

MET HET OOG OP WACHTTIJD

SAMUEL P.J. VAN BRUMMELEN, HENDRIK A. VAN LEIDEN, MARTIN B.A. HEEMSKERK & NICO M. VAN DIJK

Zonder een goed functionerend hoornvlies, hierna genoemd cornea, kunnen de ogen hun taak niet goed uitvoeren. Iets meer dan 100 jaar geleden, in 1905, werd de eerste succesvolle transplantatie van een cornea van een overleden donor uitgevoerd in Tsjechië, door oogarts Zirm. Mede door de ontwikkeling van operatiemicroscopen, extra dun hecht draad en het gebruik van antibiotica worden vandaag de dag in Nederland ongeveer 900 corneatransplantaties per jaar uitgevoerd. In Nederland is de Nederlandse Transplantatie Stichting (NTS) verantwoordelijk voor het toewijzen van cornea's aan patiënten (Bokhorst et al., 2007).

De gemiddelde wachttijd voor een cornea in Nederland is ongeveer een half jaar, ofwel 175 dagen. (Zie figuur 1) De door de NTS en oogartsen meest genoemde oorzaken zijn een tekort aan operatiecapaciteit en cornea's en de fluctuatie in zowel vraag als aanbod van cornea's. Ons eerste doel was te onderzoeken in welke mate deze zaken de wachttijd beïnvloeden. Een tweede doel was mogelijke verbeteringen aan te dragen.

Er zijn drie hoofdsoorten corneatransplantaties te onderscheiden: lamellaire (ongeveer 60%), ongetypeerde (ongeveer 30%) en getypeerde transplantaties (ongeveer 10%). Bij ongetypeerde transplantaties wordt de

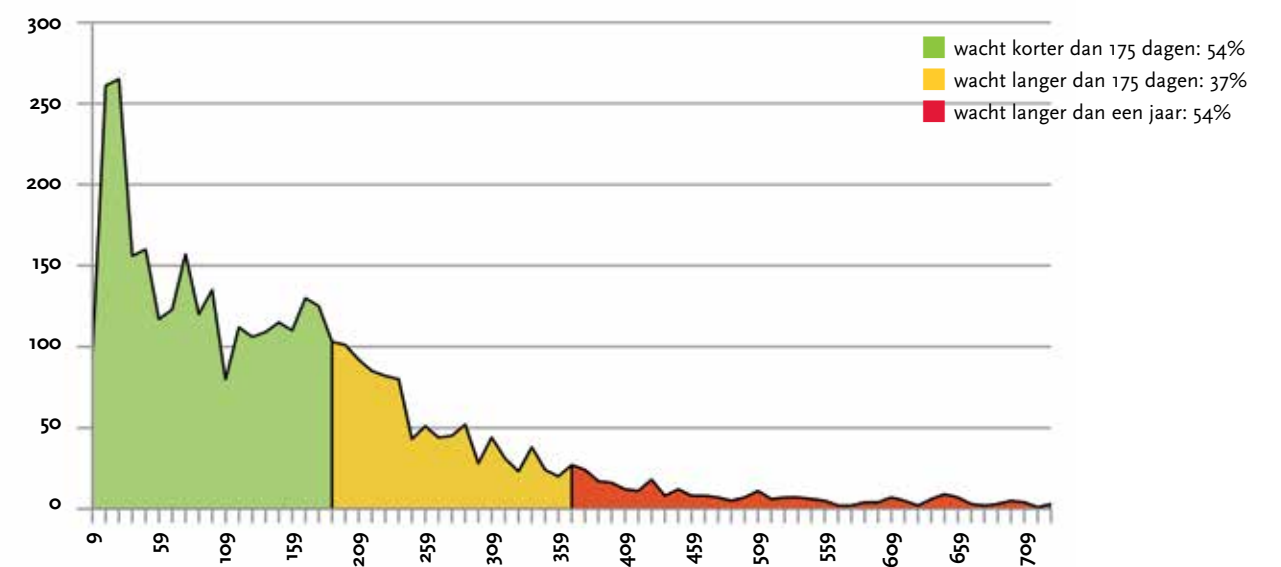
gehele cornea getransplanteerd, bij lamellaire transplantaties (ook ongetypeerd) wordt slechts een laag van de cornea getransplanteerd, bijvoorbeeld alleen de voor- of achterkant. Bij getypeerde transplantaties wordt tevens een maximaal verschil gesteld in HLA weefseltypering van donor en ontvanger.

