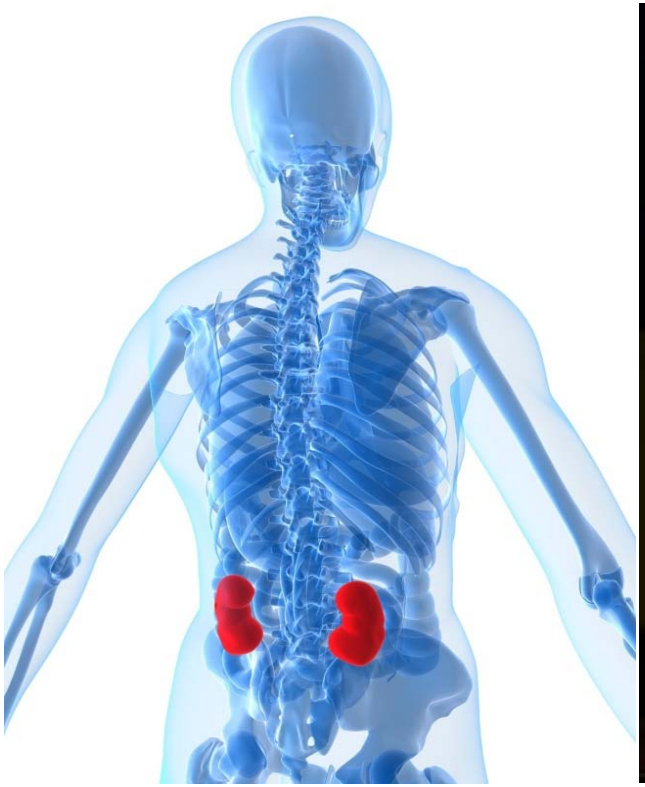
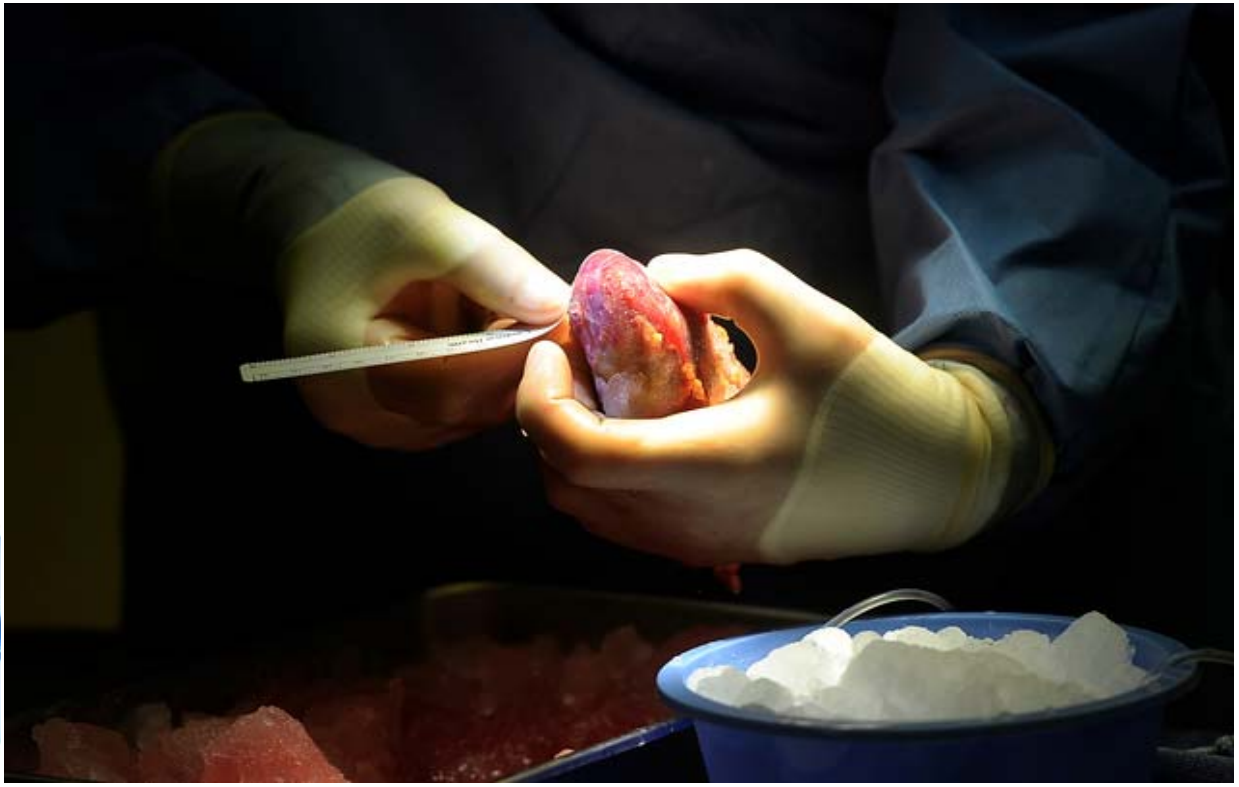
KCE REPORT 217As

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

MACHINALE PERFUSIE VAN DONOR-NIEREN – EEN RAPID ASSESSMENT





Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

	Effectieve Leden	Plaatsvervangende Leden
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Vinciane Quoidbach
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniël Devos	Wilfried Den Tandt
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	

Controle

Regeringscommissaris	Yves Roger

Directie

Algemeen Directeur	Raf Mertens
Adjunct Algemeen Directeur	Christian Léonard
Programmadirectie	Kristel De Gauquier

