

# Landelijk Protocol: Cross-over+ niertransplantatie

Versie juni 2022 (v.0.2)

**Dit is een uitgave van:**

De Nederlandse Transplantatie Stichting  
Haagse Schouwweg 6 | 2332 KG Leiden  
Postbus 2304 | 2301 CH Leiden  
[transplantatiestichting.nl](http://transplantatiestichting.nl)

**Auteurs:**

Joke Roodnat  
Aline Hemke  
Marry de Klerk

Het Cross-over+ programma wordt uitgevoerd door de NTS, de niertransplantatiecentra en het Nationaal Referentie Laboratorium Leiden. Daarbij wordt nauw samengewerkt met het Landelijk Overleg Nier Transplantatie (LONT) en de werkgroep Cross-over van het LONT.

Het protocol is samengesteld in overleg met de hiervoor genoemde partijen en wordt jaarlijks gereviseerd. Ook de NVN heeft het protocol becommentarieerd en geaccordeerd.

Vermenigvuldigen van informatie uit deze publicatie is toegestaan.



## Inhoudsopgave

1. Deelnemende Centra en Organisaties	p 4
2. Afkortingen en definities	p 5
3. Inleiding	p 6
3.1. Achtergrond	p 6
3.2. Hoog geïmmuniseerde patiënten	p 6
3.3. Langwachtenden	p 7
4. Cross-over+ Wat is nieuw?	p 8
5. Cross-over+ Deelnemers, prioriteit en privileges	p 9
5.1. Deelnemers Cross-over+	p 9
5.2. Prioriteiten en privileges per deelnemersgroep	p 9
5.2.1. Geselecteerde HI patiënten: sHI	p 9
5.2.2. Langwachtenden	p 11
5.2.3. Medische indicatie	p 12
5.2.4. Altruïstische donoren	p 12
5.2.5. Koppel donor die niet landelijk wordt geaccepteerd	p 12
5.2.6. Compatibele paren	p 12
5.2.7. Kinderen	p 12
5.2.8. Voormalig nier-donor die zelf ontvanger wordt	p 13
5.2.9. Cross-over patiënt, afgekeurd tijdens Cross-over operatie	p 13
6. Cross-over+ beoordelingscommissie	p 14
7. Medische en psychosociale indicatie en contra-indicatie	p 15
8. Voorlichting over Cross-over+ deelname	p 15
8.1. Cross-over+ procedure	p 15
8.2. Afwijkende opties voor de verschillende deelnemende groepen	p 15
9. Aanmelding voor Cross-over+ deelname	p 17
9.1. Aanmeldingsprocedure	p 17
9.2. Aanmelding per verschillende deelnemersgroep	p 17
9.3. Inzichtelijkheid applicatiescherm	p 18
9.4. Bloed voor Nationaal Referentie Laboratorium Leiden	p 18
9.5. Beoordeling prioriteitsverzoeken door Cross-over+ beoordelingscommissie	p 19
10. Het matchen	p 19
10.1. Selectie	p 19
10.2. Het algoritme	p 19
10.3. Selectie wachtlijstpatiënt	p 20
10.4. Puntensysteem	p 21
10.5. Initiële matchuitslag	p 21
10.6. Uitvoeren kruisproeven	p 21
10.7. Definitieve match uitslag op basis van kruisproeven	p 22
10.8. Extra match run i.v.m. ont koppeling na definitieve uitslag	p 22
11. Donor reist naar centrum van Cross-over ontvanger	p 23
12. Donatie-transplantatie	p 23
13. Financiële afhandeling	p 24
14. Nazorg	p 24
15. Gegevens deelnemende centra	p 24
16. Overlegstructuur	p 24
17. Vaststelling en wijzigingen protocol	p 25
17.1. Verantwoordelijkheid en beheer protocol	p 25
17.2. Jaarrapportage	p 25



18. Bronvermelding

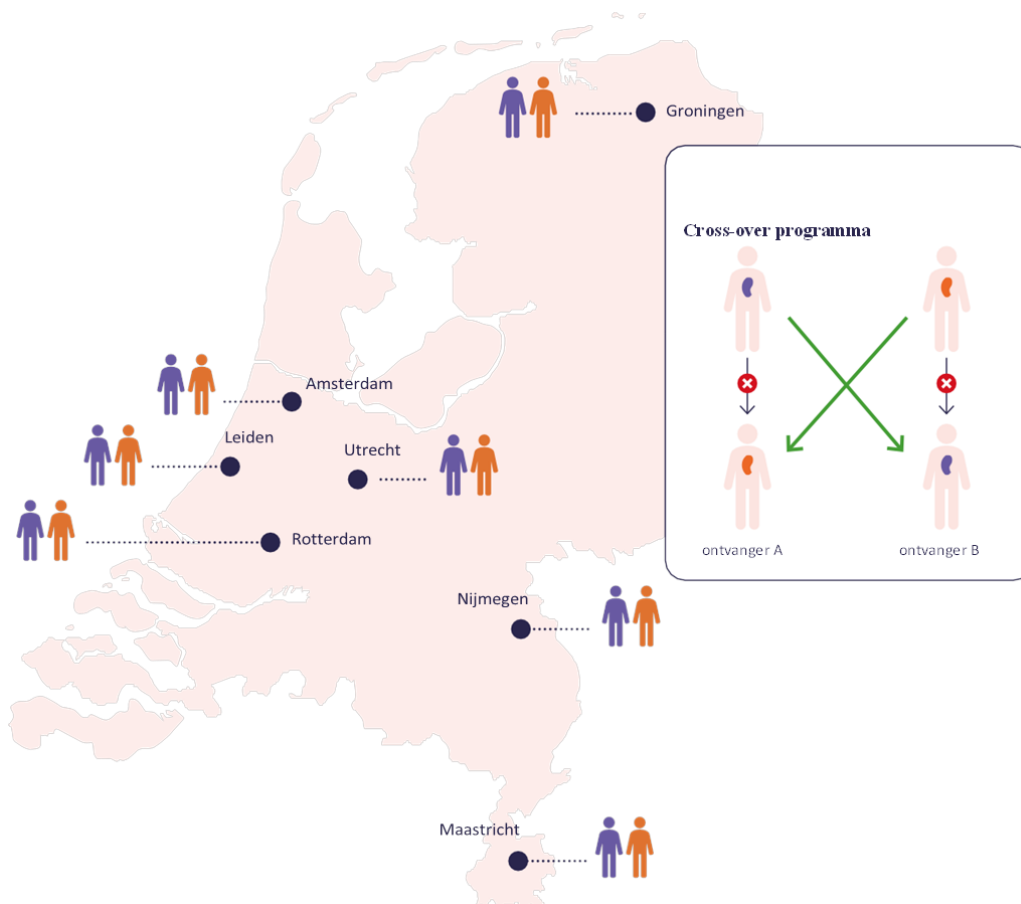
p 26

19. Informatie brochure patiënten en donoren

p 26

## 1. Deelnemende Centra en Organisaties

- Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS)
- Amsterdam universitair medische centra (Amsterdam UMC)
- Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)
- Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC)
- Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC)
- Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboud UMC)
- Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht)
- Erasmus Medisch Centrum (EMC)



## 2. Afkortingen en definities

ABOi	Bloed groep ABO incompatibel
AM	Acceptable Mismatch program van Eurotransplant
CDC	Complement Dependent Cytotoxicity
CIAT	Computerised Integration of Alternative Transplantation programs
DSA	Donor Specific Antibody
ENIS	Eurotransplant Network Information System
ET	Eurotransplant
FACS	Fluorescence-activated cell sorting/Flow Cytometric crossmatch
HI	Highly Immunised (vPRA>85%)
HLAi	HLA incompatible: er zijn antistoffen tegen de donor
MFI	Mean Fluorescence Intensity
PRA	Panel Reactive Antibody
SA	Single Antigen
sHI	selected Highly Immunised patient
vPRA	virtual Panel Reactive Antibody



### 3. Inleiding

#### 3.1. Achtergrond

Helaas blijken potentiële donoren soms niet geschikt om direct te doneren aan hun beoogde ontvanger. Dit is het geval bij bloedgroep-incompatibiliteit en/of HLA-incompatibiliteit (positieve kruisproef). Cross-over niertransplantatie kan dan een oplossing bieden. Om een zo groot mogelijk populatie te verkrijgen, is het belangrijk dat alle niertransplantatiecentra in Nederland samenwerken. In het kader van deze samenwerking is in 2003 het eerste Cross-over niertransplantatie protocol ontwikkeld en is in 2004 gestart met het nationale Cross-over programma.

Naast het Cross-over programma voor incompatibele paren heeft Nederland de afgelopen 10-15 jaar een aantal andere alternatieve levende donor nier transplantatieprogramma's in gebruik genomen: donatie door altruïsten direct, of aan een incompatibel koppel (domino-paired donatie), het ABO-incompatibele transplantatie programma en het HLA-incompatibele transplantatie programma.

