus Medisch Centrum

Conclusie

Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 35 patiënten schat het CVZ de meerkosten in het eerste jaar tussen de € 105.000 en € 1.155.000. Vanaf het 2e jaar zijn er jaarlijkse besparingen.

Het is in de lijn der verwachting dat op termijn alle centra met een vergunning voor niertransplantaties de techniek zullen toepassen.

4.e. Reacties raadpleging externe deskundigen

Het concept rapport is ter toetsing voorgelegd aan externe deskundigen op het gebied van nefrologie en immunologie. Voor het selecteren van geschikte experts heeft het CVZ onder andere de NTV benaderd. Hun voorstel van te raadplegen deskundigen is opgevolgd. In totaal hebben acht inhoudelijk deskundigen het rapport bekeken, twee immunologen en zes (internist)nefrologen. Hun commentaren zijn in het rapport verwerkt. Aanvullende commentaren worden hieronder weergegeven.

- Het literatuur overzicht wordt door alle deskundigen compleet en accuraat bevonden;
- De inhoudelijk deskundigen benadrukken unaniem dat het om een waardevolle behandeling gaat die voor patiënten met bloedgroep O een belangrijk alternatief is;
- Eén deskundige benadrukt het belang van landelijke registratie ter optimalisering van het behandel protocol en de resultaten. De behandeling zou gefaseerd en kostendekkend, ingevoerd moeten worden op basis van het huidige protocol bij de moeilijkst te behandelen groep patiënten (bloedgroep O ontvangers). Daarna uitbreiding naar andere patiëntengroepen met een lange wachttijd op transplantatie via vergelijkende studies, met als resultaat verbetering van het protocol;
- Een andere deskundige beveelt een verdere uitwerking aan van hoe deze patiëntengroep beoordeeld moet worden om te bepalen of de individuele patiënt in aanmerking komt. Volgens de deskundige zullen de richtlijnen strakker moeten zijn t.o.v. ABOc transplantaties omdat een tweede transplantatie, indien nodig, verdere complicaties veroorzaakt en nieuwe transplantaties onmogelijk maakt. Hierbij zouden historische antistoffen in de beoordeling meegenomen moeten worden en indien mogelijk op single antigen niveau gekarakteriseerd worden. Daarnaast zou een hoge resolutie HLA typeren van belang zijn. *Reactie CVZ: het CVZ moedigt beroepsgroepen altijd aan om indicatiecriteria in richtlijnen vast te leggen.*

De bovenstaande commentaren zijn door het CVZ betrokken bij de beoordeling om tot een zorgvuldige weging te komen van het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

5. Voorlopige conclusie CVZ

Stand van de wetenschap en praktijk	Het college acht ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk indien er geen ABO compatibele levende donor direct beschikbaar is ⁴¹ en er geen principiële bezwaren (contra-indicaties) zijn tegen een niertransplantatie.
Noodzakelijkheid	Het CVZ is van mening dat ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie bij patiënten met nierfalen een claim op de solidariteit rechtvaardigt.
Kosten-effectiviteit	Het CVZ concludeert dat op basis van de huidig beschikbare gegevens geen uitspraak kan worden gedaan over de kosten-effectiviteit. Echter door de hoge kosten van dialyse is het aannemelijk dat een succesvolle ABOi transplantatie reeds binnen enkele jaren tot een kostenbesparing leidt.
Uitvoerbaarheid	Op basis van een jaarlijks te behandelen patiëntenaantal van 35 patiënten schat het CVZ dat er in het eerste jaar meerkosten zijn van maximaal € 1.2 miljoen. Vanaf het 2e jaar zijn er jaarlijkse besparingen. Het is in de lijn der verwachting dat op termijn alle centra met een vergunning voor niertransplantaties de techniek zullen toepassen.
Niet expliciet uitsluiten	Ondanks het ontbreken van gegevens over de kosten-effectiviteit van de behandeling ziet het CVZ op basis van de pakketprincipes noodzakelijkheid, kosten-effectiviteit en uitvoerbaarheid geen redenen om aan te bevelen ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties bij patiënten met nierfalen voor wie er geen ABO compatibele levende donor beschikbaar is.