Literatuur over cornea-wachttijden blijkt uiterst beperkt. Een Canadese studie uit 2004 (Cao, Dorrepaal, Seamone, & Slomovic, 2006) noemt een wachttijd van 51 weken tussen het stellen van de diagnose en een daadwerkelijke transplantatie, met als belangrijkste oorzaken voor deze wachttijd een tekort aan cornea's en operatiecapaciteit. In een vervolgstudie bleek deze wachttijd nagenoeg hetzelfde (Rasouli, Caraiscos & Slomovic, 2008). Een onderzoek uitgevoerd in 1996 naar onder andere de Nederlandse wachtlijst vermeld een gemiddelde wachttijd van ongeveer 8 maanden (Kalter & De By, 1997). In een studie van Böhringer et al. (2002) wordt de wachttijd voor HLA getypeerde transplantaties (in Nederland ruwweg 10%) geschat op basis van frequenties van HLA

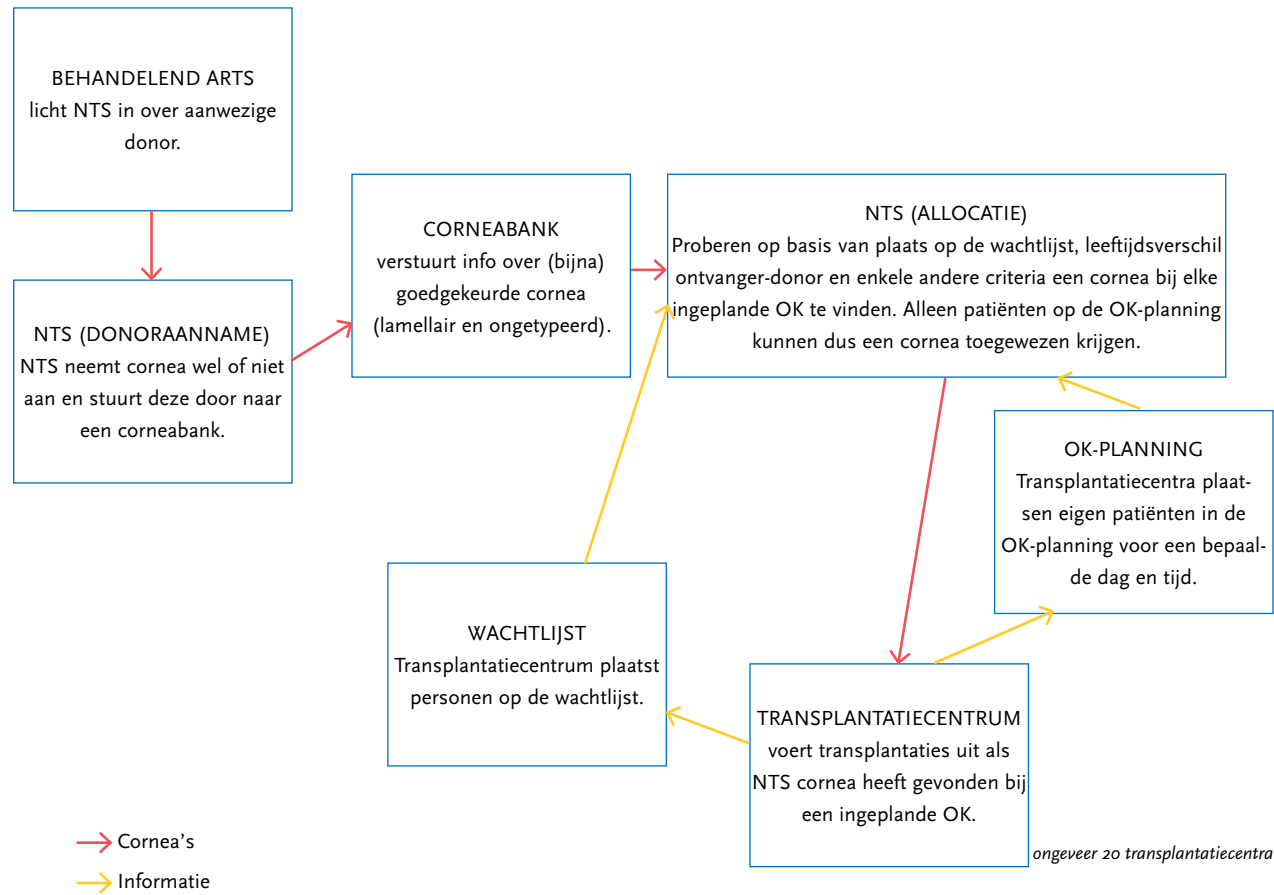
typeringen en survival analysis.

