

University of Groningen

Hemostasis in Pediatric Liver Transplantation

Werner-Paap, Maureen

DOI:
[10.33612/diss.144145936](https://doi.org/10.33612/diss.144145936)

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):
Werner-Paap, M. (2020). *Hemostasis in Pediatric Liver Transplantation*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.144145936>

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.

CHAPTER

2

Liver transplantation in pediatric patients
in the Netherlands; Evolution over the past
two decades

Maureen J.M. Werner
Ruben H.J. de Kleine
Frank A.J.A. Bodewes
Marieke T. de Boer
Koert P. de Jong
Vincent E. de Meijer
René Scheenstra
Egbert Sieders
Henk-Jan J. Verkade
Robert J. Porte

ABSTRACT

Objective: To evaluate the results of the national pediatric liver transplantation program in the University Medical Centre (UMC) Groningen in the Netherlands during the past two decades.

Design: Retrospective cohort study.

Methods: We analyzed data from pediatric patients who underwent liver transplantation at UMC Groningen in the period 1995-2016. We compared outcomes from children who had undergone a liver transplantation in the period 1995-2005 (cohort A; $n = 126$) and in the period 2006-2016 (cohort B; $n = 169$). We performed a subanalysis in cohort B between liver transplantations with deceased donor livers ($n = 132$) and living donor liver transplantations (LDLT; $n = 37$).

Results: In cohort A, almost all livers came from deceased donors (99%), whereas in cohort B, 37 LDLTs (22%) were performed. The median age of recipients was significantly higher in cohort A (4.4 vs. 2.5 years; $P = 0.015$). Postoperative complications were comparable for both cohorts. Retransplantations within a year after transplantation were more often performed in cohort A than in cohort B (25 vs. 12%; $P = 0.004$). Following LDLT, there was 2 times (5.4%) an indication for retransplantation. In cohort B the 5-year survival rate was better than in cohort A (83 vs. 71%; $P = 0.014$). In cohort B, 5-year survival was higher after LDLT than after transplantation with a deceased donor liver (95 vs. 81%; $P = 0.025$).

Conclusion: Outcomes after pediatric liver transplantation in the Netherlands have further improved during the past two decades. With an actuarial 5-year survival of 83% in the most recent cohort, and as high as 95% following LDLT, we can say that the UMC Groningen has a successful national pediatric liver transplant program.

LEVERTRANSPLANTATIES BIJ KINDEREN IN NEDERLAND; DE EVOLUTIE IN DE AFGELOPEN TWEE DECENNIA

SAMENVATTING

Doel: Evaluatie van de resultaten van het nationale kinderlevertransplantatieprogramma in UMC Groningen gedurende de afgelopen twee decennia.

Opzet: Retrospectieve cohortstudie.

Methodes: Wij analyseerden gegevens van kinderen die in de periode 1995-2016 een levertransplantatie hadden ondergaan in het UMC Groningen. Hierbij vergeleken wij de uitkomsten van kinderen die een levertransplantatie hadden ondergaan in de periode 1995-2005 (cohort A; n = 126) en in 2006-2016 (cohort B; n = 169). Binnen cohort B verrichtten wij tevens een subgroepanalyse van transplantaties met postmortale donorlevers (n = 132) en levertransplantaties met een levende donor (n = 37).

Resultaten: In cohort A waren bijna alle donorlevers afkomstig van postmortale donoren (99%), in cohort B werd 37 keer (22%) een transplantatie met een levende donor ("levende donor levertransplantatie", LDLT) uitgevoerd. De mediane leeftijd van de ontvangers was significant hoger in cohort A (4,4 vs. 2,5 jaar; $P = 0,015$). Postoperatieve complicaties waren vergelijkbaar voor beide cohorten. Retransplantaties binnen een jaar na transplantatie waren vaker noodzakelijk in cohort A dan in cohort B (25 vs. 12%; $P = 0,004$). Na LDLT was er 2 keer (5,4%) een indicatie voor retransplantatie. De 5-jaarsoverleving was hoger in cohort B dan in cohort A (83 vs. 71%; $P = 0,014$). In cohort B was de 5-jaarsoverleving na LDLT hoger dan na transplantatie met een postmortale donorlever (95 vs. 81%; $P = 0,025$).