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
België

T +32 [0]2 287 33 88
F +32 [0]2 287 33 85
info@kce.fgov.be
http://www.kce.fgov.be

KCE REPORT 217As
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

MACHINALE PERFUSIE VAN DONOR-NIEREN – EEN RAPID ASSESSMENT

LORENA SAN MIGUEL, DOMINIQUE ROBERFROID, SABINE STORDEUR, NATHALIE SWARTENBROEKX

COLOFON

Titel:	Machinale perfusie van donor-nieren – een Rapid Assessment – Synthese
Auteurs:	Lorena San Miguel (KCE), Dominique Roberfroid (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Reviewers:	Jo Robays (KCE), Nancy Thiry (KCE)
Externe experten:	Tom Darius (Cliniques universitaires Saint-Luc), Patrick Evrard (Cliniques universitaires UCL de Mont-Godinne), Josée Monard (Université Liège), Michel Mourad (Cliniques universitaires Saint-Luc), Jacques Pirenne (UZ Leuven), Marc Van der Vennet (Universitair Ziekenhuis Gent), Dominique Van Deynse (Cliniques Universitaires Saint-Luc)
Externe validatoren:	Benoît Barrou (Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris)), Dimitri Mikhalski (Hôpital Erasme), Dirk Ysebaert (Universitair Ziekenhuis Antwerpen)
Acknowledgements:	Corinne Antoine (Agence de la Biomédecine, France), Isabelle Bongiovanni (Haute Autorité de Santé, France), Christine Gehringer (Deutschen Stiftung Organtransplantation - DSO, Deutschland), Victoria Gómez (Hospital Ramón y Cajal, España), Henk Groen (University Medical Center Groningen - UMCG, Nederland), Ian Hamerton (NHS Blood and Transplant, UK), Olivier Huot (Agence de la Biomédecine, France), Hélène Logerot (Agence de la Biomédecine, France), Cyril Moers (University Medical Center Groningen- UMCG, Nederland), Kirsten Ooms-de Vries (Nederlandse Transplantatie Stichting, Nederland), Keith Rigg (Nottingham University Hospitals, UK), Cléa Sambuc (Haute Autorité de Santé, France), Jacqueline Smits (Eurotransplant International Foundation, Nederland), María Valentín (Organización Nacional de Transplantes - ONT, España), Christopher Watson (Addembrooke's Hospital, UK)
Andere gemelde belangen:	Houder van intellectuele eigendom (patent, ontwikkelaar van een product, copyrights, trademarks, etc.): Benoît Barrou Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Benoît Barrou Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Benoît Barrou, Jacques Pirenne Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Benoît Barrou Voorzitterschap of verantwoordelijkheidsfunctie van een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Patrick Evrard, Dirk Ysebaert Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Jacques Pirenne

	Verder moet worden opgemerkt dat alle experten en validatoren binnen dit rapport werden geselecteerd omwille van hun deskundigheid op het gebied van niertransplantie. Daarom kunnen ze potentieel belangen hebben van diverse aard met betrekking tot het onderwerp van deze studie.
Layout:	Ine Verhulst
Disclaimer:	• **De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.** • **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.** • **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.** • **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**
Publicatiedatum:	10 februari 2014 (3rd print; 2nd print: 13 januari 2014; 1st print: 13 januari 2014)
Domein:	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH:	Kidney Transplantation ; Organ Preservation ; Equipment and Supplies ; Costs and Cost Analysis
Keywords:	Machine perfusion ; Machine irrigation
NLM classificatie:	WO 665
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot:	D/2014/10.273/06
Copyright:	De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten. 
Hoe refereren naar dit document?	San Miguel L., Roberfroid D., Stordeur S., Swartenbroekx N. Machinale perfusie van donor-nieren – een Rapid Assessment – Synthese. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 217As. D/2014/10.273/06. Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

VOORWOORD

“Niertransplantatie wordt beschouwd als de eerstekeuzebehandeling”, zo schreven we in ons rapport van 2010 over de organisatie van chronische dialyse voor mensen met eindstadium nierfalen (KCE rapport 124). Maar we voegden er onmiddellijk aan toe: “Niet alle patiënten komen echter in aanmerking voor een niertransplantatie en de meeste in aanmerking komende patiënten moeten eerst wachten tot een geschikte nier beschikbaar komt.” De laatste jaren is men dus op zoek gegaan naar manieren om de donorenpool uit te breiden. Naast de ‘standaard’ donoren, na hersendood, gebruikt men in toenemende mate donornieren van mensen die effectief (cardiovasculair) dood waren, desgevallend ook van oudere personen of mensen die zelf al andere gezondheidsproblemen hadden. Maar de kwaliteit van deze donornieren ligt lager, in die zin dat ze vaker enige tijd nodig hebben om op gang te komen, en ook vaker definitief uitvallen.

In de keten van oorzaken voor deze lagere succescijfers, vormt de deterioratie tijdens het transport een belangrijke schakel. En dus was er een hernieuwde interesse voor een techniek die in se reeds lang gekend was: namelijk het gaan ‘bevloeien’ van de nier tijdens het transport, eerder dan ze gewoon op ijs te bewaren. Niet goedkoop, maar wel veelbelovend om het aantal werkzame donornieren op te treken.

