

University of Groningen

Transplantation of Suboptimal Donor Livers: Exploring the Boundaries

van Leeuwen, Otto

DOI:
[10.33612/diss.132816502](https://doi.org/10.33612/diss.132816502)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
van Leeuwen, O. (2020). *Transplantation of Suboptimal Donor Livers: Exploring the Boundaries*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.
<https://doi.org/10.33612/diss.132816502>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse samenvatting

Een levertransplantatie is tegenwoordig de standaardbehandeling voor patiënten in het eindstadium van een leverziekte. De eerste levertransplantatie werd uitgevoerd door dr. Thomas Starzl en diens team in Denver, Colorado, in 1963. Helaas stierf de driejarige ontvanger peroperatief als gevolg van massaal bloedverlies. Hetzelfde probleem deed zich voor gedurende de volgende vijf transplantaties, met een patiëntoverleving van maximaal 23 dagen. In 1967 slaagde Starzl erin om de eerste succesvolle levertransplantatie uit te voeren met een patiëntoverleving van meer dan een jaar. Twaalf jaar later, na de ontwikkeling van cyclosporine door Calne en tacrolimus door Starzl, ontwikkelde de levertransplantatie zich tot een gestandaardiseerde behandeling met acceptabele uitkomsten. Op dit moment wordt wereldwijd een 1-jaar transplantaat- en patiëntoverleving van boven de 90% gezien.

Helaas blijft het tekort aan donororganen immer aanwezig en overstijgt de vraag naar donorlevers het aanbod. Tot eind jaren '90 werden de meeste donorlevers uitgenomen uit hersendode donoren. Om het donoraanbod uit te breiden werden vanaf dat moment ook organen uitgenomen uit patiënten die waren overleden na het stoppen van de bloedsomloop (*donation after circulatory death [DCD] donoren*). In het begin werden goede resultaten behaald bij levertransplantatie met DCD organen. Echter, toen na enkele jaren de criteria voor DCD lever acceptatie verbreed werden, nam het aantal postoperatieve complicaties sterk toe. Vooral galwegcomplicaties werden frequent gezien na DCD-levertransplantatie, met een incidentie van bijna 30%.

In de vroege jaren '80 ontwikkelde de groep van Folkert Belzer de University of Wisconsin preservatievloeistof (UW), die voor vele jaren de gouden standaard werd in abdominale orgaantransplantatie. Het abdominale compartiment van de donor wordt tijdens de donoroperatie via de aorta geflushed met meerdere liters ijsskoude UW. Hierna worden de organen zo snel mogelijk in een zak met UW op ijs in een orgaandoos gelegd. Deze techniek van koude statische preservatie is helaas niet voldoende gebleken om complicaties na DCD-levertransplantatie te voorkomen. De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar machineperfusie van donorlevers, in een poging om de overleving na DCD-levertransplantatie te vergroten. Enerzijds wordt koude (hypotherme, 10-12 graden Celsius) machineperfusie gebruikt om de energieniveaus van de lever weer te verhogen voorafgaand aan transplantatie, waardoor ischemie-reperfusie schade verminderd kan worden. Anderzijds biedt warme (normotherme, 37

graden Celsius) perfusie de mogelijkheid om de lever- en galwegfunctie voorafgaand aan transplantatie te checken.

Dit proefschrift focust op de transplantatie van suboptimale levers; vooral DCD levers. Het eerste deel bevat met name observationele studies die gericht zijn op het identificeren van de grenzen van suboptimale levertransplantatie, en op het herkennen van risicofactoren die deze grenzen bepalen. Deel twee bevat observationele, preklinische en klinische studies met het gezamenlijke doel om veilig en succesvol transplanteren van suboptimale levers mogelijk te maken.

Hieronder volgt een samenvatting van het eerste deel van het proefschrift.

Hoofdstuk 1 dient als algemene inleiding en beschrijft de rationale voor en de opzet van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 bevat een review van de literatuur over galwegcomplicaties na transplantatie. Het ontstaan van galwegcomplicaties wordt besproken evenals verschillende risicofactoren hiervoor. Gallekkage en galwegstricturen zijn de meest voorkomende galwegcomplicaties. Van de galwegcomplicaties zijn met name de niet-anastomotische stricturen (NAS) van de intrahepatische galweg het meest problematisch. Patiënten die een DCD-lever, split-lever, of levende-donor-lever krijgen, hebben een verhoogd risico op galwegcomplicaties. Een groot deel van het risico op galwegcomplicaties wordt bepaald door ischemie-reperfusie schade, maar ook andere mechanismen spelen hier een rol, zoals bijvoorbeeld immuun-gemedieerde schade, galzout-toxiciteit en onvoldoende regeneratie van het epitheel.