Conclusie: In de afgelopen twee decennia zijn de uitkomsten van kinderen na levertransplantatie in Nederland verder verbeterd. Met een actuariële 5-jaarsoverleving van 83% in het meest recente cohort en 95% na LDLT is er sprake van een succesvol nationaal kinderlevertransplantatieprogramma in UMC Groningen.

INTRODUCTIE

Levertransplantatie is de enige effectieve behandeling voor patiënten met leverziekte in het eindstadium.¹ In 1979 werd in Nederland in het huidige Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) de eerste levertransplantatie bij een volwassene verricht, waarna in 1982 de eerste levertransplantatie bij een kind plaatsvond.^{2,3} Inmiddels worden er in Nederland jaarlijks circa 150 levertransplantaties verricht, waarvan tegenwoordig ongeveer 20 bij kinderen, die uitsluitend plaatsvinden in het UMCG.⁴ Sinds 1979 zijn er in het UMCG 1545 levertransplantaties uitgevoerd, waarvan 478 bij kinderen (peildatum: 31-12-2016).

Door een persisterend tekort aan geschikte donorlevers bedraagt de sterfte onder personen op de nationale wachtlijst voor een levertransplantatie ongeveer 12%.⁴ Het vinden van een geschikte donorlever voor een kind wordt extra bemoeilijkt doordat het orgaan precies van het juiste formaat moet zijn. Daarnaast bestaat er bij kinderen gedurende de wachtperiode een groot risico op het optreden van groei- en ontwikkelingsachterstand.

Een van de mogelijkheden om het aantal beschikbare donorlevers voor kinderen te vergroten is levende donor levertransplantatie (LDLT). De donor is hierbij meestal een ouder die het linker laterale leverdeel doneert aan het kind.^{5,6} Een bijkomend voordeel van LDLT is de kortere tijdsduur tussen orgaanuitname bij de donor en implantatie bij de ontvanger, de zogenoemde koude ischmietijd (KIT), waardoor de uitkomsten beter zijn.^{7,8} De keerzijde van LDLT is potentiële morbiditeit (15-25%) en mortaliteit (0,15-0,50%) bij de donor.⁹ Sinds 2004 worden in toenemende mate LDLT's bij kinderen uitgevoerd.¹⁰ In dit onderzoek evalueren we de uitkomsten van levertransplantaties bij kinderen gedurende de afgelopen twee decennia en de invloeden van de introductie van LDLT.

METHODE

Studieopzet

Er werd gebruikgemaakt van een prospectief bijgehouden database met gegevens van alle kinderen die in de periode 1995-2016 een primaire levertransplantatie ondergingen in het UMCG. De medisch-ethische toetsingscommissie van het UMCG heeft het onderzoek beoordeeld als niet WMO-plichtig (nr. 201700137). Om de uitkomsten van levertransplantaties bij deze kinderen te evalueren, zijn ze opgedeeld in twee cohorten. Cohort A betreft alle kinderen met een primaire levertransplantatie in de periode 1995-2005 en cohort B de periode 2006-2016. In cohort B verrichtten we tevens een subgroepanalyse na transplantatie met postmortale donorlevers en LDLT.

Populatie en basiskarakteristieken

We verzamelden basiskarakteristieken als geslacht, leeftijd en gewicht ten tijde van transplantatie, de mate van urgentie en de indicatie voor levertransplantatie. Binnen de indicaties onderscheidden wij de volgende groepen: biliaire atresie, metabole aandoeningen, acuut