En dus vroeg de Minister van Volksgezondheid het KCE om na te gaan in hoeverre deze technologie haar beloften waar maakt, en, zo ja, of dit ook vanuit efficiëntie-oogpunt te verdedigen viel. We lieten ons uiteraard inspireren door wat er in andere landen hierrond gebeurt, al dan niet in het kader van Eurotransplant. Maar we mochten zeker ook de Belgische context niet uit het oog verliezen, met zijn beperkt aantal transplantatiecentra, relatief korte afstanden en een kwasi-monopolie-situatie van de leverancier.

Zoals vaak met een nog niet breed verspreide technologie, is de wetenschappelijke literatuur vrij schaars. Toch hopen wij wat meer duidelijkheid te kunnen brengen in de plaats die deze technologie zou moeten krijgen. Wij danken alle klinische experten en onderzoekers in het domein van de niertransplantatie die ons bij de uitvoering van deze studie met hun waardevolle kennis hebben ondersteund.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur

SAMENVATTING

CONTEXT EN DOELSTELLINGEN

Het doel van ons overzicht was het kritisch evalueren van de beschikbare wetenschappelijke gegevens met betrekking tot de werkzaamheid/doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van machinale perfusie in vergelijking met koude opslag voor de bewaring van nieren afkomstig van overleden donoren vóór transplantatie.

METHODEN

We onderzochten systematisch de gepubliceerde literatuur tot en met juni 2013 over de werkzaamheid/doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van machinale perfusie versus koude opslag door elektronische databanken te raadplegen, waaronder Medline, EMBASE en de Cochrane Library. De klinische evaluatie was gebaseerd op een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) en het economische overzicht includeerde primaire en secundaire economische evaluaties. Bibliografieën van artikels die via onze oorspronkelijke zoekopdracht werden gevonden, werden ook beoordeeld om verdere relevante studies te identificeren. Er werden geen taal- of tijdsbeperkingen opgelegd.

RESULTATEN

Machinale perfusie introduceert een relatieve vermindering van het risico op vertraagde transplantaatfunctie (waardoor minstens één dialyse in de eerste week na transplantatie nodig is) met 22% (95%BI: 8% tot 34%; p=0,005) bij alle donortypes. Het had geen effect op de primaire non-functie (i.e., een mislukte transplantatie met als gevolg een terugkeer naar dialyse of de noodzaak van een hartransplantatie). Het verhoogt de transplantaatoverleving matig op één en drie jaar na transplantatie, met uitzondering van nieren van donoren overleden door een hartaandoening.

De economische evaluaties weerspiegelden de resultaten van de klinische analyse: bij hersendode donoren en vooral bij donoren die voldoen aan de "expanded criteria" (oudere donoren en/of donoren met comorbiditeiten) kan machinale perfusie dominant (zowel effectiever als goedkoper) zijn. Er werden echter onduidelijke resultaten gerapporteerd over donatie na overlijden door een hartaandoening.

CONCLUSIES

Hoewel de beschikbare wetenschappelijke gegevens tot nu toe niet vrij zijn van gebreken en voorzichtig moeten worden geïnterpreteerd, bleek uit onze review dat machinale perfusie een waardevol alternatief kan zijn voor koude opslag in de klinische praktijk.

SYNTHESE

1. CONTEXT EN DOELSTELLINGEN

Eindstadium nierziekte (ESRD, end stage renal disease) is een ernstige levensbedreigende aandoening waarbij de nieren niet meer goed kunnen functioneren.[1] Diabetes en hypertensie, vaak voorkomende chronische aandoeningen in deze vergrijzende samenleving, behoren tot de belangrijkste oorzaken van deze ziekte.[2]

ESRD-patiënten hebben actieve nierfunctievervangende therapie nodig die bestaat uit dialyse of transplantatie. Maar hoewel het laatste wereldwijd wordt erkend als de beste behandelingsoptie voor de meeste patiënten, blijft de schaarste aan nierdonoren een probleem en groeien de wachtlijsten in de meeste EU-landen aan. Alle mogelijke nierdonorbronnen moeten dus worden overwogen en geoptimaliseerd.

Nieren kunnen afkomstig zijn van overleden of levende donoren. De belangrijkste populatie van nierdonoren, ook wel bekend als standaardcriteriadonoren, behoort van oudsher tot de eerste groep (d.w.z. overleden donoren) en bestaat uit relatief jonge (onder 60 jaar) hersendode donoren met nog kloppend hart. Het volume van deze "optimale" donorpopulatie is echter onvoldoende om aan de huidige vraag te voldoen en lijkt een dalende trend te vertonen (www.eurotransplant.org), wat de toegenomen belangstelling voor alternatieve "suboptimale" nierbronnen verklaart.

Er zijn twee types overleden donoren die in het verleden wellicht afgewezen werden vanwege de slechtere klinische resultaten vergeleken met standaardcriteriadonoren. Dat zijn donoren na overlijden door hartaandoening (DCD, donors after cardiac death) en expanded criteria-donoren (ECD) (zie Tabel 1 voor definities). Beide worden wereldwijd echter steeds meer gebruikt.