5.a. Risicoverevening

Zorgverzekeraars hebben een acceptatieplicht voor de Zwv. Normaliter differentiëren verzekeraars de premie om verlies op schadeuitkeringen te beperken en om aantrekkelijke risico's met lage premies aan te trekken. Dit is bij schadeverzekeraars bekend als het equivalentiebeginsel. Binnen de publieke randvoorwaarden is premiedifferentiatie niet toegestaan, omdat dit ingaat tegen het solidariteitsbeginsel. Volgens het solidariteitsbeginsel mag de te verwachten schade niet bepalend zijn voor de hoogte van de premie.
Het risicovereveningssysteem nivelleert de schadeuitkering aan zorgverzekeraars op grond van gunstige en ongunstige schaderisico's, maar iedere verzekerde betaalt in principe

⁴¹ Dit betekent in Nederland dat het cross-over programma niet tot een compatibele nier heeft geleid, en er geen geschikte altruïstische donor is (een persoon die belangeloos een nier afstaat aan een onbekende persoon).

dezelfde nominale premie. Het risicovereveningssysteem combineert zodoende het solidariteitsbeginsel (geen gedifferentieerde premie) met het equivalentiebeginsel (voorkomen van voorspelbare winsten / verliezen). Daarbij berekent het CVZ de hoogte van de bijdrage aan zorgverzekeraars uit het zorgverzekeringsfonds. De minister van VWS stelt de verschillende 'gewichten' (normbedragen) vast voor de verschillende vereveningscriteria.

**Verevenings-
systematiek**

Om de financiële effecten in het kader van de risicoverevening te benoemen zijn de verschillende risicovereveningscriteria (zoals de kosten naar leeftijd, geslacht, morbiditeitskenmerken en sociaal economische status) van belang.

Leeftijd/geslacht

Meer dan 80% van de patiënten met eindstadium nierfalen is ouder dan 45 jaar. Bijna 50% van de patiënten is ouder dan 65 jaar. Eindstadium nierfalen komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen⁴.

Farmacie Kosten Groepen (FKG) en Diagnose Kosten Groepen (DKG) zijn de historische morbiditeitsfactoren die gehanteerd worden binnen de vereveningssystematiek. Er is in 2010 een FKG voor zorgkosten na transplantaties (FKG 17) en een FKG voor zorgkosten van chronische nieraandoeningen (FKG 22). Er is een DKG voor dialyse (DKG 13) en voor nierziekten (DKG 9), maar niet voor transplantatie. Uit een onderzoeksrapport voor 2010 komt naar voren dat naar verwachting ca. 40% van patiënten met een FKG 22 kosten boven de Hoge Kosten Verevening (HKV)-grens hebben⁴². Voor dialysepatiënten (met DKG 13) geldt dat van 68% verwacht wordt dat de HKV-grens van € 22.500 overschreden wordt. Omdat het hier om een kleine groep verzekerden met hele hoge kosten gaat, zal de compensatie vooral via de HKV plaatsvinden.

5.b. Reacties bestuurlijke raadpleging

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van Medisch Specialisten, Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Drie koepels hebben gereageerd.

Orde

Het rapport heeft de bestuurlijke instemming van de Orde van Medisch Specialisten.

Ten aanzien van de kosten-effectiviteit is de Orde van mening dat wel degelijk geconstateerd kan worden dat het om een kosten-effectieve behandeling gaat, het is alleen onmogelijk om hierbij een (benaderd) bedrag te noemen.

⁴² WOR 471, berekening normbedragen risicovereveningsmodel 2010 van Ape, pag. 37

NFU

De NFU is positief over ten eerste het tempo waarin deze beoordeling heeft plaatsgevonden en ten tweede de uitkomst van de beoordeling.

Wel constateert de NFU dat de kostenschatting van de behandeling zoals deze is aangeleverd specifiek is voor één centrum. Bij andere centra kunnen de kosten verder oplopen. *CVZ heeft de gegevens hierover doorgegeven aan DBC Onderhoud. UMCG heeft aangegeven dat de meerkosten bij hun centrum €55.000 zijn (ipv €36.000) .*

Indien het hoogste bedrag wordt aangehouden voor de budgetimpactanalyse schat het CVZ de meerkosten in het eerste jaar op €1.8 miljoen (ipv de eerder in het rapport aangegeven €1.2 miljoen). Vanaf het tweede jaar zijn er jaarlijkse besparingen vanwege het wegvallen dan de kosten van dialyse.

ZN

ZN kan zich vinden in de door het CVZ geformuleerde conclusie.