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van een nationale retrospectieve studie beschreven naar de associatie tussen donor-hepatectomietijd en het ontwikkelen van galweschade tijdens DCD levertransplantatie. Donor-hepatectomietijd werd gedefinieerd als de periode tussen de start van het koude flushen van de donor, tot het verwijderen van het orgaan uit de buikholte. De invloed van donor-hepatectomietijd op galweschade werd bestudeerd in een chronologische volgorde. Allereerst werd gezien bij galwegbiopten genomen vóór machineperfusie dat de hoeveelheid schade beïnvloed werd door de donor-hepatectomietijd. Ten tweede werd tijdens normotherme machineperfusie gezien dat levers die een lange hepatectomietijd hadden gehad, gal van minder goede kwaliteit produceerden. Vervolgens is met behulp van een nationale

retrospectieve studie aangetoond dat donor-hepatectomietijd een risicofactor is voor het ontstaan van galwegcomplicaties. Concluderend: donor-hepatectomietijd moet zo kort mogelijk gehouden worden om het risico op galwegcomplicaties te verkleinen.

Hoofdstuk 4 bevat een studie naar de associatie tussen de samenstelling van het bloed van de DCD-donor en het ontstaan van galweschade van het donororgaan. We vormden de hypothese dat het hematocriet en de hoeveelheden witte bloedcellen en bloedplaatjes van de donor het risico op NAS kunnen beïnvloeden. De reden voor deze hypothese was dat het hematocriet de viscositeit bepaalt, bloedplaatjes endotheelactivatie veroorzaken bij hypoxie, en leukocyten vasodilatatie beïnvloeden, en al deze factoren kunnen leiden tot een minder succesvol flushen van het donororgaan. Allereerst werd gezien in een histologische analyse van 40 galwegbiopten van humane donorlevers dat bloedplaatjes en leukocyten de ernst van galweschade beïnvloeden voorafgaand aan machineperfusie (Odds Ratio 2.553, 95%CI 1.082-6.021, $p=0.029$ en Odds Ratio 0.734 95%CI 0.581-0.927, $p=0.009$, respectievelijk). Vervolgens, tijdens normotherme machineperfusie, werd deze associatie wederom geobserveerd. In een landelijke retrospectieve database studie werd aansluitend gezien dat donor hematocriet en bloedplaatjes het risico op NAS beïnvloeden. De bloedsamenstelling van de donor lijkt, concluderend, sterk geassocieerd met het ontstaan van galweschade tijdens DCD-levertransplantatie.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten beschreven van een studie die als doel had te onderzoeken of DCD-levers veilig gebruikt kunnen worden in patiënten die een retransplantatie van de lever moeten ondergaan. Tot nu toe worden voor retransplantaties in de Westerse wereld vrijwel altijd DBD-levers gebruikt. In de recente jaren zijn door de Nederlandse centra af en toe DCD-retransplantaties uitgevoerd. In deze observationale studie hebben we de uitkomsten na DCD-retransplantatie vergeleken met de uitkomsten van een gematched cohort DBD-retransplantaties. De uitkomsten na DCD-retransplantatie waren vergelijkbaar met het cohort van DBD-retransplantaties. De resultaten van deze studie suggereren dat DCD-levers niet standaard afgewezen worden voor patiënten in relatief goede conditie die een retransplantatie moeten ondergaan.

In het tweede deel van het proefschrift zijn hoofdstukken te vinden die erop gericht zijn de grenzen van transplantatie van suboptimale donorlevers te verleggen.

In **hoofdstuk 6** wordt een histologische analyse beschreven van de galwegbiopten van 10 DCD-levers die koude machineperfusie (DHOPE) ondergingen alvorens transplantatie in het UMCG. De ontwikkeling van galwegschaade van deze gepompte levers werd vergeleken met de schade bij 20 controlegroep DCD-levers. Bij baseline hadden beide groepen evenveel galwegschaade. Na transplantatie bleken de levers die DHOPE hadden ondergaan minder galwegschaade te hebben ten opzichte van de controlegroep levers. Bij de controlegroep levers werd een verergering van de schade gezien na reperfusie. Deze verergering van schade was afwezig bij de DHOPE levers. Conclusie: DHOPE vermindert reperfusie schade van de galwegen.