Een onderzoek met behulp van wachttijdanalyse en simulatie, zoals in dit onderzoek zal worden toegepast, heeft voor zover de auteurs bekend, nog niet plaatsgevonden.

Het onderzoek richt zich hierbij op enkel ongetypeerde en lamellaire transplantaties (ruwweg 90% van de in Nederland uitgevoerde transplantaties). Deze transplantaties worden met dezelfde groep cornea's uitgevoerd, en de allocatie gebeurt bij benadering met dezelfde systematiek. Er zijn echter bepaalde situaties, zoals een te slechte kwaliteit van een bepaalde laag van de cornea, waardoor de cornea alleen als lamellaire transplantaat kan dienen. Bij de cornea's die in het geheel van goede kwaliteit zijn is de keus voor een lamellaire dan wel een ongetypeerde transplantatie aan de behandelend oogarts. De gebruikte allocatie systematiek is ingewikkelder dan men in eerste instantie wellicht zou denken. Zo houdt elk transplantatiecentrum een eigen wachtlijst bij, maar is er ook een gecentraliseerde wachtlijst bij de



Figuur 1. De verdeling van de wachttijden over de patiënten. De horizontale as toont wachttijden, opgedeeld in intervallen van 10 dagen, de verticale toont de frequentie in 2010-2012



Figuur 2. Een schematische weergave van de systematiek vanaf de ontvangst van een donorcornea tot transplantatie van ongetypeerde en lamellaire cornea's

NTS. Een vereenvoudigde schematische weergave is te zien in figuur 2.

Uit data-analyse (data van de transplantaties in de periode 2010 tot en met 2012 en de wachtlijst op 11-2-2013) bleek dat er voor cornea's een hoge bezettingsgraad van ongeveer 94% geldt. Dit wil zeggen dat 94% van het aanbod nodig is om aan de vraag te voldoen. Vanuit de discipline van wachttijdtheorie is echter bekend dat een hoge bezettingsgraad in combinatie met de fluctuaties in vraag en aanbod kan leiden tot zeer hoge wachttijden

De eerste toegepaste methode is dan ook wachttijdtheorie. Hiertoe werd het proces ruwweg opgedeeld in drie te onderscheiden fasen.

De eerste fase betreft de fase voordat een centrum een operatie inplant. De patiënt (ontvanger) is in deze fase al aangemeld bij de NTS. Op het moment dat een operatie wordt gepland, gekoppeld aan een specifieke patiënt, dag en tijd, begint fase 2. Deze planning vindt vanuit een centrum plaats, gemiddeld 39 dagen voor-