Behalve het Cross-over programma (incl. landelijke toewijzing van altruïsten) zijn de meeste programma's niet computer ondersteund en niet landelijk maar lokaal georganiseerd. Dit maakt het matchen van ontvanger en donor minder efficiënt en tijdrovend. Alleen het HLA-desensibilisatie programma heeft een landelijk protocol en landelijke samenwerking.

In 2015/2016 heeft het EMC-Rotterdam daarom in samenwerking met ErasmusQ intelligence CIAT (Computerized Integration of Alternative Transplantation programs) ontwikkeld, een computer programma voor levende donor nier allocatie, waarin alle alternatieve levende donatie programma's zijn geïntegreerd, met de volgende doelstellingen (1):

- Betere kansen voor de hoog geïmmuniseerde patiënt
- Optimaliseren allocatie van altruïstische donoren
- Betere kansen voor langwachtende ontvangers
- Behoud doelstelling van zo hoog mogelijk aantal niertransplantaties

In CIAT werden de meeste regels van het nationale Cross-over programma overgenomen; daarnaast zijn er een aantal aanpassingen en toevoeging van nieuwe regels waardoor de kansen voor 1) hoog geïmmuniseerde patiënten en 2) voor langwachtende kandidaten groter werden. Om ervoor te zorgen dat ook hoog geïmmuniseerde wachtlijst patiënten zonder potentiële levende donor, geprioriteerd kunnen worden voor een transplantatie werd ook de volledige postmortale wachtlijst meegenomen in het programma. Deze populatie deed normaal gesproken dus niet mee aan het Cross-over programma maar kan nu aan het einde van een domino-keten worden gematched. Het nieuwe en op CIAT gebaseerde "Cross-over+" programma gaat het huidige, verouderde cross-over programma vervangen.

#### 3.2. Hoog geïmmuniseerde patiënten

In Nederland is inmiddels 15 % van de ontvangers op de ET wachtlijst en 30% van de deelnemers aan het landelijke Cross-over programma hoog geïmmuniseerd, terwijl dit voor slechts 5% van de algemene bevolking geldt. Zij worden dus zeer beperkt getransplanteerd en staan soms heel lang op



de wachtlijst. In Nederland heeft deze populatie op dit moment de grootste kans op een nier via het overleden donor Acceptable Mismatch (AM) programma van Eurotransplant (2).

Voor een speciale groep hoog geïmmuniseerden met een levende donor is inmiddels het HLA-desensibilisatie programma beschikbaar (3).

Het resultaat van HLA-desensibilisatie is afhankelijk van de mate van HLA incompatibiliteit: transplantaties met een tevoren positieve CDC kruisproef hebben de slechtste resultaten, negatieve CDC maar positieve flow kruisproef zit ertussenin en transplantatie bij alleen positieve DSA's in de single antigeen test (SA) heeft de beste resultaten na desensibilisatie (4). Bij de positieve DSA's in de single antigeen test is er ook nog onderscheid naar de hoogte van de MFI (mean fluorescence intensity). Hoe hoger deze MFI van de anti-HLA antistoffen, hoe groter de kans op een positieve CDC kruisproef (5). Transplantatie na HLA-desensibilisatie behandeling vindt alleen plaats als de CDC kruisproef uiteindelijk negatief is geworden. Het heeft dus zin om vóór de desensibilisatie een match te zoeken met het laagste risico op een persisterende positieve CDC kruisproef na desensibilisatie behandeling en het laagste risico op rejectie. Uit onderzoek is gebleken dat bij combinaties met unacceptables met een MFI kleiner dan 8000 (One Lambda®) de kans heel groot is dat de CDC kruisproef dan negatief is (6). Deze resultaten worden door het Nationaal Referentie laboratorium in Leiden bevestigd.

Bij donor-ontvanger koppels die zonder succes hebben meegedaan aan het Cross-over programma maar waarvan de ontvanger uiteindelijk is goedgekeurd voor HLA-desensibilisatie is de combinatie met de eigen potentiële donor soms erg ongunstig in de zin van het aantal HLA-unacceptables en de MFI hiervan. Voor deze selecte populatie zou het wenselijk zijn te zoeken naar een beter passende, minder incompatibele, donor in de Cross-over+ pool. In Cross-over+ wordt de kans op een levende donor nier voor een geselecteerde groep van hoog geïmmuniseerden dus vergroot.

### 3.3. Langwachtenden

Niet-geïmmuniseerde bloedgroep A en AB ontvangers hebben over het algemeen de kortste wachttijd. De wachttijd voor geïmmuniseerde patiënten, vooral met bloedgroep O en B, kan flink oplopen. Natuurlijk wordt de kans op een match groter bij langere wachttijd maar desondanks wachten velen lang.

Sinds tientallen jaren vinden er wereldwijd en in Nederland ABO-incompatibele niertransplantaties plaats met goede resultaten (7). Ook hier geldt dat, door de noodzakelijke voorbereiding, ABOi transplantatie alleen met een nier van een levende donor kan plaats vinden. In Cross-over+ wordt de kans op een levende donor nier voor langwachtenden vergroot door ABOi matching toe te staan.



## 4. Cross-over+ Wat is nieuw?

Om de voordelen van het Rotterdamse CIAT programma landelijk te kunnen toepassen worden in het nieuwe nationale Cross-over+ programma het huidige nationale Cross-over programma en het CIAT samengevoegd. Dit hoofdstuk beschrijft kort de nieuwe mogelijkheden en regels van het nieuwe Cross Over+ protocol. De uitgebreide toepassingen vindt u in Hoofdstuk 5.

**Nieuwe/gewijzigde onderdelen daarin zijn:**

- **Prioriteit** betekent voorrang boven alle deelnemers zonder prioriteit. Als er een passende donor in de pool aanwezig is dan zal deze altijd aan de ontvanger met prioriteit worden gekoppeld, zelfs als dit gaat ten koste van de andere doelen zoals het maximaal te behalen aantal transplantaties. Prioriteit kan worden gegeven aan een selectie van hoog geïmmuniseerde patiënten en in exceptionele gevallen vanwege een medische of andere indicatie. Prioriteit verloopt altijd via de Cross-over+ commissie.
- **Privileges** vergroten de kans op een match of de kans op een betere match door het verlenen van voorrechten. Er wordt geen voorrang gegeven boven alle andere deelnemers (zoals wel gedaan wordt bij prioriteit). Privileges kunnen zijn: het toestaan van ABOi matching of, HLAi matching, extra wachttijd, deelname met meer dan 1 potentiële donor, kinderbonus, beperking van maximum aantal HLA mismatches, beperking van maximum leeftijd donor (NB de privileges extra wachttijd en kinderbonus vergroten de kans op een match door voorrang op basis van wachttijd, de andere privileges vergroten de kans op een betere match).
- **Koppel met niet-landelijk acceptabele donor** kan toch deelnemen
- **Altruïstische donoren:** Standaard instelling is landelijke donatie. Indien een altruïstische donor uitsluitend in eigen centrum wil doneren dan is dit een keuzemogelijkheid.
- **Selectie van de wachtlijst patiënt** aan het eind van de keten startend met altruïst verloopt vrijwel volgens hetzelfde algoritme als bij selectie van de koppel ontvanger.
- **Deelname van kinderen** met en zonder donor
- **Puntensysteem:** aangezien aan het eind van de keten een wachtlijstontvanger van een ander centrum kan worden geselecteerd, wordt een puntensysteem gehanteerd om de balans tussen de centra te waarborgen (zie Hoofdstuk 10.4).
- **vPRA** vervangt in de nieuwe allocatieregels de oude match probability
- **HLA mismatches en HLA-DR mismatches** zijn toegevoegd aan de nieuwe allocatieregels
- De mogelijkheid van **exclusie van de combinatie van klasse 1 én 2 lage MFI unacceptables** is toegevoegd.
- DPA1, DQA1 DPB1 typering en DP epitopen van donoren en hiertegen gerichte unacceptables van ontvangers worden toegevoegd aan de allocatie regels zodra dit beschikbaar is.
- Er is een **Cross-over+ commissie** aan het programma toegevoegd.