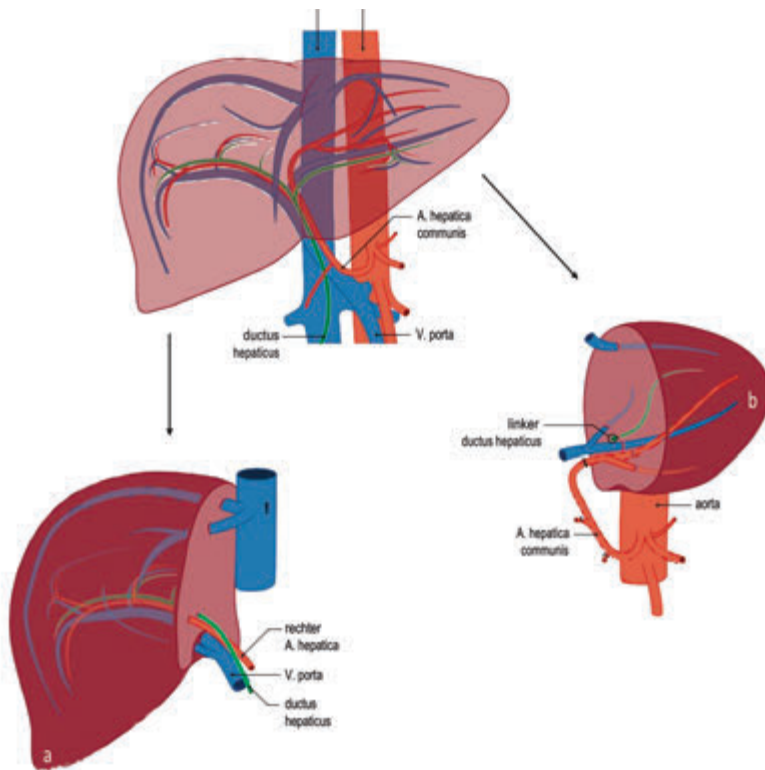
leverfalen, maligniteiten, overige congenitale cholestatische aandoeningen en cirrose anderszins.

Levertransplantaties

Bij kinderen kan de hele lever getransplanteerd worden als de donor en het ontvangende kind een vergelijkbare lichaamsgrootte hebben. Vaak wordt een gedeelte van een donorlever geïmplant, die wordt verkregen door reductie van een volwassen donorlever of door een splittechniek (Figuur 1).¹¹ Bij LDLT vindt er bij een levende donor resectie plaats van de linker laterale leversegmenten, die geschikt worden gemaakt voor transplantatie (Figuur 2).

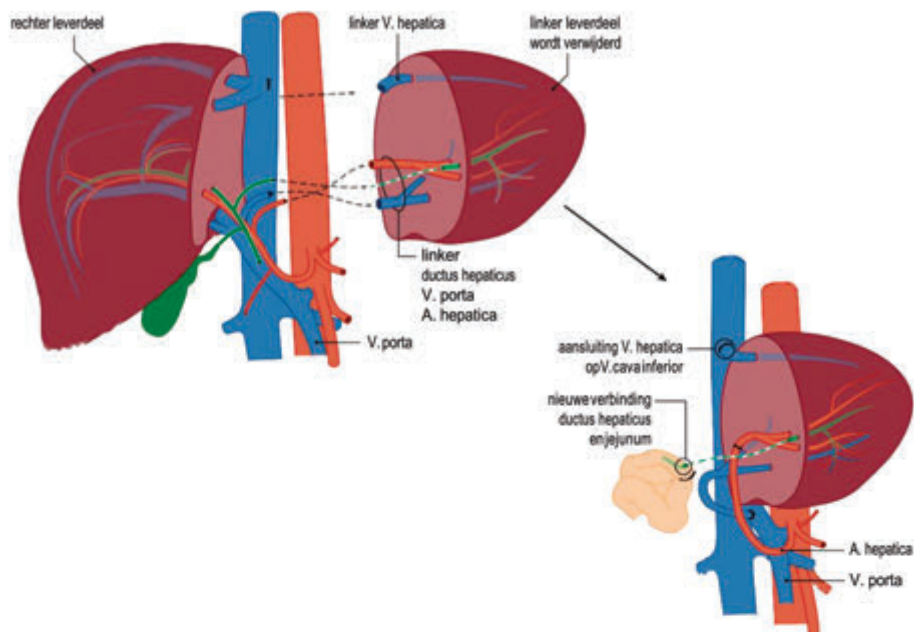
Uitkomstvariabelen

De primaire uitkomstmaat was overleving. Deze werd vastgesteld aan de hand van de datum van levertransplantatie tot aan de datum van overlijden of het einde van de follow-up, te weten 5 jaar na levertransplantatie of 31 december 2016. Secundaire uitkomstmaten waren peroperatief bloedverlies, KIT, het aantal verrichte re-interventies en het aantal retransplantaties binnen 1 en 5 jaar na transplantatie. Tevens onderzochten wij lever-gerelateerde complicaties.