6. Eindoordeel CVZ

<i>Stand van de wetenschap en praktijk</i>	Het CVZ is van mening dat ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie zorg conform het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' is, indien er geen ABO compatibele levende donor direct beschikbaar is ⁴³ en er geen principiële bezwaren (contra-indicaties) zijn tegen een niertransplantatie.
<i>Te verzekeren prestatie</i>	ABOi niertransplantatie met behulp van immunoabsorptie behoort <u>daarmee</u> tot de te verzekeren prestaties.
<i>Niet expliciet uitsluiten</i>	Op basis van de andere pakketprincipes ziet het CVZ geen reden om aan te bevelen ABOi niertransplantaties met behulp van immunoabsorptie expliciet uit te sluiten van de te verzekeren prestaties.

College voor zorgverzekeringen

Lid Raad van Bestuur



dr. A. Boer

⁴³ Dit betekent in Nederland dat het cross-over programma niet tot een compatibele nier heeft geleid, en er geen geschikte altruïstische donor is (een persoon die belangeloos een nier afstaat aan een onbekende persoon).

Bijlage 1: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiëntcontrole onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen vergelijkende trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Bijlage 2: Doorzochte databases en websites van organisaties

Database	URL
Medline via Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?holding=inlcvzlib
Embase Drugs and Pharmacology	http://web5s.silverplatter.com/webspirs/start.ws
Cochrane library	http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0
DARE	http://www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm#DARE
TRIP-database	http://www.tripdatabase.com
INAHTA	http://www.inahta.org/
Instantie	URL
AETNA	http://www.aetna.com/cpb/cpb_alpha.html
CBO	http://www.cbo.nl/home_html
Centers for Medicare and Medicaid Services	http://www.cms.hhs.gov/center/coverage.asp
CIGNA	http://www.cigna.com/customer_care/healthcare_profesional/coverage_positions/index.html
DIMDI	http://www.dimdi.de/dynamic/de/hta/db/index.htm
FDA	http://www.fda.gov/
G-BA	http://www.g-ba.de/informationen/
Gezondheidsraad	http://www.gr.nl/index.php
IQWIG	http://www.iqwig.de/
National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
NICE	http://www.nice.org.uk/
OHTAC	http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/mas_mn.html
Regence Group	http://www.regence.com/trgmedpol/medicine/index.html
Lopende klinische studies	URL
Clinical trials	http://clinicaltrials.gov/ct/gui/c/w2b?JServSessionIdcs_current=a5j9yzk86e

Bijlage 3: Literatuursearches

- **Effectiviteit**
 - **Searchdatum:** 07-08-2009
 - **Databases/websites:** Medline (Pubmed), Cochrane
 - **Zoektermen :**
 - (kidney transplantation OR kidney transplant* OR renal transplant*) AND (blood group incompatibility OR ABO blood group)
 - **Limieten:** Gepubliceerd na 1 januari 2008, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, German, Dutch,
-
- **Kosten-effectiviteit**
 - **Searchdatum:** 10-09-2009
 - **Databases/websites:** Medline (Pubmed), CRD Database
 - **Zoektermen :**
 - **Pubmed:** ("Cost of Illness"[MeSH Terms]OR "Cost-Benefit Analysis"[MeSH Terms] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Cost-Utility Analysis OR Economics [Mesh] OR cost OR financ*[tiab] OR econom*[tiab] OR expenditur*[tiab] OR expense*[tiab] OR utility[tiab] OR "quality of life) AND ("Kidney Transplantation"[MeSH Terms] AND ABO blood group system)
 - **CRD Database:** kidney transplantation
 - **Limieten:** geen