## 5. Cross-over+ Deelnemers, prioriteit en privileges

### 5.1. Deelnemers Cross-over+

1. HLA- en/of ABO-incompatibele koppels,
2. Incompatibele koppels waarvan de donor niet landelijk acceptabel is.
3. Incompatibele koppels met kind als ontvanger
4. Immunologisch compatibele koppels (vrijwillige Cross-over koppels).
5. Altruïstische donoren (ook als zij regionaal willen doneren)
6. De complete Nederlandse wachtlijst voor een postmortale donornier, inclusief kinderen

### 5.2. Prioriteiten en privileges per deelnemersgroep

#### 5.2.1. Geselecteerde HI patiënten: sHI

##### 5.2.1.1. Definitie sHI

- **Definitie unacceptables voor vaststellen vPRA (overgenomen van HLA WN bespreking van jan 2022) :**
  - *In CDC bewezen antistof (detecteerbaar in aanwezigheid van DTT, ongeacht of deze verklaard kan worden uit immunologisch event).*
  - *In single antigen test bead positiviteit MFI > 4000 (One Lambda®) en igv Immucor® bij een positieve call met de Immucor® software, vaak rond MFI 500. In bepaalde situaties kan van deze regel worden afgeweken bv meerdere beads voor hetzelfde antigen en immunologische events (bv immunologische event jaren geleden met DQ2 en alle beads DQ2 net onder de grens). Ook op grond van epitopen en of ratio's kunnen uitzonderingen worden gemaakt.*
  - *Herhaalde mismatches worden alleen geïnccludeerd in vPRA berekening, als zij zijn aangetoond in antistof testen met MFI>1000 (One Lambda®) en/of positieve call met Immucor® software, vaak rond MFI 500. In bepaalde gevallen zoals bijvoorbeeld bij missende informatie kan hier van worden afgeweken.*
- Als, op grond van bovenstaande criteria, vPRA  $\geq 85\%$ , dan kan patiënt worden beoordeeld voor sHI in het cross over+ programma. Dit gebeurt pas na toestemming van de patient.
- sHI patiënten zijn een selectie van HI patiënten, die een zeer lage kans heeft op een compatibele match.
- sHI definitie, zie ook stroomdiagram:
  - HI patiënten die 2 jaar zonder succes participeerden in het AM programma.
  - HI patiënten die 2 jaar hebben gedialyseerd maar die zijn geweigerd voor het AM programma.
  - sHI kwalificatie kan mét of zonder potentiële levende donor.
  - Toekennen van sHI aan een patiënt die aan de criteria voldoet gaat altijd via de Cross-over+ commissie.



- Omdat sHI patiënten een zeer kleine kans hebben op een match, kunnen zij altijd meedoen aan de run, ook als zij op NT op postmortale wachtlijst staan; de centra moeten controleren en aangeven welke sHI patiënten wel/niet in de volgende Cross-over+ matchingrun kunnen participeren.

#### 5.2.1.2. Prioriteit en privileges sHI

- sHI patiënten krijgen prioriteit
- Zij kunnen in aanmerking komen voor ABOi matching volgens de langwachtenden regel.
- Zij kunnen in aanmerking komen voor HLAi matching. De MFI waarde van de unacceptables worden hiervoor bepaald op het HLA laboratorium van het eigen universitair centrum. Het eigen centrum doet een voorstel t.a.v. unacceptables die acceptabel mogen worden en welke unacceptables een te hoge MFI hebben en die zullen dus unacceptable blijven.
- Potentiële sHI patiënten worden in het eigen universitair centrum overlegd met de immunoloog. Er wordt bekeken welke unacceptables kunnen worden genegeerd. Daarna wordt de patiënt ter beoordeling aangeboden aan de Cross-over+ commissie.
- **Voorstel voor verwijderen unacceptables voor sHI patiënten om mee te doen in het Cross-over+ programma (Overgenomen van HLA WN bespreking van jan 2022) :**
  - *Luminex SA Immucor® <8000 en One Lambda® <10000 zijn evt weg te strepen indien geen herhaalde mismatch, geen zwangerschapsimmunisatie, geen andere aantoonbare immunisatie, geen epitoom vanuit een immunisatie. Dit geldt voor zowel historisch als recent aangetoonde antistoffen, mogelijk ook afhankelijk van de duur dat de antistoffen aanwezig zijn (geweest).*
  - *Luminex SA Immucor® > 8000 en One Lambda® > 10000 worden liever niet verwijderd, tenzij hier een hele goede reden voor is. Deze antistoffen zijn ook vaak detecteerbaar in de CDC screening.*
  - *CDC aantoonbare antistoffen (in aanwezigheid van DTT) in recente sera niet verwijderen, historisch liever ook niet maar mogelijk wel in een latere fase.*
- Indien het Referentie laboratorium een andere mening heeft dan het eigen centrum dan vindt overleg plaats. Er mogen nooit meer unacceptables worden weggestreept dan het eigen centrum aangeeft. De unacceptables met lage MFI kunnen in Cross-over+ worden verwijderd. Deze unacceptables worden niet uit ENIS verwijderd! In ENIS blijft dus het volledige unacceptable profiel gelden.
- De Cross-over+ commissie kent prioriteit toe en neemt een besluit over de unacceptables, en voert patiënt in de applicatie in als sHI met gereduceerde unacceptables.
- De MFI titers worden jaarlijks herhaald in eigen centrum tijdens de jaarcontrole zodat de weggestreepte unacceptables kunnen worden aangepast.
- Voor sHI ontvangers is het mogelijk met maximaal 3 donoren te participeren mits deze donoren zijn goedgekeurd voor donatie.
- Binnen Cross-over+ kunnen ook sHI patiënten zónder potentiële donor voor ABOi en/of HLAi matching in aanmerking komen als wachtlijst ontvanger aan het eind van een keten.

De opties voor sHI patiënten zijn dus:

- Reguliere kans op een ABO en HLA compatibele match

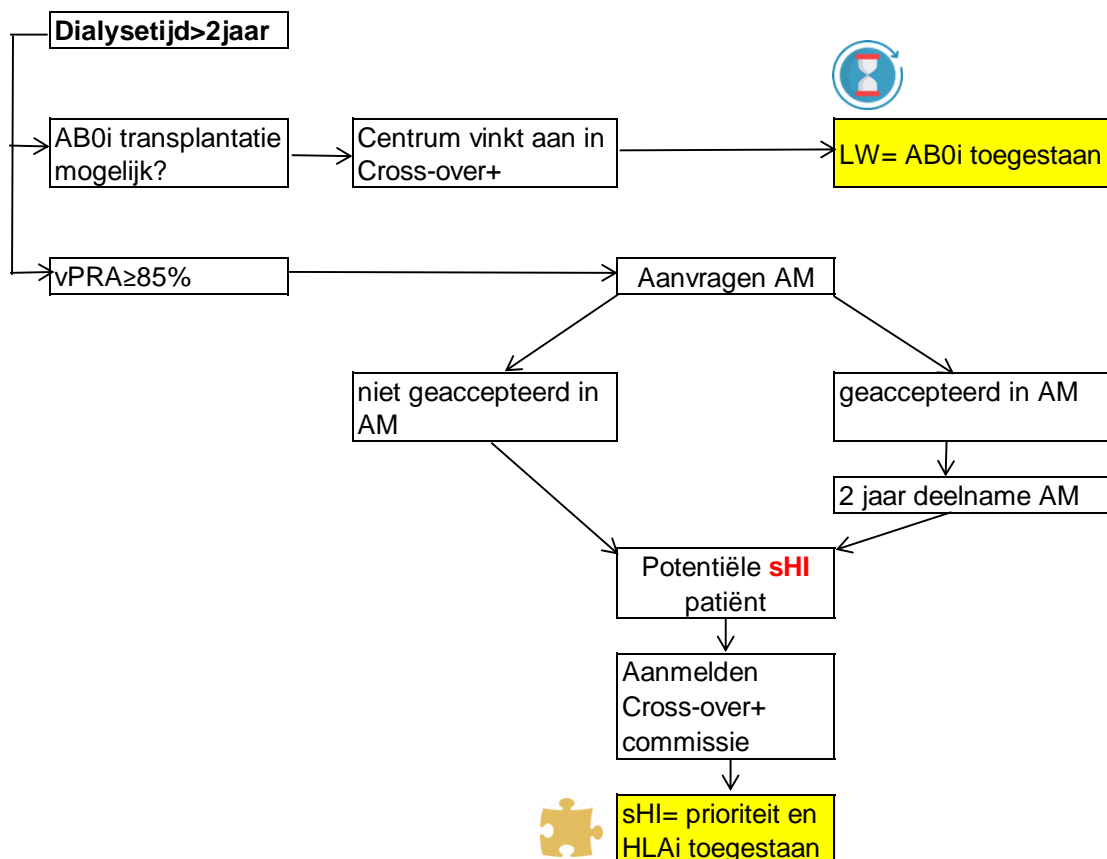
- Kans op een ABOi match
- Kans op een HLAi match doordat unacceptables zijn toegestaan
- Kans op een zowel ABOi als HLAi match

Een match met CDC negatieve maar positieve flow kruisproef kan in het eigen centrum worden getransplanteerd. Indien een CDC positieve match wordt gevonden dan komt de match vooralsnog te vervallen.