Figuur 1 | Chirurgische procedure bij de splittechniek van een postmortale donorlever.

Het grootste deel met de rechter leverkwab (a) wordt getransplanteerd in een volwassen patiënt, het kleinste deel met de linker leverkwab of de linker laterale segmenten (b) wordt getransplanteerd in een kind.



Figuur 2 | Chirurgische procedure bij een levertransplantatie met een levende donor. Het linker laterale deel van de lever (leversegmenten 2 en 3) wordt verwijderd bij de volwassen leverdonor en geïmplanteerd in het kind. Het resterende deel van de lever bij de donor regeneert tot nagenoeg het oorspronkelijke formaat. Het partiële transplantaat groeit met de ontvanger mee.

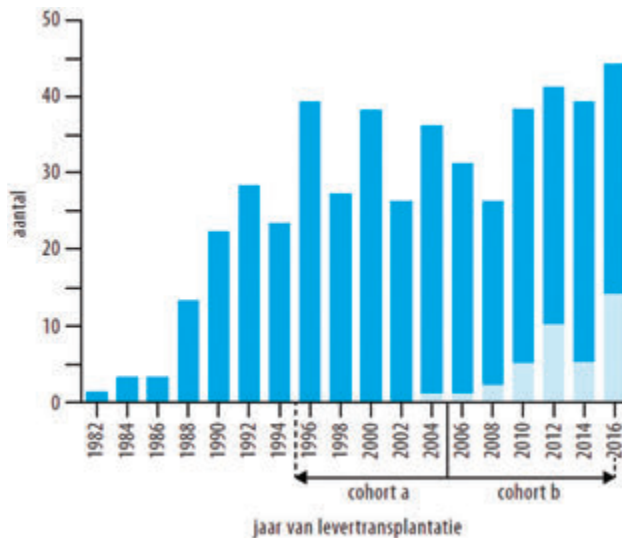
Statistische methoden

Continue variabelen zijn weergegeven als mediaan met interkwartielafstand en werden vergeleken met de Mann-Whitney U toets. Categorische gegevens zijn gepresenteerd als numeriek getal met percentages en werden vergeleken met de chi-kwadraat toets of Fishers exacte toets. De actuariële overlevingscurves werden bepaald met behulp van de Kaplan-Meier-methode en werden met elkaar vergeleken met de logranktoets. Een tweezijdige P -waarde van $< 0,05$ werd beschouwd als statistisch significant.

RESULTATEN

Populatie en basiskkenmerken

In de periode 1995-2005 ondergingen 126 kinderen een primaire levertransplantatie (cohort A) en in 2006-2016 betrof dit 169 kinderen (cohort B). In cohort B waren er 37 LDLT's uitgevoerd, waarvan het overgrote deel in de afgelopen jaren (Figuur 3). In 2016 ging het bij 12 van de 24 (50%) levertransplantaties bij kinderen om een LDLT- procedure. De mediane leeftijd in cohort A lag hoger dan in cohort B, respectievelijk 4,4 en 2,5 jaar ($P = 0,015$; Tabel 1). De geslachtsverhouding, het gewicht en de indicaties tot levertransplantatie waren vergelijkbaar voor beide cohorten. De meest voorkomende indicaties voor levertransplantatie waren biliare atresie (48%), een metabole aandoening (17%) en acuut leverfalen (13%).



Figuur 3 | Het aantal levertransplantaties bij kinderen in het UMC Groningen per twee jaar, uitgesplitst naar type donor (■ = postmortale donor; ■ = levende donor).

Sinds 1982 zijn in Nederland in totaal 478 levertransplantaties bij kinderen verricht; cohort A loopt van 1995-2005, cohort B van 2006-2016.