Bijlage 4: Kenmerken en resultaten van vergelijkende studies: immunoadsorptie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Tyden, 2007 ¹⁹	Retrospectieve vergelijkende studie	60 vs 274	ABOi niertransplantatie met behulp van immunoadsorptie vs ABOc niertransplantatie	<p>Immunosuppressie bestond uit rituximab (375mg/m²) 4 weken voor immunoadsorptie. Gevolgd door orale immunosuppressie met tacrolimus, mycophenolaat mofetil, en prednoline: 7-10 dagen voor immunoadsorptie (GlycoSorb®)</p> <p>Anti-A/B antilichamen werden verwijderd met antigeen specifieke immunoadsorptie (GlycoSorb®). Vier preoperatieve aferese sessies werden toegepast met als doel een preoperatieve antilichaam titer van IgG<1:8</p> <p>0.5g/kg intraveneuze immunoglobuline werd preoperatief toegediend</p> <p>Postoperatief werden 3 aferese sessies gedaan elke 3 dagen (Upsula) of alleen in geval van verdubbeling van antilichaam titer (Freiburg)</p>	<p>ABOi Transplantaat: 97% Patiënt: 98% Follow-up: 17,5 (2-61) maand</p> <p>ABOc Transplantaat: 95% Patiënt: 98% Follow-up: 21,1 (2-63) maand</p>	<p>ABOi 1 patiënt is na 4 maanden overleden met functionerend transplantaat vanwege clostridium colitis.</p> <p>Er was geen late antilichaam hervorming of ABO antilichaam gemedieerde humorale afstoting.</p> <p>8 transplantaties hadden geen doorgang vanwege persistente hoge antilichaam titers na tot 9 immuno-adsorptie sessies</p> <p>ABOc Niet gerapporteerd</p>		B
Genberg, 2007 ²⁰	Retrospectieve vergelijkende studie	15 vs 30	ABOi niertransplantatie met behulp van immunoadsorptie vs ABOc	<p>Immunosuppressie bestond uit rituximab (375mg/m²) op dag -30 en orale immunosuppressie met tacrolimus, mycophenolaat mofetil, en prednisonen werd</p>	<p>ABOi Transplantaat: 87% Patiënt: 100% Follow-up: 3</p>	<p>ABOi <u>Acute afstoting</u>: n=1 <u>Infectie</u>: 1 CMV, 1 sepsis, 2 urineweg infecties, 2 wond</p>	<p>Geen significant verschil van transplantaat- of patiënt-</p>	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
			niertransplantatie	geïnitieerd op dag -10 Anti-A/B antilichamen werden verwijderd met antigeen specifieke immunoabsorptie (GlycoSorb®). Vier preoperatieve aferese sessies werden op pretransplantatiedag -6, -5, -2 en -1 0.5g/kg intraveneuze immunoglobuline werd toegediend op dag -1 Postoperatief werden immunoabsorptie sessies gedaan op dag 2, 5 en 8 Alle patiënten ontvingen sulfametoxyazol voor 6 maanden ABOi patiënten ontvingen valganciclovir voor 3 maanden gevolgd door valganciclovir voor 6 maanden	jaar ABOc Transplantaat: 90% Patiënt: 97% Follow-up: 3 jaar	infecties <u>A/B antilichaam metingen</u> : mediane IgG en mediane IgM reduceerden significant na alle meetpunten (3-6 maanden, 6-12 maanden, 12-24 maanden en >24 maanden. ABOc <u>Acute afstoting</u> : n=4 (1 antilichaam gemedieerd en 3 cellulair) <u>Infectie</u> : 7 CMV, 1 EBV, 6 sepsis, 11 urineweg infecties, 1 clostridium difficile colitis, 3 wond infecties	overleving, acute afstotingsreactie serum creatinine tussen en GFR in groepen 1, 2 en 3 jaar na transplantatie	

Afkortingen: CMV= cytomegalovirus, EBV=Epstein-Barrvirus

Bijlage 5: Kenmerken en resultaten van niet-vergelijkende studies: immunoadsorptie