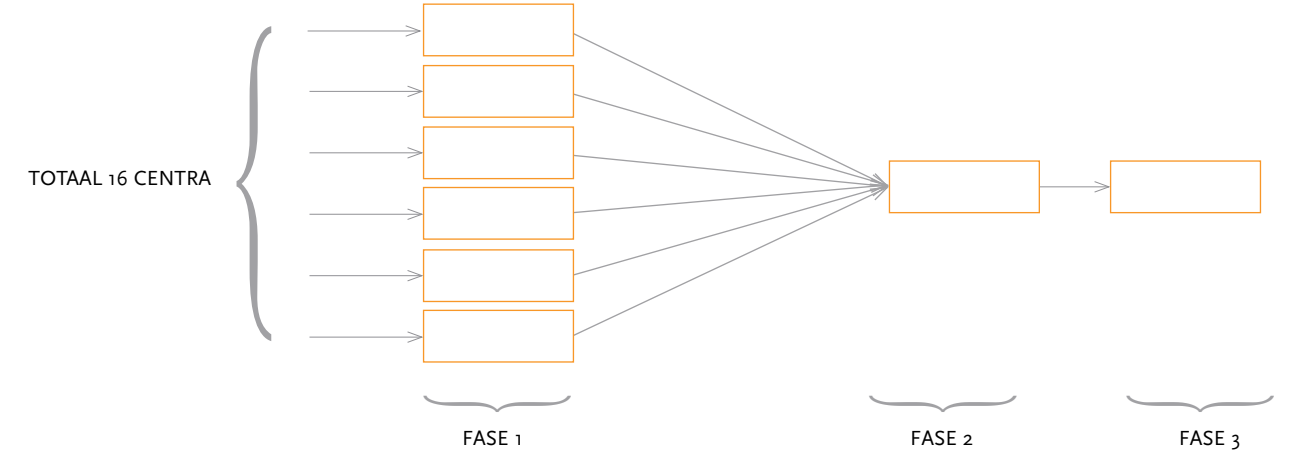
afgaand aan de operatie zelf. De NTS begint echter pas met zoeken naar een geschikte cornea gemiddeld zo'n anderhalve week voor de operatie. Daarmee start een derde fase waarin de NTS actief naar een geschikte cornea zoekt. De eerste fase dient dus te worden beschouwd als bij een centrum plaatsvindend, de tweede en derde als bij de NTS.

Dit totale proces kan worden voorgesteld als een zogenaamd netwerk van wachtrijen (zie Boucherie, Van Dijk, 2011), zoals schematisch weergegeven in figuur 3.

Voor dit netwerk kan een zogenaamde productformule worden bewezen voor de aantallen op de wachtlijst voorkomende patiënten bij de verschillende centra en fasen, zoals weergegeven in figuur 4.

Met deze productformule is het gelegitimeerd elke fase afzonderlijk te bekijken en met standaard wachttijdformules te berekenen hoeveel patiënten er in de desbetreffende fase aanwezig zijn en hoe lang ze daar verblijven (wachten) in die fase van het proces.

Deze berekeningen resulteren in een gemiddelde



Figuur 3. Schematische weergave van de fasen in de planning van een corneatransplantatie (er zijn meer dan 16 centra, maar centra met minder dan 10 transplantaties in 3 jaar zijn samengevoegd tot 1 centrum)

totale wachttijd van ongeveer 60 dagen. Het analytisch model bleek hiermee de werkelijke gemiddelde wachttijd (175 dagen) nog onvoldoende realistisch te benaderen. Wel kwam de berekening van de laatste fase van het proces goed overeen en bleek het model uiterst nuttig als eerste stap voor inzicht en validatie van een simulatiemodel, als hieronder beschreven.

Voor verdere toepassing van wachttijdmodellering en het netwerkmodel diende daarom gekozen te worden voor een simulatiemodel. Hoewel het analytische model op zichzelf niet exact de juiste resultaten gaf, bleek het

goed bruikbaar voor de validatie. Een verdere toepassing van het simulatiemodel voor het vergelijken van scenario's is daarmee gerechtvaardigd.

Tabel 1 toont de resultaten van het simulatiemodel ten opzichte van het analytische model voor fase 3 van de allocatieplanning op basis van drie van de vier centra die de meeste transplantaties hebben uitgevoerd in de jaren 2010 t/m 2012.