Levertransplantaties

Tabel 1 laat zien dat bijna alle donorleveren in cohort A afkomstig waren van postmortale donoren (99%), terwijl er in cohort B 37 keer (22%) een LDLT werd uitgevoerd ($P < 0,001$). Kinderen in cohort A ontvingen vaker een gehele lever dan kinderen in cohort B (46 vs. 27%; $P < 0,001$). In cohort B was de mediane KIT korter dan in cohort A (442 vs. 579 minuten, $P < 0,001$), waarbij in cohort B het verschil werd gemaakt door de korte KIT van de LDLT's vergeleken met transplantaties van postmortale donorleveren (56 vs. 486 minuten; $P < 0,001$; Tabel 2).

Tabel 1 | Basiskkenmerken van 295 kinderen die in de periode 1995-2016 een levertransplantatie ondergingen in het UMC Groningen, met een vergelijking tussen cohort A (1995-2005) en cohort B (2006-2016).

Kenmerk	Cohort A: 1995-2005; (n=126)		Cohort B: 2006-2016; (n=169)		P-waarde
Ontvangers					
Mannelijk geslacht; n (%)	60	(48)	90	(53)	0,338
Leeftijd in jaren; mediaan (IQR)	4,4	(1,4-11,4)	2,5	(0,7-9,5)	0,015
Gewicht in kg; mediaan (IQR)	18	(10-39)	14	(9-30)	0,059
Diagnose; n (%)					0,202
Biliaire atresie	61	(48)	82	(49)	
Metabole ziekte	20	(16)	29	(17)	
Acuut leverfalen	11	(8,7)	27	(16)	
Congenitale cholestatische ziekte	13	(10)	16	(9,5)	
Cirrose anderszins	16	(13)	13	(7,7)	
Maligniteit	5	(4,0)	2	(1,2)	
Hoge urgentie; n (%)	22	(18)	39	(23)	0,239
Donoren					
Postmortale donor; n (%)	125	(99)*	132	(78)*	<0,001
Gehele lever	58	(46)*	45	(27)*	
Gereduceerde lever	50	(40)	49	(29)	
Splitstechniek	17	(14)*	38	(23)*	
Levende donor; n (%)	1	(0,8)*	37	(22)*	

Categorische gegevens zijn weergegeven als numeriek getal met percentages (%) en zijn vergeleken met de chi-kwadraat toets of Fishers exacte toets. Continue gegevens zijn weergegeven als mediaan met IQR en zijn vergeleken met de Mann-Whitney U toets. *Statistisch significant verschil tussen de twee cohorten met een betrouwbaarheidsinterval van 95%. IQR = interkwartielafstand.

Overleving

De overleving van kinderen in cohort B was significant beter dan in cohort A. Eén jaar na levertransplantatie was 75% (95%-BI: 68-83) van de kinderen in cohort A nog in leven en na vijf jaar 71% (95%-BI: 64-79). In cohort B was 87% (95%-BI: 82-92) van de kinderen nog in leven na één jaar en 83% (95%-BI: 76-89) na vijf jaar ($P = 0,014$). De hoogste sterfte trad op in de eerste maand na levertransplantatie met een 1-maandsoverlevingspercentage van 82 (95%-BI: 75-88) in cohort A en van 92 (95%-BI: 88-96) in cohort B. In cohort B was 100% van de kinderen die een LDLT ondergingen na één jaar nog in leven en 95% (95%-BI: 85-100) na vijf jaar, hetgeen significant hoger was dan de overlevingspercentages van respectievelijk 84 (95%-BI: 77-90) en 81 (95%-BI: 73-88) bij de kinderen die een lever van een postmortale donor hadden ontvangen ($P = 0,025$). De oorzaken van overlijden waren voor beide cohorten vergelijkbaar. De belangrijkste doodsoorzaken waren neurologische schade (24%; meestal ten gevolge van inklemming bij hepatische encefalopathie en hersenoedeem), transplantaatfalen (21%), multi-orgaanfalen (18%) en sepsis (11%).