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Oettl, 2009 ²¹	Case serie	10	ABOi niertransplantatie met behulp van immunoadsorptie	<p>Immunosuppressie bestond uit rituximab (375mg/m²) 4 weken voor immunoadsorptie. Patiënten werden vanaf 2 weken voor de transplantatie met orale immunosuppressie met tacrolimus, mycofenolaat mofetil, en steroïden behandeld</p> <p>Anti-A/B antilichamen werden verwijderd met antigen specifieke immunoadsorptie (GlycoSorb®). Dagelijkse sessies werden toegepast met als doel een preoperatieve antilichaam titer van IgG<1:8.</p> <p>0.5g/kg intraveneuze immunoglobuline werd één dag voor de operatie toegediend</p> <p>Postoperatief werden 3 immunoadsorptie sessies gedaan</p>	Transplantaat: 100% Patiënt: 100% Follow-up: 489 dagen (183-916)	<p><u>Afstoting:</u> 1 acute afstoting, 1 acute humorale afstoting, 1 transplantaat pyelonefritis</p> <p><u>Andere complicaties:</u> 1 patiënt hypotensie en bronchiale obstructie, 1 patiënt pyelonefritis, 1 patiënt geïnfecteerde nierstenen en terugkerende urineweginfectie</p>		C
Hugo, 2008 ²²	Case serie	7	ABOi niertransplantatie met behulp van immunoadsorptie	<p>Immunosuppressie bestond uit rituximab (375mg/m²) 4 weken voor immunoadsorptie. Patiënten werden vanaf 2 weken voor de transplantatie met orale immunosuppressie met tacrolimus, mycofenolaat mofetil, en steroïden behandeld</p>	Transplantaat: 100% Patiënt: 100% Follow-up: 5 maanden (1-24)	<p><u>Acute afstoting:</u> geen Andere vormen van afstoting zijn niet weergegeven</p> <p><u>Infecties:</u> niet weergegeven</p>	Bij 1 patiënt waren 3 additionele plasmaferesen nodig om de gewenste titer te bereiken	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Norden, 2006 ²³	Case serie	14	ABOi niertransplantatie met behulp van immunoabsorptie	<p>Anti-A/B antilichamen werden op dag 6, 5, 4, en 1 voor de transplantatie verwijderd met antigeen specifieke immunoabsorptie (GlycoSorb®) met een preoperatieve antilichaam titer van IgG<1:8 als doel</p> <p>Inductiebehandeling met basiliximab op dag 4 voor de operatie</p> <p>Postoperatief werd 1 isoaglutinine-titer-gestuurde immunoabsorptie toegepast</p> <p>Behandeling met mycofenolaat mofetil werd 10 dagen voor de transplantatie geïnitieerd. Rituximab (375mg/m²) werd bij 8/14 patiënten toegepast. Behandeling met tacrolimus en steroïden werd op de dag van de transplantatie geïnitieerd</p> <p>Preoperatief werden de patiënten 3-6 maal behandeld met immunoabsorptie (GlycoSorb®)</p> <p>Postoperatief werden 3 immunoabsorptie(GlycoSorb®) sessies toegepast bij 10 patiënten.</p>	Transplantaat: 87% Patiënt: 100% Follow-up: 5 maanden (1-24)	<p><u>Acute afstoting:</u> 1 acute non-reversibele humorale afstoting, 1 reversibele cellulaire afstoting 3 weken na transplantatie.</p> <p><u>Infecties:</u> 1 patiënt had koorts, 1 patiënt had ernstige leukopenie</p>	C	