### 5.2.2. Langwachtenden

- Langwachtenden zijn patiënten die langer dan 2 jaar dialyseren. Zie stroomdiagram. Zij kunnen privileges krijgen. Tijdens de jaarcontrole in het universitaire ziekenhuis wordt dit met hen besproken: Zij kunnen in aanmerking komen voor ABOi matching (als koppel ontvanger of aan het eind van de keten). Maximaal toegestane anti A en/of anti B titers en adequate serum IgA spiegels zijn gedefinieerd in het protocol van het eigen universitaire centrum. Indien de titers te hoog zijn voor acceptatie voor ABOi transplantatie dan worden deze tijdens de volgende jaarcontrole herhaald. Het centrum geeft aan in Cross-over+ applicatie dat ABOi matching is toegestaan en voor welke bloedgroepen dit geldt.
- Voor langwachtende ontvangers zijn maximaal 3 donoren toegestaan mits deze donoren zijn goedgekeurd voor donatie.

### Stroomdiagram





### 5.2.3. Medische indicatie

Patiënten kunnen *prioriteit* krijgen vanwege medische indicatie. In zeer exceptionele gevallen kan bij de Cross-over+ commissie prioriteit worden aangevraagd vanwege een medische indicatie (bijv. aHUS, primaire hyperoxalurie) of andere reden (bijv. voormalig nierdonor zie 5.2.8, of Cross-over patiënt waarbij transplantatie geen doorgang kon vinden, zie 5.2.9). Dit moet echter tot een minimum beperkt worden aangezien dit grote impact kan hebben op het programma (doelstelling maximaliseren aantal transplantaties). De aanvraag gaat daarom altijd via de Cross-over+ commissie.

### 5.2.4. Altruïstische donoren

- De standaard instelling is: de altruïst doneert landelijk
- Het centrum kan er in overleg met de altruïst voor kiezen de altruïst regionaal te laten doneren. De domino donor doneert dan wel landelijk. Dit kan het centrum zelf invoeren in Cross-over+.
- Verrekening van het inbrengen van een altruïst vindt plaats via het puntensysteem.

### 5.2.5. Koppel donor die niet landelijk wordt geaccepteerd

- De standaard instelling is: de domino donor doneert landelijk
- Indien de donor niet landelijk kan worden geaccepteerd voor Cross-over donatie (bv kleine nier of lastige anatomie) dan kan voor lokale donatie aan de wachtlijst van het eigen centrum worden gekozen. Dit kan alleen in een open keten die start met een altruïst.
- Dit wordt verrekend volgens het puntensysteem
- Het valt te overwegen het in de toekomst mogelijk te maken deze donoren door individuele centra wel of niet te laten accepteren. Daarom overwegen optie wel in te bouwen.

### 5.2.6. Compatibele paren

Koppels die immunologisch compatibel zijn kunnen participeren. Voor deze koppels zijn privileges mogelijk (geen prioriteit). Privileges zijn per individueel koppel instelbaar door het eigen centrum:

- Maximale leeftijd van de nieuwe donor is instelbaar per compatibel koppel
- Maximaal aantal HLA-A mismatches is instelbaar per compatibel koppel
- Maximaal aantal HLA-B mismatches is instelbaar per compatibel koppel
- Maximaal aantal HLA-DR mismatches is instelbaar per compatibel koppel

### 5.2.7. Kinderen

Kinderen kunnen met of zonder donor participeren in Cross-over+. Voor kinderen zijn privileges mogelijk (geen prioriteit). Kinderen <18 jaar krijgen een kinderbonus van 3 jaar extra wachttijd opgeteld bij de wachttijd. Dit wordt automatisch toegekend door het programma als de patiënt in Cross-over+ wordt ingevoerd. Privileges zijn per kind instelbaar door het eigen centrum:

- Maximale leeftijd donor is instelbaar per kind



- Maximaal aantal HLA-A mismatches is instelbaar per kind
- Maximaal aantal HLA-B mismatches is instelbaar per kind
- Maximaal aantal HLA-DR mismatches is instelbaar per kind

#### 5.2.8. Voormalig nier-donor die zelf ontvanger wordt

Het is afhankelijk van de situatie of alleen privilege of zelfs prioriteit wordt gegeven:

Een donor die direct na donatie, als complicatie van de donatie, nierinsufficiënt wordt kan prioriteit krijgen via de Cross-over+ commissie.

Voor voormalig nier donoren die later nierinsufficiënt worden, wordt onderscheid gemaakt naar immunisatie status:

- Niet-geïmmuniseerd: de donor/patiënt krijgt 3 jaar wachttijd extra (privilege) via de Cross-over+ commissie.
- Geïmmuniseerde donor/patiënt wordt beoordeeld door de Cross-over+ commissie. Per individu wordt bezien aan de hand van bloedgroep en vPRA hoe meer voordeel kan worden gegeven, evt. kan prioriteit worden gegeven.

#### 5.2.9. Cross-over patiënt, afgekeurd tijdens Cross-over operatie

Als tijdens de operatie van een Cross-over patiënt blijkt dat deze niet transplantabel is (terwijl zijn donor al heeft gedoneerd), dan kan voor de afgekeurde ontvanger later prioriteit worden aangevraagd via de Cross-over+ commissie.

Voor allocatie van de reeds uitgenomen donornier wordt een aparte cross-over+ run gedaan om een wachtlijst patiënt te selecteren uit het centrum van uitname.



## 6. Cross-over+ beoordelingscommissie

- De Cross-over+ commissie bestaat uit 8 leden uit de 7 universitaire centra: 1 immunoloog van het Referentie laboratorium Leiden, 2 andere immunologen, 3 nefrologen en 2 transplantatie coördinatoren, daarnaast 1 medewerker van de NTS. Per vergadering is tenminste de aanwezigheid nodig van 2 immunologen, 2 nefrologen en 1 Transplantatie coördinator.
- Iedere 2 jaar wordt door het LONT besloten wie er voor de komende periode zitting zullen hebben in de Cross-over+ commissie.
- De Cross-over+ commissie vergadert 8 keer per jaar via Teams (online vergadersysteem): voor en na elke Cross-over+-run. Aanmelden van patiënten met verzoek om prioriteit of privileges kan via de Cross-over+ applicatie. Aanvragen aan de Cross-over+ commissie moeten tenminste 2 weken voor de vergadering binnen zijn. De datums van de vergadering worden een jaar tevoren vastgelegd.
- De Cross-over+ commissie is aanspreekpunt voor NTS medewerkers betrokken bij de Cross-over-rondes.
- De Cross-over+ commissie beoordeelt ontvangers die in aanmerking willen komen voor prioriteit en voor de sHI status en bepaalt welke unacceptables kunnen worden genegeerd en voert dit in in de applicatie.
- Indien het Referentie laboratorium/de cross-over+ commissie een andere mening heeft dan het eigen centrum dan vindt overleg plaats. Er mogen nooit meer unacceptables worden weggestreept dan het eigen centrum aangeeft.
- De Cross-over+ commissie beoordeelt aanvragen voor prioriteit op medische indicatie en voert dit in in de applicatie
- De Cross-over+ commissie heeft opties ter beschikking om de kans van nier donoren die zelf nierinsufficiënt zijn geworden te vergroten en voert dit in in de applicatie (zie Hoofdstuk 5)
- De Cross-over+ commissie beoordeelt de voorlopige en definitieve uitslag van de Cross-over+ run. Tijdens de Cross-over+ commissie bespreking wordt van iedere match voor een sHI patiënt besproken wat het risico van de combinatie is en hoe dit opweegt tegen de kansen van patiënt op een betere match. Dit wordt overlegd met het betreffende centrum. De verantwoordelijke pre-transplantatienefroloog van het eigen universitaire centrum besluit of transplantatie definitief kan doorgaan.
- Bij positieve kruisproef wordt in overleg met het eigen centrum besloten of aanpassingen moeten worden gedaan in het profiel van unacceptables die acceptabel werden gemaakt. Eventueel kunnen acceptables die verantwoordelijk waren voor de positieve CDC weer unacceptable worden gemaakt.