Complicaties

Vasculaire complicaties traden op na 36% van de transplantaties; hierin was geen verschil tussen de beide cohorten (Tabel 2). De meest voorkomende vasculaire complicaties waren bloedingen (14%) en trombose van de A. hepatica. Deze laatste complicatie trad vaker op in cohort A dan in cohort B (18 vs. 9,5%; $P = 0,044$). Bij 59 kinderen (20%) was er na transplantatie sprake van een biliaire complicatie, meestal gallekkage. In totaal moest 48% van de kinderen 1 of meer ongeplande chirurgische re-interventies anders dan retransplantatie ondergaan. Dit was onafhankelijk van het cohort of type donor (Tabel 2).

Retransplantaties

Het aantal retransplantaties binnen een jaar na transplantatie lag hoger in cohort A dan in cohort B (25 vs. 12%; $P = 0,004$). Van de 37 LDLT-procedures was er bij 2 (5,4%) een indicatie voor retransplantatie (Tabel 2). Het merendeel van alle retransplantaties (70%) vond plaats binnen één maand na de primaire levertransplantatie. De belangrijkste indicaties voor retransplantatie waren transplantaatfalen op basis van vasculaire trombose (42%) of primaire non-functie (26%).

Tabel 2 | Uitkomsten van kinderen na levertransplantaties in het UMC Groningen in cohort A (1995–2005) en cohort B (2006–2016), met onderverdeling van de uitkomsten in cohort B naar type donor (postmortale donor versus levende donor).

Uitkomsten	Per cohort		Per type donor in cohort B			P-waarde	P-waarde
	Cohort A 1995–2005 (n=126)	Cohort B 2006–2016 (n=169)	Postmortale donor (n=132)	Levende donor (n=37)			
Peroperatieve gegevens							
Bloedverlies in ml/kg; mediaan (IQR)	85 (46-167)	77 (44-135)	72 (41-135)	87 (46-141)	0,388		0,445
Koude ischemietijd in min; mediaan (IQR)	579 (465-677)	442 (317-557)	486 (417-577)	56 (37-75)	<0,001		<0,001
Complicaties							
Vasculaire complicatie; n (%)	52 (41)	54 (32)	40 (30)	14 (38)	0,099		0,385
Biliaire complicatie; n (%)	29 (23)	30 (18)	25 (19)	5 (14)	0,263		0,445
Re-interventies							
Re-interventie; n (%)	57 (45)	84 (50)	62 (47)	22 (61)	0,447		0,143
Aantal re-interventies; n	95	127	87	40	0,401		0,158
Retransplantaties							
Retransplantatie <1 jr; n (%)	32 (25)	21 (12)	19 (14)	2 (5,4)	0,004		0,170
Retransplantatie <5 jr; n (%)	42 (33)	27 (16)	24 (18)	3 (8,1)	<0,001		0,139
1x retransplantatie	36 (27)*	23 (14)*	21 (16)	2 (5,4)	<0,001		0,346
2x retransplantatie	4 (3,2)	3 (1,8)	2 (1,5)	1 (2,7)			
3x retransplantatie	2 (1,6)	1 (0,6)	1 (0,8)	0 (0,0)			

Categorische gegevens zijn weergegeven als numeriek getal met percentages (%) en zijn vergeleken met de chi-kwadraat toets of Fishers exacte toets. Continue gegevens zijn weergegeven als mediaan met IQR en zijn vergeleken met de Mann-Whitney U toets. Biliaire en vasculaire complicaties werden gescoord wanneer ze resulteerden in een chirurgische re-interventie; Het aantal re-interventies betreft de niet-intentionele re-interventies anders dan retransplantatie. *Statistisch significant verschil tussen de twee cohorten met een betrouwbaarheidsinterval van 95%. IQR = interkwartielafstand.

BESCHOUWING

De uitkomsten van levertransplantaties bij kinderen in het UMCG zijn in de afgelopen decennia significant verbeterd met een stijging van de 5-jaarsoverleving van 71 naar 83%. Kinderen die een LDLT ondergingen hadden zelfs een 5-jaarsoverleving van 95%. Deze overlevingspercentages zijn vergelijkbaar met die van andere transplantatiecentra.^{12,13} De European Liver Transplantation Registry toont een 5-jaarsoverleving na kinderlevertransplantatie van 87% en registraties uit Noord-Amerika 75-85%.^{12,13} De 5-jaarsoverleving na LDLT varieert van 76-95%.^{6,14-16}

De kenmerken van de ontvangers zijn in de afgelopen twee decennia veranderd. In het recentste decennium waren kinderen gemiddeld jonger. Dit impliceert dat kinderen tegenwoordig op jongere leeftijd en eerder in het ziektebeloop worden getransplanteerd. Deze ontwikkeling verloopt parallel aan de centralisatie van de zorg voor kinderen met biliaire atresie in Nederland. Sinds enkele jaren worden nagenoeg alle met biliaire atresie gediagnosticeerde kinderen verwezen naar het UMCG voor een Kasai-procedure.¹⁷ Zij komen gelijk onder de aandacht van het levertransplantatieteam en bij onvoldoende verbetering van de icterus na de Kasai-procedure wordt tijdig de screening voor levertransplantatie opgestart. Hiermee wordt voorkomen dat deze kinderen in algehele conditie achteruit gaan en te laat worden verwezen.

De verbetering van overleving in de afgelopen twee decennia is waarschijnlijk het resultaat van ontwikkelingen binnen de perioperatieve zorg, zoals verbeterde operatietechnieken, selectiever immunosuppressivagebruik, betere infectiebestrijding en antistolling. Ook de invoering van LDLT is van belang. De goede uitkomsten na LDLT kunnen verklaard worden doordat een uitgebreid gescreende, gezonde donor een deel van een optimaal orgaan aanbiedt. In tegenstelling tot transplantaties met een lever van een postmortale donor vindt LDLT electief plaats. Dit is enerzijds gunstig voor de ontvanger die in een optimale conditie gebracht kan worden, en anderzijds voor het transplantatieteam dat de operatie optimaal kan voorbereiden. Doordat de operatie bij donor en ontvanger in hetzelfde ziekenhuis en gelijktijdig wordt uitgevoerd is er sprake van een minimale KIT, waardoor er zo min mogelijk ischemieschade optreedt.⁸ LDLT wordt niet alleen in het UMCG maar ook wereldwijd steeds vaker toegepast.⁶ Hierdoor blijven er meer postmortale donorlevers beschikbaar voor andere patiënten op de wachtlijst.

Uit onze analyse blijkt dat de meeste sterfte optreedt in de eerste maand na levertransplantatie, met een 1-maandsoverleving van 82% in cohort A en 92% in cohort B. Dit kan verklaard worden doordat ernstige complicaties als A. hepatica trombose en primaire non-functie van het transplantaat meestal kort na transplantatie optreden. Twee derde van de retransplantaties vond dan ook plaats binnen één maand na transplantatie. Wanneer kinderen deze eerste risicovolle maand goed doorkomen, is de prognose goed, met een 5-jaarsoverleving van 90%.

Beperkingen van het onderzoek

Dit onderzoek betreft een retrospectieve analyse over een periode van twee decennia. In de loop van tijd zijn kenmerken van zowel donoren als ontvangers veranderd, evenals de perioperatieve zorg. Alleen ernstige complicaties die leiden tot een chirurgische re-interventie werden geregistreerd, waardoor het aantal werkelijke complicaties hoger zal zijn. In dit onderzoek zijn alleen resultaten op de middellange termijn na levertransplantatie geanalyseerd. Hoe de verdere ontwikkeling van kinderen na levertransplantatie verloopt, blijft een belangrijk punt van onderzoek.

CONCLUSIE

In de afgelopen twee decennia zijn de uitkomsten van kinderen na levertransplantatie in Nederland verder verbeterd. Met een actuariële 5-jaarsoverleving van 83% in het meest recente cohort en 95% na levertransplantatie met een levende donor mogen we spreken van een succesvol nationaal kinderlevertransplantatieprogramma in het UMCG.

LEERPUNTEN

- In de afgelopen twee decennia zijn de resultaten van levertransplantaties bij kinderen in Nederland verder verbeterd.
- De actuariële 5-jaarsoverleving van kinderen die in het afgelopen decennium een levertransplantatie hebben ondergaan is 83%.
- