



Samenvatting proefschrift M. Kalisvaart

“Risk assessment in liver transplantation -
The impact of donor organ quality on surgical and
renal outcomes”

Promotie: 4 december 2018
Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Promotor:
Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Copromotor:
Dr. J. de Jonge

Wereldwijd worden er jaarlijks steeds meer levertransplantaties verricht. Desalniettemin, de kwaliteit van de gemiddelde donorlever achteruit gaat achteruit door het toenemende gebruik van levers van oudere donoren, steatotische grafts en “donation after circulatory death” (DCD) grafts. Daarom zoekt men naar de limieten om deze organen te gebruiken. In dit proefschrift hebben wij de focus gelegd op (I) de extra morbiditeit en risico-inschatting in DCD levertransplantatie en (II) de toename in renale complicaties door het gebruik van deze DCD en andere marginale donorlevers. Deel I - Risicoanalyse in DCD levertransplantatie

Hoofdstuk 2 dienst als samenvatting over het gebruik van DCD donorlevers. Door de extra warme ischmietijd in de donor (DWIT), hebben deze organen meer last van lever ischemie/reperfusie schade (IRS). Het gebruik van DCD levers is geassocieerd met een hogere incidentie van specifieke complicaties, zoals primaire non-functie, galwegproblemen en acuut nierfalen (ANF). Eerdere studies hebben met name overleving en galwegproblemen geanalyseerd. Voor de patiënt zijn echter alle postoperatieve problemen en complicaties van belang. Daarom hebben Clavien et al van het Zurich Universiteitsziekenhuis een nieuwe methode ontwikkeld om alle complicaties samen te voegen: De Comprehensive Complication Index (CCI). In Hoofdstuk 3 presenteren wij een studie naar de uitkomsten van de patiënten na levertransplantatie met DCD en donation after brain death (DBD) organen, aan de hand van de CCI. De eerste meting na 30 dagen liet vergelijkbare resultaten zien in beide groepen. Echter, tegenovergestelde uitkomsten werden geobserveerd na 6 maanden, waar DCD ontvangers een hogere CCI hadden. Zij kregen ook vaker een retransplantatie. Een CCI van >60 na 6 maanden werd geïntroduceerd als ijkpunt om patiënten met een gecompliceerd postoperatief beloop te identificeren en het gebruik van DCD grafts was een risicofactor voor een gecompliceerd beloop. Onze grens van de CCI >60 is recentelijk ook getest in een groot Canadees cohort.

De extra DWIT is verantwoordelijk voor de additionele IRS in DCD grafts. Daarom hebben wij het verloop van de eerste periode van DWIT onderzocht in Hoofdstuk 4.



Deze agonale fase is de periode tussen het stoppen van de behandeling van de donor en het overlijden. Er is een wijde variantie in de duur van hypoxie en hypotensie gedurende deze periode. Onze resultaten laten zien dat hypoxie sneller intreedt dan hypotensie en dat ook alleen een langere periode van hypoxie leidt tot meer IRS en meer postoperatieve complicaties. Tot op heden werd gedacht dat hypotensie de voornaamste factor is voor leverschade, maar recente studies laten zien dat mechanismen van hypoxie, zoals hypoxemie en dysoxie een nog belangrijkere rol spelen. In Hoofdstuk 5 wordt een nieuw model gepresenteerd om chirurgen te assisteren in het matchen van DCD donoren en ontvangers: de UK DCD Risk Score. De nationale database van het VK is gebruikt voor dit model, dat bestaat uit de zeven sterkste voorspellers voor het verlies van de graft. De nieuwe score heeft een betere voorspellende waarde dan de scores van de University of California in Los Angeles en King's College Hospital in Londen. De score is ook gevalideerd in een groot nationaal cohort uit de VS. Mogelijke combinaties worden ingedeeld in drie categorieën: laag risico, hoog risico en futiel. Daarnaast is de score gemakkelijk te berekenen ten tijde van een orgaanaanbod en heeft daarbij een grote potentie om het beslissingsproces in DCD levertransplantatie te verbeteren. Met behulp van de drie risicogroepen kan worden bepaald of de graft waarschijnlijk geen behandeling met machineperfusie nodig heeft (laag risico), machineperfusie wordt aangeraden (hoog risico) of de graft moet worden afgewezen als er geen machineperfusie beschikbaar is (futiel).