## 7. Medische en psychosociale indicatie en contra-indicatie

De medische indicatie en contra-indicatie voor de ontvanger worden vastgesteld aan de hand van de NTV richtlijn: [https://www.transplantatievereniging.nl/files/Pre-transplantatie\\_onderzoek\\_Niertransplantatie\\_aug\\_2012.pdf](https://www.transplantatievereniging.nl/files/Pre-transplantatie_onderzoek_Niertransplantatie_aug_2012.pdf) (7)

Dit geldt ook voor de donor. NTV richtlijn gebaseerd op de Britse richtlijn:

<https://www.transplantatievereniging.nl/sites/www.transplantatievereniging.nl/files/Samenvatting%20van%20aanbevelingen%20in%20de%20Engelse%20richtlijn%20-%20juni%202020.pdf> (8)

## 8. Voorlichting over Cross-over+ deelname

### 8.1. Cross-over+ procedure

Het pre-transplantatie team legt de Cross-over+ procedure uit:

- Er zijn 4 runs per jaar.
- De kans op een match in het Cross-over+ programma is afhankelijk van de bloedgroep combinatie tussen donor en ontvanger, en hangt af van de immunisatie graad van de patiënt. De NTS verzorgt jaarlijks een overzicht van de kans van slagen.
- Als er een match wordt gevonden dan krijgt de donor een afspraak in het transplantatiecentrum waar hij zal gaan doneren. Sommige onderzoeken worden herhaald (9).
- De opname en de operatie van de donor vindt plaats in het transplantatiecentrum van de geselecteerde ontvanger.
- De basisverzekering van de donor vergoedt (vanaf 1 januari 2015) de reiskosten voor donoren.
- De match kan doorgaan als alle donoren van de match combinatie geaccepteerd worden in de andere centra. Soms kan een donor niet worden geaccepteerd in het andere centrum; dan wordt de keten ontbonden.
- Tijdens de gehele procedure bestaat er een kans dat de match combinatie niet door gaat, omdat een donor of ontvanger niet meer geopereerd kan worden, door medische of andere redenen.
- Alle operaties in de match combinatie worden zo veel mogelijk op dezelfde dag en hetzelfde tijdstip uitgevoerd.
- Anonimiteit tussen de koppels is een voorwaarde om te kunnen deelnemen in het Cross-over+ programma.
- De nefrologische en chirurgische nazorg van de donor vindt plaats in het centrum waar de donor is voorbereid. In overleg met de donor kan deze ook een (telefonische) afspraak krijgen met de chirurg van het centrum waar werd gedoneerd.
- Als er geen match wordt gevonden dan kan het koppel blijven deelnemen aan het programma dat 4 keer per jaar draait.

### 8.2. Afwijkende opties voor de verschillende deelnemende groepen

Het pre-transplantatie team bespreekt de afwijkende opties voor de verschillende deelnemende

groepen. Zie voor volledige informatie hoofdstuk 5.2: Prioriteiten en privileges per deelnemersgroep:

- De kansen van langwachtende patiënten met of zonder levende donor kunnen worden vergroot door de mogelijkheid van een ABOi match te accepteren. De patiënt heeft hiervoor een extra behandeling nodig. Uitleg kans, risico en behandeling. Bloedafname is nodig voor titer bepaling.
- De kansen van sHI patiënten met en zonder levende donor kunnen worden vergroot door een ABOi en/of HLAi match te accepteren. De patiënt heeft hiervoor een extra behandeling nodig. Uitleg kans, risico en behandeling. Bloedafname is nodig voor antistof titer en MFI bepaling.
- Langwachtenden en sHI patiënten kunnen met meerdere potentiële levende donoren deelnemen aan het Cross-over+ programma.
- Altruïstische donoren worden gevraagd landelijk te willen doneren. Eventueel is lokaal doneren mogelijk
- Compatibele paren kunnen privileges krijgen waardoor zij mogelijk een betere match kunnen vinden.
- Kinderen met of zonder levende donor kunnen privileges krijgen
- Voormalig donor kan privileges en zelfs prioriteit krijgen.



## 9. Aanmelding voor Cross-over+ deelname

Er zijn 4 matchprocedures per jaar. Aan het eind van ieder kalenderjaar maakt de NTS per e-mail de data bekend waarop de matches voor dat jaar gedraaid worden (tijdstip altijd 08:00 uur). Tevens worden deze data in het dashboard van de applicatie getoond.

De centra ontvangen 4 weken voor elke matchronde per e-mail een herinnering over de sluitingsdatum voor de volgende run. Aanmelding van deelnemers aan de volgende ronde van het Cross-over+ programma kan doorlopend plaatsvinden.

### 9.1. Aanmeldingsprocedure

Het behandelend centrum meldt paren en altruïstische donoren aan, die voldoen aan de voorwaarden voor deelname aan het Cross-over+ programma. Daarnaast worden wachtlijst patiënten met privileges of prioriteiten apart ingevoerd door het eigen centrum.

Alle wachtlijst patiënten worden automatisch uit ENIS ingelezen in het cross-over+ programma.

Het centrum is verantwoordelijk voor de juiste gegevensinvoer in Cross-over+. Voorwaarden om aan een matchronde te kunnen deelnemen zijn:

- De donor moet door het behandelend team goedgekeurd zijn voor nierdonatie (9). Als er een match is gevonden in het Cross-over+ programma en het interval tussen screening en donatie is langer dan 1 jaar, dan gaat de donor voor herkeuring.
- De HLA-gegevens van de donor moeten door het HLA-lab van het centrum ingevoerd zijn in ENIS. Het centrum dat de donor gescreend heeft, is verantwoordelijk voor de juistheid van de gegevens.
- Bloed van de donor voor Cross-over kruisproeven moet aanwezig zijn bij het Nationaal Referentie Laboratorium in Leiden (zie paragraaf 4.2).
- De patiënt moet door zijn behandelend team goedgekeurd zijn voor niertransplantatie (8).
- Een screeningsuitslag < 151 dagen moet in ET-ENIS zijn ingevoerd, teruggerekend vanaf de dag van de match.
- Is er een extra match uitgevoerd, dan mag de termijn van 151 dagen overschreden worden. Ijkpunt is dan de laatste screeningsdatum.
- Van de patiënt moet er recent stol- en heparine bloed (niet ouder dan 151 dagen op de datum van de matchronde) aanwezig zijn bij het lab van het betreffende centrum en in het Nationaal Referentie Laboratorium in Leiden .

### 9.2. Aanmelding per verschillende deelnemersgroep

***Dit stuk wordt t.z.t. opgenomen in de Cross-over+ gebruikershandleiding (9)***

- Incompatibel koppel: Elk centrum meldt nieuwe koppels aan door ET-nummer en geboortedatum van donor en patiënt, en de relatie tussen donor en patiënt in te voeren in de Cross-over+ applicatie van de NTS (NB reden participatie XO+ wordt automatisch afgeleid van ingevoerde ABO bloedgroep en HLA typering).
- Incompatibel koppel met donor die niet landelijk kan doneren maar wel acceptabel is voor de eigen wachtlijst: Het centrum vinkt aan in Cross-over+ dat deze donor lokaal doneert (niet landelijk).



- Van altruïstische donoren hoeft alleen het ET-nummer en de geboortedatum van de donor ingevoerd te worden. Als de altruïst alleen lokaal wil doneren dan moet dit worden aangevinkt door het centrum.
- Potentiële sHI patient (ook indien geen levende donor) aanmelden bij Cross-over+ commissie via de Cross-over+ applicatie. Hiervoor is nodig: ETnr, HLA, vPRA, Unacceptables, MFI van unacceptables, datum aanvang dialyse. Het centrum vinkt zelf aan in Cross-over+ welke ABO bloedgroepen zijn toegestaan.
- Langwachtenden (ook indien geen levende donor): Het centrum vinkt zelf aan in Cross-over+ welke ABO bloedgroepen zijn toegestaan.
- Voor sHI en voor langwachtenden is deelname met meerdere donoren mogelijk.
- Kandidaat voor prioriteit op medische indicatie aanmelden bij de Cross-over+ commissie
- Wachtlijstpatiënten zonder donor hoeven alleen te worden ingevoerd in de XO+ applicatie in geval van een prioriteitsaanvraag of privilege; bij deze patiënten hoeft verder alleen het ET-nummer en de geboortedatum ingevoerd te worden.
- Compatibele koppels; Invoeren als compatibel koppel en wensen tav de privileges aanvinken.
- Kinderen kunnen worden ingevoerd met of zonder donor: Cross-over+ herkent dat het een kind betreft en kent de kinderbonus toe. Zelf aanvinken welke wensen er zijn tav privileges.
- Voormalige nierdonoren: Aanmelden bij de Cross-over+ commissie voor privileges en eventueel prioriteit
- Lage MFI unacceptables kunnen, indien gewenst, worden ingevoerd
- Introductie van DPA1, DQA1 DPB1 typering en DP epitopen van donoren en hiertegen gerichte unacceptables van ontvangers in Cross-over + zal in de toekomst mogelijk worden (Iom HLA WG jan 2022).

### 9.3. Inzichtelijkheid applicatiescherm

#### ***Dit stuk wordt t.z.t. opgenomen in de Cross-over+ gebruikershandleiding (9)***

Voor de run kan het centrum, na inloggen, inzien welke deelnemers van het eigen centrum aan de volgende ronde meedoen. Van de deelnemers kan worden terug gevonden of het betreft:

- Incompatibele koppels met daarbij of zij HLAi of ABOi of ABOi en HLAi zijn. Zichtbaar is of de donor lokaal of landelijk kan doneren
- Altruïsten: of zij hebben gekozen voor lokaal of landelijk doneren.
- sHI patiënten (NB doen altijd mee aan de run, ook als hij op NT staan) of zij een LD hebben. Bij doorklikken zijn per patiënt de details zichtbaar betreffende toegestane ABO bloedgroepen en welke unacceptables er zijn en welke kunnen worden genegeerd en datum van MFI bepaling zoals ingevoerd door centrum.
- LW patiënten Bij doorklikken zijn de details per patiënt zichtbaar betreffende toegestane ABO bloedgroepen.
- Compatibele Koppels met instelling privileges
- Prioriteit op medische indicatie. Zichtbaar moet de reden zijn.
- Kinderen met instelling privileges

### 9.4. Bloed voor Nationaal Referentie Laboratorium Leiden

De kruisproeven van Cross-over combinaties worden centraal uitgevoerd in het Nationaal Referentie Laboratorium in Leiden. Op deze manier wordt voorkomen dat bloed van donoren en patiënten het



hele land door reizen. De kruisproeven in het Nationaal Referentie Laboratorium in Leiden worden gedaan met een complementafhankelijke cytotoxiciteitstest met unseparated cells en indien nodig een flow cytometrische test specifiek voor B- en T-cellen, en dit moeten gezien worden als een eerste selectie.

De kruisproef wordt in het eigen centrum herhaald.

Bij een nieuwe aanmelding van zowel donor als patiënt moet 40 ml natrium-heparine bloed en 10 ml stolbloed (buizen zonder toevoeging) worden ingestuurd. Datum mailen naar ITI-Cross-over@lumc.nl.

Mocht er, na meerdere kruisproeven, geen bloed meer aanwezig zijn, dan neemt het Nationaal referentie laboratorium contact op met het betreffende transplantatiecentrum.

Voor de sHI patiënten wordt er screeningsmateriaal ingestuurd naar het regionaal HLA laboratorium voor het bepalen van de MFI waarden van de unacceptables. De MFIs moeten jaarlijks herhaald worden tijdens de jaarcontrole. Zie ook hoofdstuk 5: PRIORITEITEN EN PRIVILEGES per deelnemersgroep-Geselecteerde HI patiënten.

#### 9.5. Beoordeling prioriteitsverzoeken door Cross-over+ beoordelingscommissie

Zie H6 CROSS-OVER PLUS BEOORDELINGSCOMMISSIE en H5 PRIORITEITEN EN PRIVILEGES per deelnemers groep.

## 10. Het matchen

### 10.1. Selectie

De NTS importeert vanuit de donor en wachtlijstregistratie de benodigde gegevens van alle aangemelde donor- patiëntparen, altruïstische donoren en wachtlijstpatiënten in de Cross-over+ applicatie van de NTS. Wachtijd en eventueel terug gekregen wachtijd worden berekend conform werkwijze ET. Bij het overhalen van de Nederlandse wachtlijst worden niet-transplantabele (NT) patiënten geëxcludeerd. sHI-patiënten zijn een uitzondering ; zij doen altijd mee aan Cross-over+ run, ook als zij op NT staan.

### 10.2. Het algoritme

De applicatie voert een match uit en toont de meest optimale matchcombinatie als matchuitslag op basis van de volgende hiërarchische criteria:

1. Maximaliseer het aantal transplantaties voor geprioriteerde patiënten
  - 1.1. Maximaliseer het aantal transplantaties voor geprioriteerde patiënten middels een reguliere transplantatie (zonder desensibilisatie);
  - 1.2. Maximaliseer het aantal transplantaties voor sHI patiënten middels transplantatie door de bloedgroep barrière.
  - 1.3. Maximaliseer het aantal transplantaties voor sHI patiënten middels transplantatie door de HLA-barrière.
  - 1.4. Maximaliseer het aantal transplantaties voor sHI patiënten middels transplantatie door de bloedgroep barrière én HLA-barrière.



2. Maximaliseer het aantal transplantaties voor alle overige (niet geprioriteerde) patiënten middels een reguliere ABO-identieke of compatibele transplantatie of ABO-incompatibele transplantatie voor langwachtenden;
3. Maximaliseer het aantal transplantaties voor patiënten met de hoogste vPRA categorie, maximaliseer daarna het aantal transplantaties voor patiënten met de op-een-na-hoogste vPRA categorie, etc. vPRA categorieën zijn [0-5], [6-50], [51-84], [85-100]. Hierbij wordt uitgegaan van virtuele PRA. Indien een virtuele PRA waarde ontbreekt dan wordt de hoogste historische PRA waarde gebruikt;
4. Minimaliseer de lengte van de langste open of gesloten keten (instelbaar)
5. Maximaliseer de spreiding over de centra per open of gesloten keten.
6. Maximaliseer het aantal transplantaties voor patiënten met de hoogste wachttijdcategorie, maximaliseer daarna het aantal transplantaties voor patiënten met de op-een-na-hoogste wachttijdcategorie, etc. Wachttijd categorieën zijn [0, 1 jaar], [1, 3 jaar], langer dan 3 jaar. Hierbij wordt wachttijd gemeten vanaf start dialyse.
7. Inclusie van de patiënt met het laagste aantal HLA-DR mismatches (0-2) indien mogelijk, daarna inclusie van de patiënt met de op-één-na-laagste aantal mismatches indien mogelijk, etc.
8. Inclusie van de patiënt met het laagste aantal HLA mismatches (A,B,DR,DQ: 0-8) indien mogelijk, daarna inclusie van de patiënt met de op-één-na-laagste aantal mismatches indien mogelijk, etc.

#### Selectie wachtlijst patiënt bij dominoketen die start met altruïst

Indien geen sHI patiënt kan worden geselecteerd dan vindt de wachtlijst patiënt selectie plaats afhankelijk van de balans punten van de centra. Zie puntensysteem: 10.4

In voorkomende gevallen dienen de volgende hiërarchische tie-breakers te gelden:

- a. Voorkeur voor ABO identiek boven ABO compatibel of ABO-incompatibel voor LW
- b. Toewijzing aan patiënt met de laagste matchingskans op basis van virtuele PRA, zoals bij koppels
- c. Toewijzing aan patiënt met de langste wachttijd zoals bij koppels
- d. Toewijzing aan patiënt met de minste HLA-DR mismatches zoals bij koppels
- e. Toewijzing aan patiënt met de minste totaal HLA mismatches (A, B, DR, DQ) zoals bij koppels

#### **Voorwaarden:**

- Per keten maximaal één ABOi en/of HLAi combinatie: hiermee wordt voorkomen dat een patiënt met een desensibilisatie behandeling is begonnen terwijl blijkt dat in dezelfde keten een uitvaller is.

Per run wordt rekening gehouden met het maximale aantal ABOi transplantaties dat per centrum is ingesteld.

#### 10.3. Selectie wachtlijstpatiënt

Eerst wordt geprobeerd een sHI patiënt te selecteren. Indien dit niet lukt, dan vindt de wachtlijstpatiënt-selectie plaats afhankelijk van de balans punten van de centra.



Naast de primair geselecteerde wachtlijst patiënt worden voor iedere keten, indien mogelijk, enkele (alternatieve) wachtlijst patiënten aangewezen:

- In het geval van een keten eindigend met een O-donor: twee ABO identieke wachtlijstpatiënten;
- In het geval van een keten eindigend met een A of B donor: twee ABO incompatibele en twee ABO compatibele wachtlijstpatiënten;
- In het geval van een keten eindigend met een AB donor: twee ABO incompatibele en twee ABO compatibele wachtlijstpatiënten, maar geen bloedgroep 0 patiënten.

#### 10.4. Puntensysteem

Om het inbrengen van altruïsten in Cross-over+ te compenseren is er een puntensysteem:

- 1 altruïst aanleveren levert het centrum een punt op
- 1 wachtlijst patiënt transplanteren kost het centrum 1 punt
- Punten vervallen na gebruik
  - Eerst wordt geprobeerd een sHI ontvanger te selecteren uit de landelijke wachtlijst populatie. Indien dit niet lukt:
  - Allocatie aan de wachtlijst patiënt verloopt volgens de beschreven allocatie regels:
  - Centra worden gerangschikt naar aantal punten
  - Indien alle centra evenveel punten hebben, dan wordt de wachtlijst ontvanger geselecteerd uit de gehele landelijke wachtlijst populatie.
  - Indien er verschil is in punten:
    - De wachtlijst ontvanger wordt geselecteerd uit de wachtlijst van het centrum/de centra met het hoogste aantal punten.
    - Daarna wordt een wachtlijst ontvanger geselecteerd in het centrum/de centra met het een na hoogste aantal punten.... enzovoort
    - Daarna wordt geprobeerd een wachtlijst ontvanger te selecteren uit alle overige centra.

#### 10.5. Initiële matchuitslag

zie Handleiding Cross-over applicatie NTS hoofdstuk 5.

#### 10.6. Uitvoeren kruisproeven

Het referentielaboratorium in Leiden ontvangt de initiële uitslag in de Cross-over+ applicatie en voert op basis hiervan kruisproeven uit. De HLA-laboratoria die verbonden zijn aan het transplantatiecentrum van de betreffende ontvanger sturen indien nodig – na een verzoek per e-mail van het referentielaboratorium – verse en/of relevante sera (300 microliter) naar het referentielaboratorium.