Als tweede stap is vervolgens met het simulatiemodel naar een mogelijke oorzaak van de wachtlijst gezocht. De NTS gaf aan dat er in de laatste jaren aan-

De invoerparameters van het model zijn:

λ_i aankomst snelheid centrum i	aantal patiënten dat per dag binnenkomt $i \leq 1$
μ_i bedienschnelheid centrum i	aantal geplande operaties per dag $i \leq 1$
μ_i bedienschnelheid fase 2	vastgesteld op 29 dagen, gebaseerd op praktijk $i = 1$
μ_i bedienschnelheid fase 3	aantal cornea's dat per dag beschikbaar komt $i = 1$

Er geldt de volgende zogenaamde productformule voor de stationaire kansen $\pi(\vec{n})$ met $\vec{n} = (n_1, n_2, \dots, n_{18})$ voor het aantal patiënten n_i bij centrum $i = 1, \dots, 16$, fase 2 ($i=17$) en fase 3 ($i=18$):

$$\pi(\vec{n}) = \pi(\vec{0}) \left[\prod_{i=1}^{16} \left(\frac{\lambda_i}{\mu_i} \right)^{n_i} \right] \left(\frac{\sum_{i=1}^{16} \lambda_i}{\mu_{17}} \right)^{n_{17}} \frac{1}{n_{17}!} \left(\frac{\sum_{i=1}^{16} \lambda_i}{\mu_{18}} \right)^{n_{18}}$$

Figuur 4. Wiskundige oplossing van het in figuur 3 weergegeven netwerk.

	BEPAALE WACHTLIJST (ANALYTISCH)	BEPAALE WACHTLIJST (SIMULATIE)
CENTRUM 1	5,02	8,40
CENTRUM 2	3,49	4,03
CENTRUM 3	4,55	5,04

Tabel 1. De validatie van met simulatie bepaalde wachtlijsten voor drie van de vier grootste transplantatiecentra. De namen van de transplantatiecentra zijn in verband met vertrouwelijkheid niet weergegeven

passingen in de systematiek hebben plaatsgevonden voor de beschikbaarheid van cornea 's, onder andere door verscherping van exporteisen. Het vermoeden ontstond dat de huidige wachttijd in belangrijke mate een gevolg was van een reeds in het verleden sterk opgebouwde wachtlijst. Nadat een dergelijke wachtlijst was toegevoegd liet het simulatiemodel vrij nauwkeurig de werkelijke wachttijd zien van ongeveer 170 dagen.

Nu hiermee een goede modellering was verkregen, is als derde stap een aantal modellen ontwikkeld en gesimuleerd voor mogelijke verbeteringen. Tabel 2 geeft een beknopt overzicht.

Het basismodel betreft de huidige situatie, zoals omschreven. Model 1 onderzoekt het effect van meer beschikbare cornea's, meer operatiecapaciteit of een combinatie van beiden. In model 2 worden operaties niet meer volledig onafhankelijk van de NTS ingepland. Er wordt rekening gehouden met het aantal cornea's op voorraad. In model 3 worden operaties niet meer gepland door de centra zelf, maar door de NTS.

De simulaties laten onder andere de volgende opmerkelijke resultaten zien:

- Model 1 biedt significante verbeteringen in wachttijd ten opzichte van het basismodel.
- Modellen 2 en 3 leiden niet tot een significant betere wachttijd, maar wel tot minder fluctuaties in het wekelijkse tekort of overschot aan cornea's, en dus kleine afnamen van het aantal OK-afzeggingen en verlopen cornea.

Resultaten van model 1 zijn gepresenteerd in tabel 3. Uit deze tabel blijkt dat onder de bestaande situatie de wachttijd over 7 jaar naar verwachting slechts ongeveer 45 dagen zou zijn afgenomen. Een verhoging van 5% van het aantal donoren met hetzelfde aantal operaties, zou daarentegen al ruim een halvering in de wachttijd opleveren (van 128 naar 54 dagen). Ook is zichtbaar dat een tekort aan operatiecapaciteit, als veel genoemde oorzaak van wachttijd, niet zo'n sterk effect heeft als algemeen gedacht. Pas als het aanbod van cornea's behoorlijk is

MODEL NUMMER	BESCHRIJVING
Basismodel (o)	Het model dat wordt gebruikt om de werkelijkheid te simuleren
1	De hoeveelheid beschikbare cornea's en de operatiecapaciteit worden aangepast
2	De hoeveelheid beschikbare operaties hangt af van de hoeveelheid aanwezige cornea's
3	Centra plannen geen operaties meer, NTS neemt contact op als er een cornea is.

Tabel 2. Scenario's getest met behulp van simulatie

CORNEA FACTOR \ OPERATIE FACTOR	CORNEA FACTOR					
	0,95	1,00	1,05	1,10	1,15	1,20
0,95	231	135	73	41	40	41
1,00	225	128	54	28	25	27
1,05	232	127	48	22	17	17
1,10	221	127	41	18	14	14
1,15	225	120	40	14	12	12
1,20	225	127	36	14	11	12

Tabel 3. De wachttijd in het 7e jaar van de simulatie in dagen. De cornea-factor en operatie-factor dienen als volgt te worden geïnterpreteerd: een factor van 0,95 geeft aan een verlaging met 5% t.o.v. de huidige situatie, een factor van 1,10 een 10% verhoging. Groen toont een significante verbetering, oranje geen significante wijziging en rood een significante verslechtering. De huidige (ongewijzigde) situatie is in grijs weergegeven.

toegenomen (10%) leidt een verhoging van de operatiecapaciteit tot een significante en interessante verlaging van de wachttijd.

Samenvattend kunnen de volgende conclusies na dit onderzoek worden getrokken:

- De belangrijkste oorzaak van de wachttijd lijkt een in het verleden opgebouwde wachtlijst.
- De verwachting is dat de wachttijd ook zonder interventie zal dalen. Deze daling verloopt echter zeer langzaam en kan gemakkelijk verstoord worden door een kleine groei van het aantal instromende patiënten.
- Het analytisch model bood zowel eerste nuttige inzichten als een goede validatie voor het gebruikte simulatiemodel.
- Voor een robuuste wachttijdreductie op middellange en lange termijn is een verhoging van het aantal donoren met een paar procent noodzakelijk.
- Een verhoging van de operatiecapaciteit biedt pas interessante voordelen bij een verhoging van het aantal beschikbare cornea's met 10%.
- Een toename van 10% van het cornea aanbod biedt een sterke wachttijdreductie.

LITERATUUR

Böhringer, D., Reinhard, T., Böhringer, S., Enczmann, J., Godehard, E. & Sundmacher, R. (2002). Predicting time on the waiting list for HLA matched corneal grafts, *Tissue Antigens*, 59(5), 407-411.

Bokhorst, A.G., Haase-Kormwijk, B.J.J.M., Hoitsma, A.J., Busato, C.M.J., van Duin, F.J. & Porte, R.J. (2007). *Orgaan- en weefseldonatie en -transplantatie in Nederland*, een uitgave in het kader van het tienjarig bestaan van de Nederlandse Transplantatie Stichting. Leiden: Nederlandse Transplantatie Stichting.

Boucherie, R.J. & Van Dijk, N.M. (Eds.) (2011). *Queuing Networks: A fundamental approach*. New York: Springer.

Cao, K.Y., Dorrepaal, S.J., Seamone, C., Slomovic & A.R. (2006). Demographics of corneal transplantation in Canada in 2004. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 41(6), 688-692.

Kalter, E.S.J. & De By, T.M.M.H. (1997). Tissue banking programmes in Europe. *British Medical Bulletin*, 53(4), 798-816.

Rasouli, M., Caraiscos, V.B. & Slomovic, A.R. (2008). Efficacy of Routine Notification and Request on reducing corneal transplantation wait times in Canada. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 44(1), 31-35.

SAMUEL VAN BRUMMELEN is promovendus bij Stochastic Operations Research (SOR) en Centre for Healthcare Operations Improvement & Research (CHOIR), Universiteit Twente. E-mail: <s.p.j.vanbrummelen@utwente.nl>

HENDRIK VAN LEIDEN is senior onderzoeker bij de Nederlandse Transplantatie Stichting. E-mail: <r.vanleiden@transplantatiestichting.nl>

MARTIN HEEMSKERK is senior onderzoeker bij de Nederlandse Transplantatie Stichting. E-mail: <m.heemskerk@transplantatiestichting.nl>

NICO VAN DIJK is als hoogleraar verbonden aan SOR en CHOIR van de Faculteit EWI, Universiteit Twente. E-mail: <n.m.vandijk@utwente.nl>