



Samenvatting proefschrift R. van Rijn

“Transplantation of Extended Criteria Donor Livers”

Promotie: 14 mei 2018
Rijksuniversiteit Groningen

Promotoren:
Prof. dr. R.J. Porte
Prof. dr. J.A. Lisman

Copromotor:
n.v.t.

Jaarlijks worden in Nederland tussen de 110 en 140 levertransplantaties uitgevoerd. Helaas overlijden er jaarlijks tientallen patiënten op de wachtlijst voordat een donorlever beschikbaar komt omdat de vraag groter is dan het aanbod. Een manier om het aanbod aan donorlevers te vergroten is door donorlevers van verminderde kwaliteit te accepteren voor transplantatie. Deze donorlevers noemen we ook wel suboptimale levers of ‘extended criteria donor’ (ECD) levers. Een voorbeeld een ECD lever is een lever met vervetting, van een oudere donor of een lever afkomstig van een donor overleden ten gevolge van circulatoir arrest (donation after circulatory death [DCD]). Het nadeel van transplantatie van ECD levers is dat er een grotere kans bestaat op complicaties na transplantatie. Voor DCD levers is weliswaar de patiëntoverleving niet lager, maar de transplantaatoverleving is gemiddeld 10% lager in het eerste jaar na transplantatie ten opzichte van een transplantatie van een lever afkomstig van een donor overleden ten gevolge van hersendood (donation after brain death [DBD]). De meest beruchte complicatie is het optreden van non-anastomotische galwegstricturen (NAS). NAS komen voor bij ongeveer 35% van de DCD levertransplantaties, zijn vaak therapieresistent en kunnen leiden tot het opnieuw krijgen van leverfalen waardoor retransplantatie noodzakelijk wordt.

Dit proefschrift beschrijft manieren om de uitkomst na transplantatie van een ECD lever te verbeteren. In **hoofdstuk 1** wordt een introductie gegeven van het proefschrift. In de twee volgende hoofdstukken gaan we op zoek naar specifieke subtype ECD levers waarvan de resultaten na transplantatie acceptabel zijn en kosteneffectief zijn. In **hoofdstuk 2** hebben we de lange-termijn uitkomsten onderzocht van transplantatie van levers die afkomstig zijn van DCD kinderdonoren (≤ 16 jaar) in Nederland. We analyseerden de 10-jaars patiënten- en transplantaatoverleving en de incidentie van NAS. De uitkomsten vergeleken we met die van transplantatie van levers afkomstig van Nederlandse DBD kinderdonoren (≤ 16 jaar). Uit dit onderzoek bleek dat de uitkomst van transplantatie van DCD kinderlevers zeer goed was (10-jaar transplantaatoverleving van 81%) wanneer de periode van



warme ischemie in de donor (periode tussen overlijden en het starten van koude preservatie) werd beperkt tot ≤ 30 minuten. Ook was er sprake van een zeer lage incidentie van NAS na transplantatie van DCD kinderlevers. Hoewel bij volwassen DCD levertransplantatie NAS beschouwd wordt als meest belangrijke en meest prevalentie complicatie, blijkt dit niet zo te zijn voor kinder DCD donorlevers.

In **hoofdstuk 3** hebben we de uitkomst en financiële impact onderzocht van transplantatie van suboptimale DBD levers. We hebben een prospectieve observationele studie uitgevoerd in samenwerking met de andere twee levertransplantatie centra in Nederland waarbij we gedurende vijf jaar alle levertransplantaties includeerde in Nederland. We gebruikten de Eurotransplant donor risk index (ET-DRI) om suboptimale DBD donoren te identificeren. De studiegroep werd opgedeeld in vier groepen op basis van de ET-DRI. Bij patiënten die werden getransplanteerd met de meest suboptimale DBD donorlevers (de hoogste ET-DRI) was de incidentie van galwegcomplicaties hoger en waren de kosten voor galwegcomplicaties hoger dan in bij andere patiënten. Echter, er was geen verschil tussen de studiegroepen wat betreft de totale kosten gedurende 1 jaar na transplantatie, de 1-jaars patiënt- of transplantaatoverleving of de kosteneffectiviteit van levertransplantatie.

In de volgende hoofdstukken van dit proefschrift onderzoeken we de rol van machine perfusie als strategie om de uitkomst na transplantatie van een ECD lever te verbeteren. Met name focussen we op het effect van machine perfusie op de galwegen en het ontwikkelen van galwegcomplicaties zoals NAS. Vervolgens beschrijven we de ontwikkeling van een orgaan perfusie kamer (organ preservation and resuscitation unit [OPR unit]) welke de uitvoering van machine perfusie van longen, levers en nieren op klinisch hoogwaardig niveau faciliteert.