Het referentielaboratorium in Leiden bepaalt met welke keten van de matchcombinatie wordt begonnen bij het uitvoeren van de kruisproeven. De kruisproeven worden een-voor- een ingezet volgens het huidige beleid; Uitzonderingen:

- Indien er een **HLAi match** is gevonden dan wordt deze kruisproef als eerste van de keten ingezet.
- sHI patiënten waarvoor in Cross-over+ een match werd gevonden en de kruisproef uitslag bekend is worden in de volgende Cross-over+ commissie besproken. Zie H 6 Cross-over+



beoordelingscommissie.

- Indien de HLAi match een CDC positieve kruisproef oplevert dan kan geen transplantatie plaatsvinden en wordt de match afgewezen. In de toekomst zal wellicht HLA desensibilisatie tot de opties behoren.
- Indien de HLAi match een CDC negatieve kruisproef oplevert dan wordt overlegd met eigen centrum of de transplantatie doorgang kan vinden. Hierin kunnen FACS kruisproef en historisch positieve kruisproeven een rol spelen. Na acceptatie door eigen centrum worden de overige kruisproeven van de keten ingezet.
- Reserve kruisproeven worden pas ingezet als de 1<sup>e</sup> keus kruisproeven positief blijken te zijn
- Indien er een **ABOi match** is gevonden dan kan hiervan de rode kruisproef pas worden ingezet als de donor het ontvanger centrum bezoekt. Het is dus belangrijk dat de ontvanger tevoren een lage titer heeft met een bloedbank donor (screening). Indien beide kruisproeven negatief zijn dan kan de transplantatie doorgang vinden.

Het referentielaboratorium voert de uitslagen van de kruisproeven in de cross-over+ applicatie in. Uitvoering van alle kruisproeven duurt maximaal 8 weken. Als de termijn van 8 weken is verstreken en de matchuitslag is nog niet definitief, dan worden de gevonden ketens met negatieve kruisproeven definitief gemaakt. Bij een nieuwe positieve kruisproef kan er eventueel met de resterende koppels een nieuwe match worden gedraaid in overleg met de Cross-over+ commissie.

#### 10.7. Definitieve match uitslag op basis van kruisproeven

Als alle kruisproeven van een matchcombinatie negatief zijn stuurt de NTS een email bericht naar de betreffende centra. De centra zien de definitieve uitslag in de Cross-over+ applicatie, en brengen hun patiënten en donoren op de hoogte.

- Indien een patiënt met een ABOi donor wordt gematcht dan krijgt patiënt een afspraak bij de eigen pre-transplantatienefroloog in het eigen universitaire centrum die de voorbereiding voor de transplantatie zal uitleggen volgens lokaal protocol.
- Indien een ontvanger met een HLAi donor werd gematcht en de CDC kruisproef is negatief, dan krijgt ontvanger een poliklinische afspraak bij zijn eigen nefroloog in het eigen universitaire centrum aangezien de transplantatie in het eigen centrum kan plaatsvinden zonder desensibilisatie. Bij een positieve CDC kruisproef wordt de match ontbonden. In de toekomst zou HLA desensibilisatie tot de opties kunnen behoren (10).

Als er geen match wordt gevonden dan blijft het koppel deelnemen aan eventuele extra runs en aan het programma dat 4 keer per jaar draait.

Het centrum bespreekt met het donor- patiënt paar waarvoor geen match is gevonden of zij aan een volgende Cross-over+ matchprocedure willen deelnemen. Dit wordt bij een volgende matchprocedure genoteerd in de Cross-over+ applicatie.

#### 10.8. Extra match run i.v.m. ont koppeling na definitieve uitslag

Bij ont koppelingen na de definitieve matchuitslag kan, na melding aan de NTS een extra run worden gedraaid. De reden van de ont koppeling wordt geregistreerd door de NTS en jaarlijks geëvalueerd met de Cross-over+ commissie.



- Tot 4 weken voor de volgende ronde kan nog een run worden gedraaid met de overgebleven deelnemers.
- Na deze extra match vraagt de NTS aan de centra of de nieuw gematchte donor-ontvanger paren nog transplantabel zijn.
- Binnen 4 weken voor de volgende ronde schuiven de overgebleven deelnemers door naar de volgende ronde.

## **11. Donor reist naar centrum van Cross-over ontvanger**

Alle transplantatiecentra brengen hun eigen deelnemers op de hoogte van de uitslag. Ieder team verstuurt het medisch dossier van de donor naar het centrum van de potentiële ontvanger. Het centrum van de potentiële ontvanger beoordeelt de medische geschiktheid en laat de uitslag weten aan het centrum van de donor. Daarna krijgt de donor een uitnodiging op de polikliniek van het centrum waar de donor gaat doneren. Als de donor wordt goedgekeurd, krijgt de donor uitleg over de wachttijd voor de operatie en de opnameprocedure in het ziekenhuis. De centra streven ernaar om alle donoren te hebben gekeurd voordat de volgende matchronde plaatsvindt. Als de donor niet wordt goedgekeurd, dan is er overleg met het verwijzend centrum en wordt de cross-over procedure stopgezet. De ont koppeling en de reden worden gemeld aan de NTS. De donor wordt terugverwezen naar het centrum van de oorspronkelijke ontvanger.

## **12. Donatie-transplantatie**

Als de nieuwe donoren zijn goedgekeurd, dan plannen de betreffende centra zo spoedig mogelijk een operatiedatum. Zodra de operatiedatum definitief is, wordt het koppel geïnformeerd. Mochten zich, kort voor de operaties donor/patiënt complicaties voordoen, waardoor de procedure wordt beëindigd, dan worden de centra, evenals de NTS zo spoedig mogelijk op de hoogte gebracht. Op de dag van de operatie is er vóór de inleiding contact tussen betreffende centra, zodat de uitnameprocedures zonder problemen tegelijkertijd kunnen starten. De chirurg is hiervoor verantwoordelijk en neemt contact op. De coördinator zorgt ervoor dat de chirurg over de contactgegevens van het betreffende centrum beschikt. Als tijdens de operatie blijkt dat de ontvanger niet transplantabel is, dan zal de gedoneerde nier via een extra Cross-over+ run worden aangeboden aan een wachtlijstontvanger uit hetzelfde centrum als de afgekeurde ontvanger. Voor de afgekeurde ontvanger kan eventueel later prioriteit worden aangevraagd via de CROSS-OVER + commissie.

De nefrologische en chirurgische nazorg van de donor vindt plaats in het centrum waar de donor is voorbereid. In overleg met de donor kan deze ook een (telefonische) afspraak krijgen met de chirurg van het centrum waar werd gedoneerd.



### **13. Financiële afhandeling**

De medische kosten van de donoroperatie worden vergoed door de zorgverzekeraar van de koppelontvanger met wie de donor aan het Cross-overprogramma heeft deelgenomen en niet door de zorgverzekeraar van de directe ontvanger van de nier.

De medische kosten van de donoroperatie van een altruïst worden vergoed door de zorgverzekeraar van de wachtlijstontvanger van de keten.

### **14. Nazorg**

De donor geeft aan of de controle na donatie plaats vindt in het donatie centrum of in het oorspronkelijke centrum. De centra informeren elkaar hierover. De jaarlijkse controle van de donor vindt plaats in het oorspronkelijke centrum.

### **15. Gegevens deelnemende centra**

De centra zijn ervoor verantwoordelijk de wijzigingen in de contact gegevens tijdig door te geven aan elkaar en aan de NTS.

### **16. Overlegstructuur**

Bij het nationale Cross-over+ programma zijn drie overleggroepen betrokken:

Het Landelijk Overleg Nier Transplantatie (LONT): hierin zit een beschouwend en snijdend specialist uit elk universitair medisch centrum met een niertransplantatieprogramma. Het LONT is een adviescommissie van de NTV en de NTS, dat gevraagd en ongevraagd advies uitbrengt aan de NTS. De NTS vertaalt dit advies naar de tweede overleggroep: de landelijke adviesgroep Cross-over.

De landelijke adviesgroep Cross-over: deze toetst of het advies uitvoerbaar is in de dagelijkse praktijk. De adviesgroep koppelt de conclusies van deze toets terug naar de NTS en het LONT. In de adviesgroep wordt elk universitair medisch centrum met een niertransplantatieprogramma vertegenwoordigd door 1 medisch specialist (nefroloog of chirurg), 1 immunoloog en 1 coördinator nierdonatie bij leven. Vanuit de Cross-over werkgroep fungeren 1 nefroloog en 1 chirurg als verbindingsschakel met het LONT. Daarnaast is de NTS vertegenwoordigd door een ICT-medewerker en een beleidsmedewerker. Het Nationaal Referentie Laboratorium en de HLA-labs zijn vertegenwoordigd door deelnemers van de HLA-werkgroep. Behalve dat de adviesgroep adviezen van het LONT behandelt, worden ook beleidszaken besproken, de deelnemers op de hoogte gehouden van de voortgang van het programma, nieuwe ontwikkelingen geïnitieerd, analysegegevens besproken, de voortgang bewaakt van wetenschappelijk onderzoek en internationale contacten onderhouden. De adviesgroep nodigt soms experts op een bepaald gebied uit voor een vergadering.



Cross-over+ beoordelingscommissie, zie hoofdstuk 6.

## **17. Vaststelling en wijzigingen protocol**

### **17.1. Verantwoordelijkheid en beheer protocol**

Het Cross-over+ protocol is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van LONT en NTS.

De adviesgroep Cross-over bereidt voorstellen tot wijziging voor en legt deze voor aan het LONT. Het LONT geeft vervolgens advies aan de NTS.

### **17.2. Jaarrapportage**

Centra bepalen zelf welke patiënten privileges krijgen in het Cross-over+ programma. Het gebruik van deze mogelijkheid wordt wel gemonitord en de NTS en de centra evalueren het gebruik hiervan evenals de effecten op de transplantatiekansen van participanten in het Cross-over+ programma.

De NTS zorgt voor een overzichtelijke verzameling van data betreffende de resultaten van Cross-over+ in de loop der tijd. Deze data worden gebruikt in de jaarcijfers van de NTS. Tevens dienen deze ertoe om meer uitgebreide rapportages te bespreken in de Cross-over+ werkgroep en/of LONT en voor evt. simulatiestudies ten behoeve van effectmeting van voorgestelde wijzigingen van het Cross-over+ algoritme.

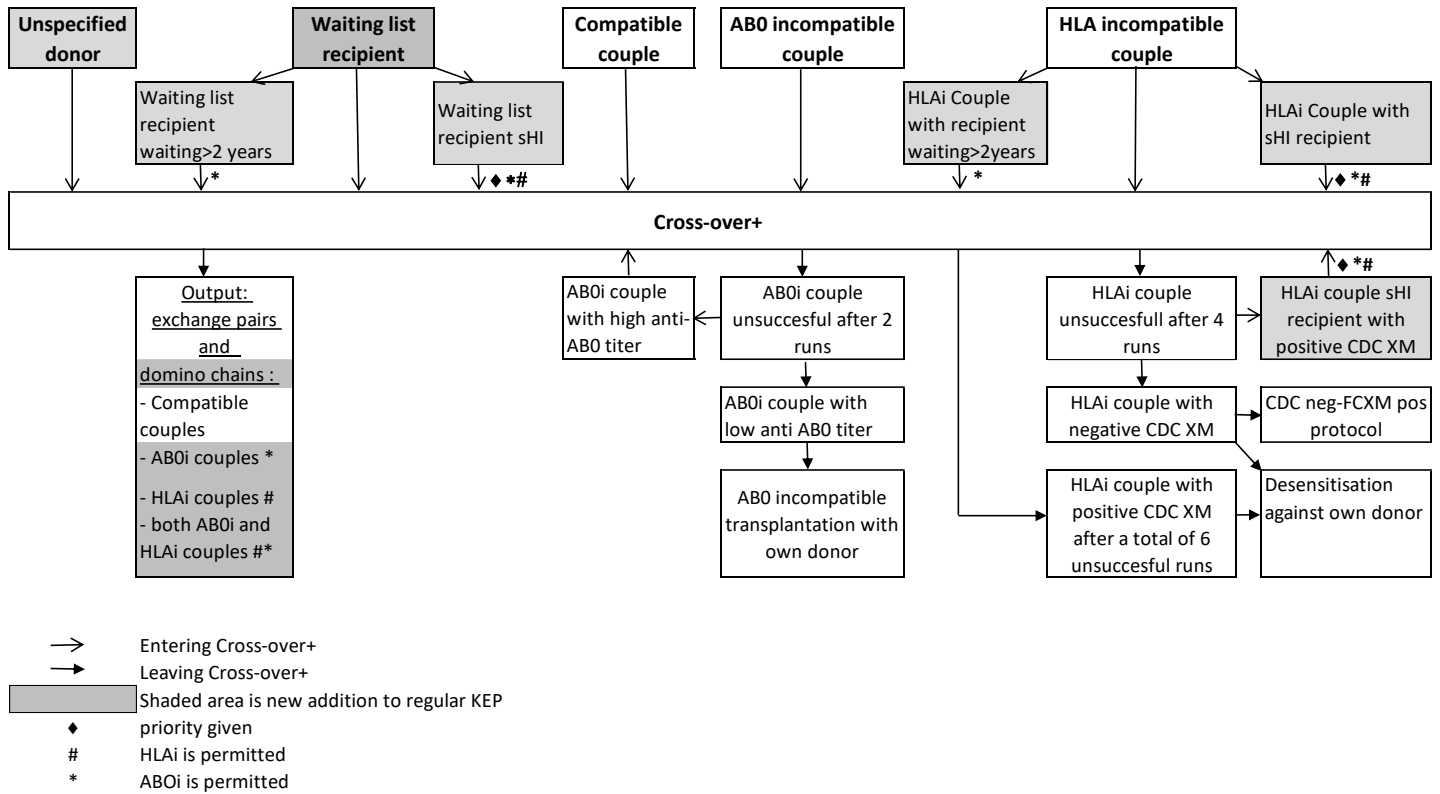
## 18. Bronvermelding

1. de Klerk M, Kal-van Gestel JA, van de Wetering J, Kho ML, Middel-de Sterke S, Betjes MGH, Zuidema WC, Roelen D, Glorie K, Roodnat JI. Transplantation. 2021 Jan 1;105(1):240-248.
2. Claas FH, de Waal LP, Beelen J, Reekers P, Berg-Loonen PV, de Gast E, et al. Transplantation of highly sensitized patients on the basis of acceptable HLA-A and B mismatches. Clin Transpl. 1989:185-90.
3. NTV site protocol “Desensibilisatie voor HLA-incompatibele niertransplantatie met een nierdonor bij leven”
4. Orandi BJ, Garonzik-Wang JM, Massie AB, Zachary AA, Montgomery JR, Van Arendonk KJ, Stegall MD, Jordan SC, Oberholzer J, Dunn TB, Ratner LE, Kapur S, Pelletier RP, Roberts JP, Melcher ML, Singh P, Sudan DL, Posner MP, El-Amm JM, Shapiro R, Cooper M, Lipkowitz GS, Rees MA, Marsh CL, Sankari BR, Gerber DA, Nelson PW, Wellen J, Bozorgzadeh A, Gaber AO, Montgomery RA, Segev DL. Am J Transplant. 2014 Jul;14(7):1573-80.
5. Gloor JM, Winters JL, Cornell LD, Fix LA, DeGoey SR, Knauer RM, Cosio FG, Gandhi MJ, Kremers W, Stegall MD. Baseline donor-specific antibody levels and outcomes in positive crossmatch kidney transplantation. Am J Transplant. 2010 Mar;10(3):582-9.
6. Chung BH, Choi BS, Oh EJ, Park CW, Kim JI, Moon IS, Kim YS, Yang CW. Clinical impact of the baseline donor-specific anti-human leukocyte antigen antibody measured by Luminex single antigen assay in living donor kidney transplant recipients after desensitization therapy Transpl Int. 2014 Jan;27(1):49-59.
7. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Aug 7;13(8):1234-1243.
8. NTV site ontvangers: [https://www.transplantatievereniging.nl/files/Pre-transplantatie\\_onderzoek\\_Niertransplantatie\\_aug\\_2012.pdf](https://www.transplantatievereniging.nl/files/Pre-transplantatie_onderzoek_Niertransplantatie_aug_2012.pdf)
9. NTV site donoren: richtlijn gebaseerd op de Britse richtlijn: <https://www.transplantatievereniging.nl/sites/www.transplantatievereniging.nl/files/Samenvatting%20van%20aanbevelingen%20in%20de%20Engelse%20richtlijn%20-%20juni%202020.pdf>
10. Handleiding cross-over applicatie NTS, versie januari 2021

## 19. Informatie brochure patiënten en donoren

- NTS site folder: <https://www.transplantatiestichting.nl/donatie-transplantatie/nierdonatie-bij-leven/Cross-Over-nierdonatie>
- NTS site You Tube film: Hoe werkt het Cross-over programma bij nierdonatie? – YouTube; <https://www.youtube.com/watch?v=Bu4FF0iUL5Q>
- Website eigen centrum: Transplantatie door de bloedgroep heen
- NTV site: HLA incompatibele niertransplantatie
- NTV site: Donor voorbereiding

Figuur 1: Stroomdiagram van Cross-over+ ingepast in huidig beleid



“Recipient” may be a child