Tabel 1 – Definities van de verschillende donortypes

Donortype	Definitie
Donoren na hersendood (DBD, donors after brain death)	Donoren met een onomkeerbare beëindiging van hun hersenactiviteit, maar nog steeds met hartslag[3]
Donoren na overlijden door hartaandoening (DCD)	Donoren met een onomkeerbare beëindiging van de bloedsomloop en van de ademhalingsfuncties[3] (geen hartslag)
Expanded criteria-donor (ECD)	Donoren van 60 jaar of ouder, of tussen 50 en 59 jaar met ten minste twee van de volgende voorwaarden: voorgeschiedenis van hypertensie, serumcreatinine > 1,5 mg/dl of overlijden als gevolg van cerebrovasculair accident.[4]

In de periode 2003-2009[2] steeg de prevalentie van eindstadium nierziekte in België met een gemiddelde jaarlijkse groei van ongeveer 5%, van 9.483 patiënten in 2003 tot 12.424 patiënten in 2009 (1.155 per miljoen inwoners), terwijl de totale incidentie steeg met 22%, met een gemiddelde jaarlijkse groei van 3,4% tot 2.128 nieuwe patiënten in 2009 (198 per miljoen inwoners).

Vooral het gebruik van donoren na overlijden door hartaandoening voor niertransplantatie kende een groei van 59%, van 58 transplantaties uitgevoerd met dit soort donor in 2010 tot 92 in 2012. Achtentwintig% van alle nierdonoren in België in 2012 werden gecategoriseerd als expanded criteria-donor (www.eurotransplant.org), een cijfer dat de komende jaren waarschijnlijk zal blijven stijgen.

Ondanks hun potentieel om het huidige aanbod van nierdonoren uit te breiden of op zijn minst het huidige suboptimale aanbod te handhaven, worden donoren na overlijden door hartaandoening en expanded criteria-donoren als "riskant" beschouwd omdat ze worden geassocieerd met frequentere klinische complicaties[5, 6] zoals:

- vertraagde transplantaatfunctie (DGF, delayed graft function): meestal gedefinieerd als de noodzaak van ten minste één dialyse in de eerste week na transplantatie,
- primaire non-functie (PNF): het transplantaat werkt nooit na implantatie, met als gevolg een terugkeer naar dialyse of de noodzaak van een hertransplantatie,
- lager percentage transplantaatoverleving.

Machinale perfusie is een veelbelovend alternatief in vergelijking met koude opslag; het zou kunnen helpen om de klinische resultaten te verbeteren door de eerder vermelde complicaties te verminderen *(d.w.z.* vertraagde transplantaatfunctie, primaire non-functie) of door de transplantaatoverleving te verhogen.

Ons projectteam voerde een systematisch onderzoek uit (tot juni 2013) van de gepubliceerde literatuur en raadpleegde databanken zoals Medline, EMBASE en de Cochrane Library om de volgende vragen te kunnen beantwoorden:

- Wat is de werkzaamheid/doeltreffendheid van machinale perfusie versus koude opslag bij niertransplantatie?
  - Wat is de toegevoegde klinische waarde van machinale perfusie bij de bewaring van nieren afkomstig van bepaalde donoren?
- Wat is de kosteneffectiviteit van machinale perfusie versus koude opslag bij niertransplantatie?
  - Is machinale perfusie kosteneffectiever bij de bewaring van nieren afkomstig uit bepaalde donoren?
- Hoe wordt machinale perfusie momenteel gebruikt en betaald in België en zijn buurlanden?

2. HOE WERKT MACHINALE PERFUSIE IN DE CONTEXT VAN NIERTRANSPLANTATIE?

Bij niertransplantatie worden lange perioden van koude ischemie sterk geassocieerd met een vertraagde transplantaatfunctie, wat op zijn beurt weer een risicofactor is voor verminderde transplantaatoverleving.[7] Er wordt aangenomen dat machinale perfusie deze schadelijke effecten kan verminderen door tijdens de bewaringsfase voedingsstoffen en energiesubstraten te verschaffen en tegelijkertijd giftige afvalstoffen te verwijderen. Dat gebeurt door via de nierslagader voortdurend koude bewaaroplossingen door de nieren te pompen.

Koude opslag (d.w.z. transport in een koelbox) is nog steeds de standaardpraktijk in Europa, vooral vanwege de eenvoud en de lagere kosten voor de uitrusting en het wegwerpmateriaal.

2.1. Machinale perfusie-unit

Hoewel momenteel minstens twee nieuwe machines op de Europese markt verschijnen, zijn er momenteel maar gegevens beschikbaar van twee verschillende apparaten voor machinale perfusie (LifePort® Kidney Transporter van Organ Recovery Systems Inc. en RM3® van Waters Corporation Medical Systems Inc.). Maar alleen de eerste is transporteerbaar en biedt daardoor meer flexibiliteit, zodat hij de voorkeur geniet in centra die momenteel gebruikmaken van de machinale perfusietechnologie. Bij de LifePort®-machine kan één nier per keer worden geperfuseerd en er zijn dus meestal twee machines nodig wanneer het transplantaat wordt opgehaald. Omdat de machine transporteerbaar is, vergemakkelijkt ze de perfusie van nieren vanaf hun prelevatie tot hun transplantatie.

De beslissing om deze machines aan te kopen impliceert een investering van ongeveer €14.400 per machine-unit (op basis van de aankoopprijs vermeld in de literatuur en bevestigd door directe communicatie met de fabrikant van LifePort®). De machine heeft een minimale levensduur van vijf jaar en aan de aankoop hangt ook een betaling van een jaarlijkse verzekeringspremie (full service-dekking) vast van ongeveer €1.960 per transplantatiecentrum, onafhankelijk van het aantal machines dat het centrum heeft aangekocht (op basis van directe communicatie met de fabrikant van LifePort®).

2.2. Wegwerpmateriaal

Telkens wanneer een nier wordt geperfuseerd door middel van LifePort® is een "perfusiekit" vereist. Deze perfusiekit bevat het noodzakelijke wegwerpmateriaal voor een volledig perfusieproces vanaf de prelevatie van de nier tot zijn uiteindelijke transplantatie.

