



Samenvatting proefschrift J.J. Blok

“Predicting outcome after liver transplantation”

**Promotie: 18 september 2018
Universiteit Leiden**

Promotor:
Prof. dr. J.F. Hamming

Copromotoren:
Dr. A.E. Braat

In de huidige tijd van donororgaantekorten en een toenemend aantal patiënten op de transplantatiewachttijst is het belangrijk om een correcte inschatting te kunnen maken van de specifieke risico's rondom een transplantatie. Door het tekort aan beschikbare donororganen worden soms kwalitatief minder goede levers geaccepteerd voor transplantatie. Het afwegen van de balans tussen het risico en het voordeel van een bepaalde donorlever is essentieel. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op de meerdere aspecten die invloed hebben op uitkomst na een levertransplantatie; de wachttijststerfte, eventuele risicofactoren bij de donor en ontvanger en eventuele effecten in combinatie met het transplantatiecentrum.

In het eerste deel van dit proefschrift (hoofdstuk 2) is het functioneren van het model for end-stage liver disease (MELD) als middel voor leverallocatie in Eurotransplant in het afgelopen decennium beschreven. In 2006 werd MELD ingevoerd in drie landen in Eurotransplant (België, Duitsland en Nederland). Op basis van de resultaten van dit hoofdstuk kan geconcludeerd worden dat de invoering van MELD initieel leidde tot een kleine afname in wachttijstmortaliteit in de MELD-landen, maar dat dit effect na een paar jaar verdween. De kans op een transplantatie nam toe in de MELD-periode, vergezeld door een kleine toename in verminderde transplantaatoverleving op de lange termijn. Deze combinatie van wachttijstuitkomsten met de iets slechtere posttransplantatie uitkomsten kunnen mogelijk worden verklaard door een liberaler acceptatiebeleid van donor en ontvanger. In de non-MELD-landen nam de wachttijstmortaliteit toe in de eerste jaren na invoering van MELD, maar bleef deze daarna stabiel. De kans op een levertransplantatie in de non-MELD-landen nam iets af in de eerste jaren, maar kwam na een paar jaar weer op het oude niveau, zonder een verschil in posttransplantatie uitkomsten.

In het tweede deel van het proefschrift wordt het risico van verschillende donorfactoren geëvalueerd. Het identificeren van de risico's van deze verschillende donorfactoren is



een essentieel onderdeel voor het inschatten van de uitkomst na een levertransplantatie. In 2006 is door Sandy Feng en collega's een donor-risicomodel ontwikkeld, gebaseerd op data van het Amerikaanse 'organ procurement and transplantation network': de donor risk index (DRI). De DRI is een continue score, waarmee het risico van een donorlever kan worden berekend en bestaat uit zes donorrisicofactoren en twee transplantatierisicofactoren: donoorleeftijd, etniciteit, lengte, doodsoorzaak (traumatisch, cerebrovasculair, anoxie of anders), donation after circulatory death (DCD), split levertransplantatie, allocatie (lokaal, regionaal, nationaal) en koude ischemietijd. In hoofdstuk 3 is dit model gevalideerd voor gebruik in Eurotransplant. Een opmerkelijke bevinding was de gemiddeld hogere DRI in de Verenigde Staten in vergelijking tot Eurotransplant. Dit verschil in DRI geeft aan dat er een duidelijk onderscheid is tussen de beide regio's met betrekking tot de donorkwaliteit.

In hoofdstuk 4 is de ontwikkeling van de Eurotransplant donor risk index (ET-DRI) beschreven. Dit model is gebaseerd op de 'originele' DRI, zonder de factoren etniciteit en lengte. Deze twee factoren zijn verwijderd, ofwel door het gebrek aan beschikbaarheid in de Eurotransplant database (de factor 'etniciteit') of door het ontbreken van significante relatie en klinische relevantie (de factor 'lengte'). Twee risicofactoren met significante invloed op uitkomst na levertransplantatie in Eurotransplant zijn toegevoegd: de meest recente waarde van serum gamma-glutamyltransferase (GGT) en rescue allocatie. Het feit dat de ET-DRI als model een significant betere voorspellende waarde heeft dan de DRI, impliceert dat de ET-DRI beter geschikt is voor risico inschatting van de leverdonorpopulatie in Eurotransplant. De ET-DRI gebruikt kan worden om een objectieve inschatting te krijgen van de kwaliteit van een donorlever. Daarmee is de ET-DRI geschikt om als een hulpmiddel te gebruiken om een beslissing te onderbouwen of een lever geaccepteerd of afgezegd moet worden voor een ontvanger op de wachtlijst. Uiteraard geeft het slechts een inschatting van het risico en zal een donorlever nooit alleen op basis van een hoge ET-DRI moeten worden afgezegd.

In hoofdstuk 5 is een van de risicofactoren met een grote invloed op verminderde uitkomst na levertransplantatie onderzocht: 'donation after circulatory death' (DCD). Deze donorrisicofactor heeft een hazard ratio van 1.71 in vergelijking tot levertransplantatie met een orgaan van een 'donation after brain death' (DBD) donor. Multivariate analyses toonden dat, zelfs na correctie voor de ET-DRI en ontvanger risicofactoren, de hazard ratio van 1.7 voor DCD persisteerde. Echter, ongecorrigeerde lange termijn uitkomsten (transplantaatoverleving) na 10 jaar waren niet significant verschillend tussen de twee typen donatie. Dit impliceert dat met een optimale selectie van een donor en ontvanger uitkomsten vergelijkbaar met DBD-levertransplantatie kunnen worden bereikt, zelfs voor de lange termijn follow-up. Deze studie belichtte ook de significante invloed van de eerste warme ischemietijd (1e WIT) op transplantaatoverleving. Concluderend, dit hoofdstuk toont dat DCD-levertransplantatie een verhoogd risico geeft op falen van het donororgaan in vergelijking tot DBD-levertransplantatie. Er was geen verschil in patiëntoverleving. DCD-levers met een 1e WIT > 25 minuten hebben een verhoogd risico op transplantaatfalen.