Afkortingen: CMV= cytomegalovirus, EBV=Epstein-Barrvirus

Bijlage 6: Kenmerken en resultaten van vergelijkende studies: andere technieken

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Futagawa, 2006 ²⁴	Retrospectieve vergelijkende studie	ABOi: 392 ww 191 van levende donoren ABOc: 97050 ww 37612 van levende donoren	ABOi vs ABOc	Registratiedatabase met patiënten van 256 centra met die verschillende ABOi transplantatieprotocollen gebruiken	<u>Transplantaat:</u> Na 5 jaar: ABOi=66,9%, ABOc=66,7%, p>0,05 (Kaplan-meier curve) ABOi A2: significant lagere transplantaat overleving ten opzichte van ABOi-niet-A2 bij overledene donoren Levende donoren: na 5 jaar overleving transplantaat in ABOi met levende donoren was 66,2% vs 79,5% voor ABOc donoren (p=0.006) In patiënten met overleving > 1 jaar was er geen significant verschil tussen ABOi en ABOc wat betreft lange termijn transplantaat overleving	<u>ABOi</u> Afstoting (1 jaar): Overleden donoren: 25,6% Levende donoren: 22,3% <u>ABOc</u> Afstoting (1 jaar): Overleden donoren: 25,9% Levende donoren: 21,5%		B
Gloor, 2003 ²⁶	Retrospectieve vergelijkende studie	18 vs 81	ABOi vs ABOc	Eerste 8 A2 patiënten kregen geen voorbehandeling. De volgende 2 patiënten kregen plasmaferese (1 plasma volume) en 1 patiënt onderging splenectomy Niet-A2 ABOi patiënten ondergingen allen plasmaferese (1 plasma	<u>ABOi</u> Transplantaat: 89% (1 jaar) Patiënt: 94% <u>ABOc</u> Transplantaat: 96% (1 jaar) Patiënt: 99% <u>ABOi A2</u> Transplantaat: 90% (1 jaar) Patiënt: 80%	<u>ABOi</u> Antilichaam gemedieerde reactie: 28%. Dit kwam vaker voor in de A2 ontvangers in vergelijking met niet-A2 ontvangers (40% vs 13%) 44% van de patiënten had complicaties van de transplantatie	Transplantaat functie is vergelijkbaar tussen de groepen	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
				volume) op dag -4, -2, -1 en 0 en alle ondergingen splenectomie tijdens de transplantatie.	<u>ABOi niet-A2</u> Transplantaat: 100% (1 jaar) Patiënt: 100%	<u>ABOc</u> Niet gerapporteerd		
Schwartz, 2006 ²⁵	Retrospectieve vergelijkende studie	40 vs 77	ABOi vs ABOc	Alle ABOi patiënten werden behandeld met antilichaam inductie met polyklonaal konijnen-anti-humane T cel 1,5 mg/kg/dag voor 10 dagen Onderhoudsbehandeling bestond uit tacrolimus, mycofenolaat mofetil, en steroïden Voor niet-A2 transplantaties, werd plasmaferese (1 plasma volume) op dag -4, -2, -1 en 0 toegepast met als doel een titer van 1:8. Post-transplantatie werd plasmaferese 2 weken voortgezet om een titer van 1:16 te behouden De eerste 8 ABOi A2 ontvangers ondergingen geen pretransplantatie conditionering. De eerste 10 ABOi niet-A2 ontvangers ondergingen splenectomie. Na mei 2003 niet meer maar	<u>ABOi</u> Transplantaat: 90% (na 1 jaar overlevende patiënten) Patiënt: 95% (1 jaar) <u>ABOc</u> Transplantaat: 96% (na 1 jaar overlevende patiënten) Patiënt: 97% (1 jaar)	<u>ABOi</u> Acute humorale afstoting: geen Cellulaire afstoting: 6,5% <u>ABOc</u> Acute humorale afstoting: geen Cellulaire afstoting: geen Totaal aantal complicaties per patiënt was 2,7 ± 2,9 en 3,6 ± 3,4, voor ABOc en ABOi respectievelijk (p>0,05) Aantal chirurgische	Geen significant verschil in overleving van patiënten en transplantaat	B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Takahashi, 2004 ²⁷	Retrospectieve vergelijkende studie	411 vs 1055	ABOi vs ABOc	<p>ontvingen de patiënten rituximab (375mg/m²) 1 week voor de transplantatie</p> <p>Alle patiënten werden behandeld met antilichaam inductie met polyklonaal konijnen-anti-humane T cel 1,5 mg/kg/dag voor 10 dagen</p> <p>Onderhoudsbehandeling bestond uit tacrolimus, mycofenolaat mofetil, en steroïden. Er werden geen anticoagulanten toegepast als onderdeel van het protocol</p> <p>Antilichaam verwijdering middels 2 tot 3 sessies pretransplantatie plasmaferese of immunoabsorptie (Biosynorg®). Posttransplantatie alleen sessies indien nodig (plotse toenames van anti-A/B antilichaam titer in de eerste week na transplantatie en in patiënten met pathologische diagnose van antilichaam gemedieerde reactie</p>	<p><u>ABOi</u> Transplantaat: 84%, 80%, 71%, 65% en 59% na 1, 3, 5, 7 en 9 jaar Patiënt: 93%, 89%, 87%, 85% en 84%, na 1, 3, 5, 7 en 9 jaar</p> <p><u>ABOc</u> Transplantaat: 96%, 90%, 81%, 71% en 57% na 1, 3, 5, 7 en 9 jaar Patiënt: 98%, 97%, 94%, 92% en 88%, na 1, 3, 5, 7 en 9 jaar</p> <p>Transplantaat overleving was significant hoger in de</p>	<p>complicaties was hoger in de ABOi groep (p=0,0399)</p> <p>Antilichaam gemedieerde reactie was significant hoger in de ABOi patiënten in de 90 dagen na transplantatie (30% vs 3%)</p> <p><u>ABOi</u> Afstoting: periodes van afstoting gedetecteerd in 58% van de patiënten Chronische transplantaat nefropathie werd gedetecteerd in 16% van de patiënten</p> <p>Complicaties: 83 infecties, 21 gastrintestinale symptomen, 15 diabetes, 9 hepatische verslechtering, 8</p>	B	