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van de huidige inzichten betreffende het ontstaansmechanisme van NAS en het veelbelovende beschermende effect van machine perfusie op galweschade en het ontwikkelen van NAS. De meest recente literatuur associeert het ontstaan van NAS met een verminderd vermogen om galweschade te herstellen nadat deze tijdens de transplantatie ontstaat als gevolg van ischemie-reperfusie. Studies laten zien dat de kans op NAS verhoogd is wanneer er schade is ontstaan aan essentiële structuren zoals de peribiliaire vasculaire plexus en de peribiliaire klieren waarin zich stamcellen bevinden. Verder wordt er een overzicht gegeven van de verschillende toepassingen van machine perfusie. Ten slotte worden de resultaten gepresenteerd van dierexperimenteel en preklinisch onderzoek naar het effect van machine perfusie op de galwegen. Hieruit blijkt dat machine perfusie niet alleen de mate van galweschade beperkt maar ook de regeneratiecapaciteit van de galwegen verbetert. Machine perfusie belooft daarmee een kansrijke techniek te zijn om in de klinische situatie de galweschade ten gevolge van transplantatie te voorkomen en het risico op NAS te verkleinen.

Uit experimenteel onderzoek blijkt eind-ischemische hypotherme machine perfusie een veelbelovende vorm van machine perfusie. Hierbij wordt de lever aan een machine aangesloten via de bloedvaten en doorspoeld met een speciale koude bewaarmiddel vlak voordat de lever in de ontvanger wordt getransplanteerd (reperfusie) en nadat de lever bewaard is in een koelbox met ijs (statische koude preservatie). In **hoofdstuk 5** onderzochten we de veiligheid en de uitvoerbaarheid van



twee uur eind-ischemische duale hypotherme geoxygeneerde machine perfusie (DHOPE) bij klinische DCD levertransplantatie. We deden een fase-1, prospectieve, patiënt-controle studie waarin tussen april en november 2014 tien patiënten (≥ 18 jaar oud) werden geïnccludeerd die achtereenvolgens in ons ziekenhuis een DCD levertransplantatie ondergingen. De studie demonstreerde dat DHOPE veilig en uitvoerbaar was. De patiënten- en transplantaatoverleving waren beide 100% één jaar na transplantatie en er deden zich geen technische stoornissen of mankementen voor met de machine. Gedurende DHOPE steeg de cellulaire energievoorraad aan adenosine 5'-trifosfaat (ATP) 11-voudig. De postoperatieve markers voor leverfunctie (serum bilirubine) waren beter en de markers voor ischemie-reperfusie schade (serum alanine aminotransferase, alkalisch fosfatase en γ -glutamyl transferase) waren lager in de DHOPE groep ten opzichte van een controle groep. De incidentie van postoperatieve complicaties was gelijk in beide groepen. Slechts één patiënt in de DHOPE groep (10%) ontwikkelde NAS ten opzichte van 7 patiënten in de controlegroep (35%). Deze studie suggereerde dat DHOPE de uitkomst na transplantatie kon verbeteren.

We onderzochten in **hoofdstuk 6** het effect van DHOPE op de galwegen van de DCD levers die getransplanteerd werden in de studie beschreven in hoofdstuk 5. We beoordeelden de mate van galwegschaade middels een erkende semi-kwantitatieve analyse van de galwegbiopten in vergelijking met een controle groep van DCD levers die niet met DHOPE werden behandeld. We toonden aan dat de ernst van de galwegschaade (stroma necrose en schade aan diepe peribiliaire klieren) toenam bij de controle groep na reperfusie (herstel van de bloedvoorziening in de ontvanger) ten opzichte van het einde van de koude bewaartijd (in de koelbox met ijs). In de levers behandeld met DHOPE zagen we echter geen toename van galwegschaade. Bovendien was de hoeveelheid galwegschaade (aan diepe peribiliaire klieren) na reperfusie in de controle groep ernstiger dan in de DHOPE groep. Aangezien bekend is dat schade aan peribiliaire klieren geassocieerd is met het ontwikkelen van NAS, suggereert dit onderzoek dat DHOPE het risico op NAS kan verkleinen.

Hoofdstuk 7 beschrijft het studieprotocol van de DHOPE-DCD Trial. Het doel van trial is de effectiviteit van DHOPE te onderzoeken in het verminderen van de incidentie van NAS na DCD levertransplantatie. Het is een multicenter, internationaal, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische trial waarin de conventionele manier van bewaren van de lever in statische koude preservatie (koelbox met ijs) wordt vergeleken met een aanvullende behandeling met eind-ischemische DHOPE gedurende twee uur. De studie werd gestart in oktober 2015 en heeft inmiddels 45% van de 158 patiënten geïnccludeerd.

In **hoofdstuk 8** beschrijven we de ontwikkeling van een orgaan preservatie en resuscitatie (OPR) unit ten behoeve van simultane machine perfusie van levers, longen en nieren op een klinisch hoogwaardig niveau. In de OPR unit werden optimale omstandigheden gecreëerd voor machine perfusie vanwege toegenomen toepassing ervan in de klinische praktijk. Niet alleen de bouw van de ruimte maakte het mogelijk om machine perfusie veelvuldig in onze transplantatie programma's uit te voeren. Ook werden financiële middelen beschikbaar gesteld voor materiaal, machines en toegewijd personeel zoals zogenaamde 'orgaan perfusionisten' wat waarschijnlijk een nieuw beroep zal worden.