Een foto van de LifePort® machine-unit en het wegwerpmateriaal vindt u in figuur 1.

Figuur 1 – LifePort®-machine en wegwerpmateriaal (verstrekt door de fabrikant van LifePort® - Organ Recovery Systems)



3. HOE DOELTREFFEND IS MACHINALE PERFUSIE BIJ NIERTRANSPLANTATIE?

Uit onze analyse, waarin een *de novo* meta-analyse van de huidige beschikbare wetenschappelijke gegevens werd opgenomen, bleek dat machinale perfusie in het algemeen het relatieve risico op een vertraagde transplantaatfunctie deed dalen met relatief 22% (95% BI: 8% tot 34%, p = 0,005) zonder bewijs van heterogeniteit tussen de donortypes; NNT ("*number needed to treat*"): 9,1 (95%BI: 5,3 tot 33,3) (evidence van goede kwaliteit).

Hoewel een vertraagde transplantaatfunctie maar een kortetermijnresultaat is, maken de hogere kosten en de slechtere levenskwaliteit voor patiënten die dialyse nodig hebben in vergelijking met getransplanteerden met een functionerend transplantaat[8], het een relevante factor die moet worden overwogen. Als het gebruik van machinale perfusie een voldoende aantal dialyses of ziekenhuisopnames kan vermijden, zou dat de noodzakelijke investeringen voor het gebruik compenseren. Er was echter nauwelijks bewijs over de impact van machinale perfusie versus koude opslag met betrekking tot het aantal dialysesessies of ziekenhuisdagen dat kon worden vermeden.[9-11]

Met betrekking tot primaire non-functie, een minder voorkomende maar klinisch belangrijkere complicatie, was er wetenschappelijke data van matige tot lage kwaliteit voorhanden waaruit bleek dat machinale perfusie geen effect had bij donoren na hersendood en bij donoren na overlijden door hartaandoening, terwijl bewijsmateriaal van lage kwaliteit uitwees dat machinale perfusie dergelijke complicaties zou kunnen doen dalen bij de expanded criteria-donoren. Dit steunde echter maar op één studie en de steekproef was klein.[12] Vanwege deze heterogeniteit werden de resultaten van de verschillende donorgroepen niet gebundeld.

Met betrekking tot transplantaatoverleving werd er wetenschappelijke data van matige kwaliteit gevonden dat machinale perfusie transplantaatmislukking een jaar na de transplantatie kon verminderen bij donatie na hersendood, en vooral bij expanded criteria-donoren met een relatieve vermindering van het risico met 64% (95%BI: 25% tot 82%; p=0,006) en een NNT van 7,7 (95%BI: 4,8; 25,0). Dit was niet het geval bij donoren na overlijden door hartaandoening. Bewijsmateriaal van lage kwaliteit gaf aan dat dit effect aanhield tot drie jaar na de transplantatie (slechts één studie).[13]

4. HOE KOSTENEFFECTIEF IS MACHINALE PERFUSIE BIJ NIERTRANSPLANTATIE?

Het algemene beeld dat uit de economische literatuur naar voren komt, is dat machinale perfusie kosteneffectief is voor de bewaring van nieren van overleden donoren in vergelijking met koude opslag. Een uitzondering zijn de donoren na overlijden door een hartaandoening, waarvoor onze klinische analyse onduidelijke resultaten aantoonde.

Het beperkt beschikbare bewijsmateriaal toonde echter ernstige tekortkomingen. Meer specifiek steunde het beschikbare bewijsmateriaal te veel op één klinische bron: de European Machine Perfusion trial (EMPT). Bovendien toonde de sensitiviteitsanalyse van Groen et al.[14] aan dat de resultaten in het algemeen zeer gevoelig zijn voor prijsschommelingen van de wegwerpattributen van de machine.

Ten slotte de korte tijdshorizon in sommige economische evaluaties, met drie[15-17] van de acht studies over één jaar of minder, is een ander zwak punt. Het is een te korte periode om de eventuele langetermijngevolgen van machinale perfusie adequaat te beoordelen.

5. HOE WORDT HET MOMENTEEL GEBRUIKT EN BETAALD IN BELGIË EN ZIJN BUURLANDEN?

Het gebruik van deze perfusiemachines bij niertransplantatie is tot nu toe beperkt gebleven tot Europa, omdat zowel organisatorische als financiële obstakels hun wijdverspreide gebruik verhinderen. De voornaamste belemmering voor het gebruik van machinale perfusie is op dit moment in de meeste EU-landen het gebrek aan ziektekostenverzekering, waardoor de transplantatieafdelingen alle kosten van het gebruik ervan op zich moeten nemen. Dit vertaalt zich in een gefragmenteerd beeld waarbij enkele centra het apparaat in zeer specifieke situaties gebruiken en andere er geen enkele ervaring mee hebben. Dat is het geval in de meeste EU-landen, met uitzondering van Frankrijk, waar in 2012 de beslissing werd genomen om een publieke dekking in te voeren voor het gebruik van deze machines, specifiek voor de perfusie van nieren afkomstig van "risicovolle" donoren (d.w.z. donoren na overlijden door hartaandoening en expanded criteria-donoren), in een poging om de kwaliteit en het aantal niertransplantaties te verhogen.