Hoofdstuk 7 bevat de resultaten van een preklinische studie naar het verlengen van DHOPE om donorlevers langer te kunnen bewaren. We hebben de leverfunctie onderzocht na 2, 6 en 24 uur DHOPE bij zowel varkens- als humane levers door deze met autoloog bloed te reperfunderen. Opvallend genoeg bleek er geen verschil in leverfunctie waarneembaar. Alle geanalyseerde markers van endotheelschaade lieten ook geen onderscheid zien tussen de groepen. Twee humane levers werden 20 uur gepompt met behulp van DHOPE, voorafgaand aan opwarmen en reperfusie. Deze levers voldeden vervolgens aan de klinische normtherme machineperfusie criteria voor transplantatie. Of >12 uur DHOPE in de praktijk even veilig blijkt als 2 uur DHOPE, zal moet blijken uit een prospectieve klinische studie.

In **hoofdstuk 8** hebben we de resultaten van een prospectief klinisch onderzoek beschreven, de DHOPE-COR-NMP trial. In deze studie werden alle nationaal afgekeurde donorlevers aangeboden voor inclusie. In de praktijk betroffen dit met name DCD levers van donoren >60 jaar oud, en/of zeer steatotische levers. Donorlevers ondergingen eerst een uur DHOPE, om de mitochondria te revitaliseren en de ischemie-reperfusie schade te verminderen. Vervolgens werd er opgewarmd naar 37 graden Celsius (*normotherme machineperfusie [NMP]*). Binnen 2.5 uur van NMP moest de donorlever aan de volgende criteria voldoen om getransplanteerd te worden: perfusaat lactaat <1.8mmol/L, pH 7.35-7.45, galproductie >10mL en gal pH > 7.45. Binnen de studieperiode ondergingen zestien levers DHOPE-COR-NMP. Alle afgekeurde levers lieten een adequate parenchymfunctie zien. Echter, elf van de zestien levers hadden ook een gal pH > 7.45 en

worden dus transplantabel geacht. Met het DHOPE-COR-NMP protocol werd 69% van de levers die afgekeurd waren tóch getransplanteerd, met een 100% transplantaatoverleving na 1 jaar. Dit leidde tot een >20% toename van het aantal post-mortale levertransplantaties in het UMCG.

Hoofdstuk 9 bevat een techniek die is ontwikkeld naar aanleiding van een recente nieuwe transplantatiemethode uit Guangzhou, China. In het First Affiliated Hospital van Sun Yat-sen University zijn ze erin geslaagd om als eerste ter wereld ischemie-vrije orgaantransplantatie uit te voeren. Bij deze techniek werd een klein interpositievat end-to-side op de vena portae geanastomoseerd, waardoor cannulatie en continue perfusie tijdens uitname, preservatie en implantatie mogelijk was. In Groningen ontstond het idee om, in plaats van het interpositievat op de vena portae, de vena umbilicalis van de donorlever hiervoor te gebruiken. Deze bleek eenvoudig te openen en te dilateren, en machineperfusie door de vena umbilicalis bleek vervolgens niet inferieur aan reguliere perfusie via de vena portae hoofdstam. Tevens wordt in dit hoofdstuk een nieuwe techniek voor 'splitten aan de pomp' beschreven, met behulp van machineperfusie via de vena umbilicalis.

CONCLUSIE:

De studies die in dit proefschrift worden beschreven hebben het doel om transplantatie van suboptimale, hoog-risico donorlevers op veilige wijze mogelijk te maken. Helaas wordt in Nederland nog steeds tegen de 30% van beschikbare donorlevers afgewezen voor transplantatie. Zo lang als er nog veel patiënten overlijden op de wachtlijst voor een donororgaan, zouden transplantatieprofessionals nieuwe technieken moeten onderzoeken om deze afgewezen donorlevers toch te kunnen transplanteren. Zoals recent beschreven in een editorial in de New England Journal of Medicine, "het vermijden van risico's heeft geleid tot een verschuiving van onderzoeksportfolio's van veel transplantatiecentra: ver weg van pionierswerk en juist in de richting van leefstijlgeneeskunde en lange termijn observationele studies". De studie waarin getracht is afgekeurde donorlevers toch te transplanteren met behulp van machine perfusie (hoofdstuk 8) toont aan dat een gezamenlijke risico dat wordt genomen door patiënt en arts leidt tot een grote stap voorwaarts in het minimaliseren van wachtlijststerfte. Veel toekomstige studies zijn nodig om wachtlijststerfte te verbannen uit orgaantransplantatie en om de uitkomsten na transplantatie te verbeteren. Om dit te

bereiken, zullen artsen risico's niet moeten vermijden, maar het dappere pad naar medische innovatie samen met de patiënt betreden.