Deel II - Het risico voor de nieren na levertransplantatie

Renale complicaties na levertransplantatie komen steeds meer voor door (I) de allocatie van patiënten op de wachtlijst, waarbij patiënten met nierfalen prioriteit krijgen en (II) het toenemende gebruik van marginale grafts met meer IRS, leidend tot extra nier schade in de vroege postoperatieve fase. Hoofdstuk 6 dient als samenvatting van de donor, ontvanger en chirurgische risicofactoren voor postoperatief ANF na levertransplantatie. Patiënten met ANF hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronisch nierfalen (CNF), retransplantatie en mortaliteit. In Hoofdstuk 7 hebben wij de impact geanalyseerd van het postreperfusiesyndroom (PRS) op de ontwikkeling en ernst van ANF na levertransplantatie. PRS is het eerste teken van ernstige IRS na reperfusie en is al eerder geassocieerd met dialysebehoefte en een verhoogd mortaliteitsrisico. Onze bevindingen laten zien dat de mate van bloeddrukdaling na reperfusie een lineaire relatie heeft met de ernst van lever IRS en postoperatief ANF. PRS kan worden gebruikt als vroeg waarschuwingssignaal voor andere potentiële problemen na transplantatie. Hoofdstuk 8 gaat over een nieuwe periode van warme ischemie in DCD levertransplantatie: de gecombineerde warme ischemietijd (WIT). Dit is de som van de agonale and asystolische fase gedurende DWIT en de implantatie warme ischemietijd. We hebben de duur van deze gecombineerde WIT en de ernst van ANF na geëvalueerd en de duur van gecombineerde WIT is gerelateerd aan de ernst van ANF en als deze periode langer dan 60 min duurde, hadden patiënten vaker ANF. Daarnaast bevestigden onze resultaten ook dat patiënten met ernstig ANF slechtere postoperatieve uitkomsten hadden, zoals een langere opnameduur en een hoger retransplantatie- en mortaliteitsrisico. De nieuwe gecombineerde WIT zou ook gebruikt kunnen worden om het risico voor andere complicaties. Vroege identificatie van patiënten met een verhoogd risico op post-transplantatie ANF is essentieel om



deze complicatie te voorkomen. Dit motiveerde ons om een predictiemodel te ontwikkelen om het risico voor ANF te voorspellen. Zo'n score heeft de meeste klinische waarde als hij direct beschikbaar is aan het einde van de transplantatie, zodat preventieve maatregelen kunnen worden genomen om verdere nierschade te voorkomen. De ontwikkeling van deze nieuwe AKI Prediction Score (met vijf risicofactoren) wordt gepresenteerd in Hoofdstuk 9. Ook hier zijn drie risicogroepen geïdentificeerd om patiënten in te delen met een laag, gemiddeld en hoog risico op ANF. Bij een gemiddeld risico adviseren wij een niersparend immunosuppressie protocol, waarbij calcineurine inhibitoren in de eerste dagen na levertransplantatie wordt gemeden. Daarbij is vroege dialyse effectief gebleken in het verminderen van de mortaliteit in ernstig zieke patiënten op de IC en daarom zou vroege dialyse overwogen kunnen worden in patiënten met een hoog risico. Deze potentieel nuttige toepassingen van de score maken de AKI Prediction Score uniek. Patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan lopen ook het risico op nierfunctiestoornissen op de lange termijn. Het toenemende gebruik van marginale grafts gedurende de laatste jaren met meer postoperatief ANF als gevolg, was voor ons de reden om de invloed van deze grafts op CNF te onderzoeken in Hoofdstuk 10. De incidentie van CNF na vijf jaar was 40% voor ontvangers van standaard, marginale DBD en DCD grafts. Echter, patiënten met ernstig postoperatief ANF met dialysebehoefte, hadden wel een significant verminderde nierfunctie op de lange termijn. Dus niet het gebruik van marginale grafts per sé, maar ernstig ANF na levertransplantatie lijkt een belangrijke risicofactor voor chronische nierfunctiestoornissen.

Algemene conclusie

In Deel I van dit manuscript wordt de extra morbiditeit voor patiënten die een DCD graft ontvangen geanalyseerd met de nieuwe Comprehensive Complication Index, langdurige hypoxie gedurende DCD donatie geïdentificeerd als de drijvende kracht voor lever ischemie en introduceren wij een nieuwe score om de transplantatiechirurg te assisteren bij de beslissing voor de beste combinatie van DCD donor en ontvanger. De bevindingen gepresenteerd in Deel II benadrukken de invloed van marginale grafts op de ontwikkeling van postoperatief ANF. Er werd geen direct relatie geobserveerd tussen deze levers en lange termijn nierfunctie. Desalniettemin, ernstig ANF met dialysebehoefte zou ten allen tijden voorkomen moeten worden, omdat deze patiënten een verhoogd risico hebben op nierfunctiestoornissen op de lange termijn. Onze nieuwe AKI Prediction Score kan nuttig zijn in het identificeren en limiteren van ernstig ANF en de ontwikkeling van CNF.