Na het aantonen van de belangrijke invloed van donor-risicofactoren op de uitkomst na levertransplantatie, wordt de invloed van ontvangerfactoren onderzocht en beschreven in het derde deel van dit proefschrift. In hoofdstuk 6 is de combinatie van de ET-DRI met een versimpelde ontvanger risicomodel (de 'simplified recipient risk index' [sRRI]) onderzocht, met betrekking tot hun voorspellende waarde voor transplantaatoverleving na levertransplantatie in Eurotransplant. De sRRI is gebaseerd op zes basis-ontvangerfactoren met een significante invloed op de uitkomsten na een levertransplantatie: ontvangerleeftijd, geslacht, etiologie van leverziekte, meest recente labMELD score en retransplantatie. De ET-DRI en sRRI zijn vervolgens gebruikt om een donor-recipient model (DRM) te maken. Een interessante bevinding is dat de ontvangerfactoren (sRRI) relatief meer invloed hebben op de uitkomst na transplantatie dan de donorfactoren (ET-DRI). De DRM geeft een goede voorspelling van de uitkomst na levertransplantatie binnen Eurotransplant en kan gebruikt worden bij het vergelijken van data in de literatuur. Tevens is het een eerste stap richting het corrigeren van uitkomsten tussen transplantatiecentra binnen Eurotransplant.

In hoofdstuk 7 zijn verschillende risicomodellen met elkaar vergeleken, die verschillende soorten uitkomst voorspellen (overlijden van de patiënt of transplantaatfalen, wel en niet gecorrigeerd voor overlijden) op verschillende momenten in de tijd (korte termijn, bijvoorbeeld 3-maand overleving, of lange termijn, bijvoorbeeld 5-jaars overleving). De factoren die significant gerelateerd waren aan 3-maanden patiëntoverleving (ontvangerleeftijd, MELDNa en beademing op de IC), zijn gebruikt om een conceptmodel te ontwerpen. Om het principe van deze methode te demonstreren, is dit model vergeleken met de eerdergenoemde, reeds bestaande, risicomodellen op dezelfde uitkomst- en tijdstippen. Transplantaatoverleving en lange termijn uitkomsten zijn moeilijker te voorspellen dan patiëntoverleving. Daarnaast hangt patiëntoverleving op kortere termijn met name af van ontvanger-risicofactoren en transplantaatoverleving op langere termijn met name van donorrisicofactoren. De DRM is het meest geschikt om patiënt- transplantaatoverleving (gecorrigeerd voor overlijden) te voorspellen, terwijl de DRI en ET-DRI het meest geschikt lijken om transplantaatoverleving (niet gecorrigeerd voor overlijden) te voorspellen.

Naast donor- en ontvanger risicofactoren, spelen factoren gerelateerd aan het transplantatiecentrum ook een significante rol bij transplantaatoverleving na levertransplantatie. In hoofdstuk 8 is effect van centrum-gerelateerde risicofactoren binnen Eurotransplant is onderzocht en de DRM is hierbij gebruikt om te corrigeren voor case-mix. Met het gebruik van een specifieke analyse worden de verschillen in transplantaatoverleving (gecorrigeerd voor overlijden) tussen de levertransplantatiecentra binnen Eurotransplant in beeld gebracht. Zelfs na correctie voor case-mix en de kans dat willekeurige factoren de uitkomst beïnvloeden, bleven er centra met een significant hoger of lager risico dan gemiddeld. Het optimum van het aantal transplantaties per jaar schommelt rond de 50 tot 60 per jaar (gebaseerd op het gemiddelde aantal transplantaties in de vijf voorgaande jaren). Het centrumeffect bestaat niet alleen uit het historisch volume, maar uit het hele proces van het



opwerken van een patiënt voor de operatie tot aan het vervolgen van deze patiënt na de transplantatie.

Conclusie

In dit proefschrift is de invloed van risicofactoren van leverdonor en -ontvanger en de ontwikkeling van risicomodellen ten behoeve van levertransplantatie onderzocht. Deze modellen kunnen gebruikt worden voor meerdere doeleinden, waaronder risico-inschatting, het voorspellen van uitkomsten en met de in dit proefschrift uitgewerkte modellen wordt het mogelijk om op een objectieve manier uitkomsten van verschillende centra met elkaar te vergelijken. Dit kan diezelfde centra weer inzicht geven in de verleende kwaliteit van zorg en zal zodoende uiteindelijk weer ten goede komen aan de centra, en vooral ook aan de patiënten zelf. Als zodanig zijn er verschillende stappen gezet in de richting van evidence-based leverallocatie en een juiste selectie van donorlevers, in tijden van orgaantekorten en het huidige leverallocatiesysteem wat gebaseerd is op ernst van leverziekte (de MELD-score). Verdere verfijning van deze modellen is noodzakelijk om de koppeling van donor naar ontvanger nog verder te verbeteren en een objectief, transparant en zo goed mogelijk passend leverallocatiesysteem te kunnen bereiken. De beschreven inspanningen om wachtlijst- en transplantatie uitkomsten te verbeteren, zijn zowel bedoeld voor de individuele transplantatie kandidaat op de levertransplantatiewachtlijst, alsmede de gehele transplantatiegemeenschap.