5.1. Te overwegen alternatieve organisatiemodellen voor de invoering van machinale perfusie in België

5.1.1. All-in uitleenmodel

De huidige financiële en logistieke moeilijkheden in verband met de aankoop van machines, en het vervoer en onderhoud ervan, hebben ertoe geleid dat de fabrikant van LifePort® (ORS) een "all-in uitleendienst" aanbiedt. In dit model rijdt een perfusionist van de fabrikant met de machines (en het noodzakelijke wegwerpmateriaal) naar het donorcentrum, helpt bij het plaatsen van de nieren in de machine, transporteert dan de organen naar het ontvangende centrum zodra dat is bevestigd door Eurotransplant, en neemt de machines uiteindelijk na voltooiing van de transplantatie(s) terug mee om ze te reinigen en te bewaren.

De huidige kostprijs van deze uitleendienst bedraagt circa €3.000 per geperfuseerde nier. Bij een min of meer stabiel aantal transplantaties kunnen we op basis van de cijfers van Eurotransplant uit 2012 een totale doelpopulatie voor transplantatie veronderstellen van ongeveer 480 per jaar, m.a.w. een jaarlijkse all-in investering van €1.440.000. Indien het gebruik en de vergoeding van machinale perfusie beperkt zou blijven tot nieren afkomstig uit suboptimale donorpopulaties *(d.w.z.* donatie na overlijden door hartaandoening en expanded criteria-donoren), zou de jaarlijkse investering eerder ongeveer €680.000 bedragen (op basis van de cijfers van Eurotransplant voor 2012 zijn ongeveer 19% van alle transplantaties van overleden donoren afkomstig van donatie na overlijden door hartaandoeningen, en 28% van de donoren die voor een transplantatie worden gebruikt, zijn expanded criteria-donoren).

Het is belangrijk op te merken dat op dit moment en met dit model de ziekenhuizen de vergoeding van LifePort® (ORS) enkel betalen als de nier uiteindelijk wordt getransplanteerd.

De belangrijkste voordelen van dit model zijn:

- De knowhow van de fabrikant is beschikbaar voor de chirurg en machinespecifieke leercurves worden vermeden.
- Er bestaan geen permanente banden die toekomstige concurrentie kunnen belemmeren.
- Er is geen nood aan onderhoud in het ziekenhuis en geen risico om een tijd zonder machine te zitten.
- Een risicodelende regeling waarbij de fabrikant alleen een prijs aanrekent voor geperfuseerde getransplanteerde nieren, waardoor verspilling wordt beperkt.

Mogelijke nadelen:

- Ondoorzichtige prijsvorming.

5.1.2. Aankoopmodel

Het aankoopmodel zou elk van de zeven Belgische transplantatiecentra verplichten om minimaal twee machines (een per nier) of drie machines aan te kopen, zoals in het Franse model, om de dekking te garanderen in geval van technische of transportproblemen.

Gebaseerd op prijzen voor het jaar 2013 en transplantatiegegevens voor 2012 werd de gemiddelde jaarlijkse financiële investering berekend over een periode van 5 jaar. Dit werd geschat op ongeveer €1.280.000 à €1.300.000 voor respectievelijk twee en drie machines als de machine wordt gebruikt bij alle transplantaties van overleden donoren, of een cijfer tussen €630.000 en €650.000 als we alleen de suboptimale donorpopulaties in aanmerking nemen. De tijdshorizon van 5 jaar weerspiegelt een conservatieve assumptie over de levensduur van de machine.

Een belangrijk nadeel van dit model zou zijn dat, aangezien er op dit moment slechts één transporteerbare machine in de handel verkrijgbaar is (Lifeport®), de transplantatie-eenheden na aankoop van de machines gedurende de hele levensduur ervan gebonden zijn aan de aankoop van wegwerpmateriaal bij de fabrikant van deze machine, zelfs als er ondertussen al andere machines op de markt zijn verschenen.

Transplantatiecentra zijn in dit geval ook verantwoordelijk voor niet alleen het transport van de machines naar het donorcentrum en terug, maar ook het onderhoud van de machines.

Anderzijds zouden centra minder terughoudend zijn om machines uit te wisselen indien elk centrum hetzelfde aantal machines zou bezitten.

5.1.3. Model met centrale opslagplaats

Een derde alternatief zou zijn om het uitleensysteem dat momenteel door de fabrikant van LifePort® in België wordt aangeboden, te kopiëren binnen de gebouwen van een reeds gevestigd transplantatiecentrum, dat vervolgens kan fungeren als een centrale opslagplaats voor het gehele Belgische grondgebied. Hiervoor zou het voorbeeld van de regio Lyon in Frankrijk kunnen worden gevolgd. Het grote voordeel van een dergelijk model zou zijn dat, gezien de relatief lage potentiële transplantatiecijfers voor machinale perfusie en de beperkte omvang van het te dekken gebied, de behoefte aan machine-units waarschijnlijk lager is dan in het voorgaande alternatief. In vergelijking met het aankoopmodel zouden in theorie dus kleine besparingen op vlak van apparatuur kunnen worden verwezenlijkt.

Het grootste nadeel is dat het een investering zou vergen om de nodige organisatie op te zetten en het nodige personeel in te zetten voor de coördinatie van het transport, de opslag, de reiniging en het gebruik van deze machines op het hele Belgische grondgebied. Bovendien zou er, net zoals bij het aankoopmodel, na de aankoop van de hoofdapparatuur weer een band zijn tussen de fabrikant van LifePort® en de transplantatie-eenheid, aangezien wegwerpmateriaal steeds bij deze fabrikant moet worden gekocht. Vanwege de lagere initiële investeringskosten zou deze band wel minder beperkend zijn dan in het aankoopscenario.

6. CONCLUSIES

Vertraagde transplantaatfunctie, omschreven als de noodzaak aan dialyse gedurende de eerste week na de operatie, is een frequente complicatie bij niertransplantatie die nadelig is voor de levensduur van de allograft.[7] Het is niet alleen een risicofactor voor een mislukte transplantatie, maar verhoogt ook het aantal vereiste dialysesessies en daardoor de duur van het ziekenhuisverblijf na transplantatie en de kostprijs voor gezondheidszorg.[18, 19]

De hoge en stijgende prevalentiecijfers van eindstadium nierziekte in combinatie met lange wachtlijsten voor niertransplantatie hebben aangezet tot het gebruik van nieuwe *donortypes*, i.e. donoren na overlijden door hartaandoeningen en expanded criteria-donoren (oudere donoren en/of donoren met comorbiditeiten).[5] Er wordt echter vastgesteld dat nieren afkomstig van deze donoren een aanzienlijk hogere incidentie van vertraagde transplantaatfunctie en primaire non-functie hebben vergeleken met nieren afkomstig van standaardcriteriadonoren.[20] Het gebruik van machinale perfusie in plaats van koude opslag wordt beschouwd als een mogelijke strategie om het aantal gevallen van vertraagde transplantaatfunctie of primaire non-functie te drukken. Uit onze review van gepubliceerde gerandomiseerde gecontroleerde studies bleek dat machinale perfusie het relatieve risico van vertraagde transplantaatfunctie met ongeveer 20% verlaagde bij alle donoren, geen effect had op de primaire non-functie, maar mogelijk wel de kans op een mislukte transplantatie op één en drie jaar na transplantatie kon verminderen in expanded criteria-donoren en donoren na hersendood.

Er zijn variaties merkbaar in de voordelen van machinale perfusie naargelang het donortype. Donoren na overlijden door hartaandoeningen vormen een groep van bijzonder belang omdat het gebruik ervan nog moet worden geoptimaliseerd,[20] hoewel nieren van deze donoren in tegenstelling tot de heersende opvattingen goede resultaten lijken op te leveren.[6, 21, 22] Uit onze analyse is echter gebleken dat het gebruik van machinale perfusie in deze specifieke groep alleen de incidentie van vertraagde transplantaatfunctie beïnvloedt, maar niet die van primaire non-functie of transplantaatoverleving.

Bij expanded criteria-donoren, een andere belangrijke pool van donoren gezien de huidige vergrijzingtrend, verminderde de machinale perfusie de incidentie van vertraagde transplantaatfunctie en primaire non-functie, evenals een verbetering in transplantaatoverleving op één en drie jaar na de transplantatie. Het grootste deel van de wetenschappelijke gegevens was echter afkomstig van een subgroepanalyse van de European Machine Perfusion trial en de aantallen waren klein, waardoor dergelijk bewijs als laag van kwaliteit wordt beschouwd. Bij hersendode donoren was er globaal een trend naar een toename van de transplantaatoverleving maar de resultaten waren zwakker.

De economische evaluaties weerspiegelden de resultaten van de klinische analyse. Op basis van gepubliceerde studies over hersendode donoren en vooral over expanded criteria-donoren, werd aangetoond dat machinale perfusie dominant kan zijn (effectiever en goedkoper). Bij donoren na overlijden door hartaandoeningen waren de resultaten echter onduidelijk.

Enigszins in tegenspraak tot deze studieresultaten, wordt wordt machinale perfusie momenteel hoofdzakelijk wordt gebruikt bij donatie na overlijden door hartaandoeningen, niet alleen in België maar ook in andere EU-landen zoals Frankrijk, Nederland of het Verenigd Koninkrijk.

Gezien de groeiende aanwezigheid in dit steeds veranderende domein van donoren na overlijden door hartaandoeningen en van expanded criteria-donoren, en de hogere frequentie van complicaties bij deze donoren, lijken deze de meest aantrekkelijke donorpool voor het gebruik van machinale perfusie, zelfs indien een verbetering in transplantaatoverleving niet ondersteund wordt door de huidige wetenschappelijke gegevens bij donoren overleden door hartaandoeningen. Aan de andere kant moet de potentiële economische dominantie van machinale perfusie die in het literatuuroverzicht werd vastgesteld, voorzichtig worden geïnterpreteerd, in het bijzonder vanwege de onzekerheden rond transplantaatoverleving, de noodzaak van extrapolatie van de gegevens van een korte naar een lange termijn, en de gevoeligheid van de resultaten voor wijzigingen in de prijs van verbruiksmaterialen.

AANBEVELINGEN[a]

Deze aanbevelingen moeten gezien worden in het bredere kader van een globale benadering van de aanpak van patiënten met nierinsufficiëntie.