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Tanabe, 2003 ²⁸	Retrospectieve vergelijkende studie	141 vs 777	ABOi vs ABOc	<p>Farmacologische immunosuppressie bestond uit calcineurine remmer (ciclosporine of tacrolimus), steroïden en een antimetabool (azathioprine of mizoribine)</p> <p>Splenectomie werd toegepast bij 98% van de patiënten</p> <p>Anticoagulatie: in 223 patiënten posttransplantatie Antilichaam verwijdering middels 2 tot 3 sessies pretransplantatie double filtration plasmapheresis. Anti-A/B IgG en IgM titers werden gereduceerd tot 1:32 of lager. Immunoabsorptie met Biosynorb®</p> <p>Farmacologische immunosuppressie bestond uit methylprednisolon, ciclosporine of tacrolimus), en azathioprine of mycofenolaat mofetil. Voor het gebruik van</p>	<p>patiënten groep < 29 jaar vs 30 jaar of ouder (p<0.001)</p> <p>Transplantaat overleving was significant hoger in de patiënten groep die anticoagulatie ontvingen na de transplantatie (p<0.01)</p> <p><u>ABOi</u> Transplantaat: 82%, 76% en 56% na 1, 5 en 10 jaar Patiënt: 94%, 94%, 88% en 84% na 1, 5, 10 en 13 jaar</p> <p><u>ABOc</u> Transplantaat: 96%, 85%, 67% en 58% na 1, 5, 10 en 13 jaar Patiënt: 99%, 97%, 92% en 91% na 1, 5, 10 en 13 jaar</p>	<p>chirurgische complicaties, 7 hypertensie en 7 lymfocele</p> <p>Overlijden: 14% met pneumonie, leverfalen, hartfalen hersenbloeding en multipel orgaan falen als belangrijkste oorzaken</p> <p><u>ABOc</u> Niet gerapporteerd</p> <p><u>ABOi</u> Acute afstoting: 60% Chronische afstoting: 8,5%</p> <p><u>ABOc</u> Acute afstoting: 49% Dood: 5,3%</p>		B

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type onderzoek	Aantal patiënten	Interventie	Behandel protocol	Overleving	Complicaties	Commentaar	Level of evidence
Takahashi, 2002 ²⁹	Retrospectieve vergelijkende studie	100 vs 756	ABOi vs ABOc	<p>mycofenolaat mofetil werd antilymphocyte globuline en deoxyspergualine toegediend</p> <p>In de meeste patiënten voor 1999, werd transplantaat blootgesteld aan 150 rad radiatie per dag op dag 1, 3 en 5 na transplantatie.</p> <p>Splenectomie werd toegepast bij alle patiënten (op 1 na)</p> <p>Anticoagulatie: in 223 patiënten posttransplantatie</p> <p>Niet bekend.</p> <p>Tacrolimus werd gebruikt als immunosuppressiva</p>	<p><u>ABOi</u> Transplantaat: 83%, 83% en 83% na 1, 2 en 3 jaar Patiënt: 97%, 97%, en 97%, na 1, 2 en 3 jaar</p> <p><u>ABOc</u> Transplantaat: 96%, 94% en 91% na 1, 2 en 3 jaar Patiënt: 99%, 98% en 98% na 1, 2, en 3 jaar</p>	Niet bekend.	Geen significant verschil in permanent tacrolimus niveau	B

Tanabe, 1998 ³⁰	Retrospectieve vergelijkende studie	67 vs 366	ABOi vs ABOc	<p>Anti A/B antilichaam verwijdering middels 2 sessies pretransplantatie double filtration plasmapheresis en 3-4 sessies immunoabsorptie tot IgG/IgM titers lager waren als 1:16</p> <p>Farmacologische immunosuppressie bestond uit methylprednisolon, ciclosporine, azathioprine, antilymphocyte globuline en deoxypergualine</p> <p>Splenectomie werd tijdens de transplantatie uitgevoerd bij alle patiënten</p>	<p><u>ABOi</u> Transplantaat: 79% na 1, 2, 3 en 4 jaar, 75% na 7 en 8 jaar. Tot drie jaar ABOi significant hoger transplantaat verlies, na 4 jaar vergelijkbaar Patient: 93% na 1 jaar. Vergelijkbaar bij ABOc patiënten</p>	<p><u>ABOi</u> Acute afstoting: 5 patiënten Chronische afstoting: 5 patiënten Dood: 5 waarvan 3 met behoud van functionerend transplantaat Stoppen met immunosuppressie: 3</p> <p><u>ABOc</u> Acute afstoting: 8 patiënten Chronische afstoting: 20 patiënten Glomerulonefritis in 1 patiënt</p> <p>Infecties: CMV in 10 patiënten, urinewegsinfecties in 2 patiënten, herpes zoster in 2 patiënten, hemorragische cystitis in 3 patiënten</p>	B
----------------------------	---	-----------	-----------------	--	--	--	---

Bijlage 7: Overzicht gepubliceerde standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)	Oostenrijks HTA instituut	Opname in de vergoedingscatalogus wordt niet aanbevolen. Het beschikbare bewijs is niet voldoende om het netto effect van de behandeling te kunnen bepalen. Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). IgG-Apherese bei ABO-inkompatibler Nierentransplantation. Decision Support Document nr. 025. Systematischer Review. 2009. Geraadpleegd in augustus 2009 via http://eprints.hta.lbg.ac.at/834/1/DSD_25.pdf .	Maart 2009
Australia and New Zealand Horizon Scanning Network (ANZHSN)	Instantie die onder andere het Ministerie adviseert over nieuwe technologieën in de gezondheidszorg.	Over het algemeen, laat het beschikbare bewijs zien dat ABOi niertransplantaties mogelijk zijn, met in potentie vergelijkbare transplantaat en patiënten overleving in vergelijking met ABOc transplantaties. Er zijn echter nog veel punten die meer duidelijkheid behoeven, zoals onder andere het bepalen van het optimale behandelprotocol, het bepalen van de noodzakelijkheid van splenectomie en eventuele over-immunosuppressie. ANZHSN. ABO incompatible kidney transplantation. 2008. Geraadpleegd in augustus 2009 via http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/211ABF81A69CA39DCA2575AD0080F3DC/\$File/HSR%20ABO%20incompatible%20kidney%20transplantation.pdf	Mei 2008
CIGNA	Amerikaanse verzekeraar	Recente studies hebben aangetoond dat ABOi transplantaties kunnen resulteren in vergelijkbare overlevings percentages ten opzichte van ABOc. Bij patiënten met een hoge bloedspiegel van anti-stoffen voor aanvang van plasmaferese zijn hogere afstotingspercentages en vroegtijdig verlies van het transplantaat gerapporteerd.	15 september 2008

Bijlage 8: Overzicht richtlijnen

Organisatie	Standpunt	Datum
European Association of Urology	Totdat lange termijn data beschikbaar zijn, en belangrijke aspecten van het behandel protocol zijn opgelost (met name standaardisatie), wordt deze behandelingen als experimenteel gezien en zou deze alleen moeten plaatsvinden in het kader van klinische studies.	Maart 2009

Bijlage 9: Kostenconsequentieraming uitbreiding niertransplantaties

Uitgangspunten:	Variante 1	Variante 2	Bron
Kosten van 1 reguliere niertransplantatie in 2008 gemiddeld			
- voor de ontvanger (incl. voor- en natraject)	45.000	45.000	DIS 2008
- voor de donor (incl. voor- en natraject)	12.000	12.000	DIS 2008
Meerkosten ABOi per transplantatie	36.000	36.000	Erasmus MC
Totale kosten per ABOi niertransplantatie	93.000	93.000	
Kosten van 1 niertransplantatie in volgende jaren per jaar	10.000	10.000	
Kosten van dialyse per nierpatiënt per jaar	60.000	90.000	Hans Mak-instituut
Aantal behandelingen per jaar	35	35	

Variante 1: Dialysekosten per patiënt zijn € 60.000 per jaar			
	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Kosten ABOi niertransplantaties in 1e jaar van invoering (35 transplantaties x 93.000 per transplantatie)	3.255.000		
Besparing op dialysekosten in 1e jaar van invoering (35 x 60.000)	2.100.000		
Netto kosten ABOi niertransplantaties in 1e jaar van invoering	1.155.000		
Jaarlijkse kosten ABOi niertransplantatie in jaar 2 en 3 (35 x 10.000)		350.000	350.000
Jaarlijkse besparing op dialysekosten in jaar 2 en 3 (35 x 60.000)		2.100.000	2.100.000
Jaarlijkse netto kosten ABOi niertransplantaties jaar 2 en 3		-1.750.000	-1.750.000

Variante 2: Dialysekosten per patiënt zijn € 90.000 per jaar			
	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Kosten ABOi niertransplantaties in 1e jaar van invoering (35 transplantaties x 93.000 per transplantatie)	3.255.000		
Besparing op dialysekosten in 1e jaar van invoering (35 x 90.000)	3.150.000		
Netto kosten ABOi niertransplantaties in 1e jaar van invoering	105.000		
Jaarlijkse kosten ABOi niertransplantatie in jaar 2 en 3 (35 x 10.000)		350.000	350.000

Jaarlijkse besparing op dialysekosten in jaar 2 en 3 (35 x 90.000)	3.150.000	3.150.000
Jaarlijkse netto kosten ABOi niertransplantaties jaar 2 en 3	-2.800.000	-2.800.000