Aan de Minister Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid :

- **Het is verdedigbaar, op basis van de huidige wetenschappelijke gegevens, om een tussenkomst vanuit de ziekteverzekering te voorzien voor de machinale perfusie van donornieren afkomstig van suboptimale donoren (d.w.z. expanded criteria-donoren en donoren na overlijden door hartaandoeningen). Deze tussenkomst zou onder de volgende voorwaarden moeten gebeuren:**
  - **Het verzamelen van geharmoniseerde data door de 7 Belgische transplantatiecentra: m.n. karakteristieken van donor en ontvanger en resultaatgegevens (verblijfsduur, aantal dialysesessies na transplantatie, transplantaatoverleving en tijd tot faling). Het verzamelen van deze gegevens moet zo spoedig mogelijk starten om de situatie vóór en na tussenkomst door de ziekteverzekering te kunnen vergelijken.**
- **Als er een tussenkomst wordt voorzien, is het "all-in uitleenmodel", dat momenteel door 2 transplantatiecentra in België wordt gebruikt, de meest interessante optie, op voorwaarde dat de huidige quasi-monopolie positie van een fabrikant wordt doorbroken en dat ook andere spelers soortgelijke regelingen op de markt kunnen aanbieden. Alternatief zou een dergelijk model ook door een partner die los staat van een producent kunnen worden gerund, op basis van een pool van aangekochte machines.**

Aan het Nier-pancreas Comite van de Belgische Transplantatie Vereniging (BTS):

- **Het verzamelen van de hierboven beschreven wetenschappelijke data zou reeds op korte termijn moeten worden georganiseerd en ondersteund.**

Aanbevelingen voor verder onderzoek:

- **De potentiële klinische voordelen van machine perfusie in multi-orgaantransplantatie moeten verder worden onderzocht.**
- **Technische innovaties om de klinische voordelen van machine perfusie te verbeteren moeten verder worden onderzocht, bv. normothermie in plaats van onderkoeling, zuurstof persufflatie of injecteren van medicatie in de perfusie.**

  Er wordt een update van de wetenschappelijke gegevens aanbevolen op middellange termijn (3 tot 5 jaar), gezien de snelle ontwikkeling van de technieken, de epidemiologie van nieraandoeningen en donor kenmerken.

[a] Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

REFERENTIES

1. Greenberg A, Cheung A, Coffman T, Falk R, Jennette J, editors. Primer On Kidney Diseases. National Kidney Foundation 2005.
2. NBVN Ge. Rapport commun du GNFB et du NBVN pour le college de nephrologie et des centres de traitement de l' insuffisance renale chronique. 2008-2009.
3. World Health Organisation (WHO). Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation [Web page].Geneva;2009. Available from: http://www.who.int/transplantation/activities/GlobalGlossaryonDonationTransplantation.pdf
4. Policy 3.5.l. Expanded criteria donor definition and point system., 2002.
5. Moers C, Leuvenink HG, Ploeg RJ. Non-heart beating organ donation: overview and future perspectives. Transpl Int. 2007;20(7):567-75.
6. Kokkinos C, Antcliffe D, Nanidis T, Darzi AW, Tekkis P, Papalois V. Outcome of kidney transplantation from nonheart-beating versus heart-beating cadaveric donors. Transplantation. 2007;83(9):1193-9.
7. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Am J Transplant. 2011;11(11):2279-96.
8. Cleemput I, Beguin C, de la Kethulle Y, Gerkens S, Jadoul M, Verpooten G, et al. Organisation and financing of chronic dialysis in Belgium. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2010 10/02/2010. KCE Reports 124C (D/2010/10.273/13) Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20101027313.pdf
9. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. N Engl J Med. 2009;360(1):7-19.
10. Halloran P, Aprile M. A randomized prospective trial of cold storage versus pulsatile perfusion for cadaver kidney preservation. Transplantation. 1987;43(6):827-32.

11. Alijani MR, Cutler JA, DelValle CJ, Morres DN, Fawzy A, Pechan BW, et al. Single-donor cold storage versus machine perfusion in cadaver kidney preservation. Transplantation. 1985;40(6):659-61.
12. Treckmann J, Moers C, Smits JM, Gallinat A, Maathuis MH, van Kasterop-Kutz M, et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. Transpl Int. 2011;24(6):548-54.
13. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. N Engl J Med. 2012;366(8):770-1.
14. Groen H, Moers C, Smits JM, Treckmann J, Monbaliu D, Rahmel A, et al. Cost-effectiveness of hypothermic machine preservation versus static cold storage in renal transplantation. American Journal of Transplantation. 2012;12(7):1824-30.
15. Gomez V, Galeano C, Diez V, Bueno C, Diaz F, Burgos FJ. Economic impact of the introduction of machine perfusion preservation in a kidney transplantation program in the expanded donor era: Cost-effectiveness assessment. Transplantation Proceedings. 2012;44(9):2521-4.
16. Garfield SS, Poret AW, Evans RW. The Cost-Effectiveness of Organ Preservation Methods in Renal Transplantation: US Projections Based on the Machine Preservation Trial. Transplantation Proceedings. 2009;41(9):3531-6.
17. Costa V, Brophy J, McGregor M. Pulsatile machine perfusion compared to cold storage in kidney preservation. Report. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC); 2007. Available from: http://www.mcgill.ca/files/tau/machine_perfusion_May_10.pdf
18. Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A, Ettenger RB. The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. Transplantation. 1991;51(5):1115-8.
19. Hagenmeyer EG, Haussler B, Hempel E, Grannas G, Kalo Z, Kilburg A, et al. Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. Transplantation. 2004;77(10):1545-50.
20. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. Annals of surgery. 2010;252(5):756-64.
21. Weber M, Dindo D, Demartines N, Ambuhl PM, Clavien PA. Kidney transplantation from donors without a heartbeat. N Engl J Med. 2002;347(4):248-55.
22. Nicholson ML, Metcalfe MS, White SA, Waller JR, Doughman TM, Horsburgh T, et al. A comparison of the results of renal transplantation from non-heart-beating, conventional cadaveric, and living donors. Kidney Int. 2000;58(6):2585-91.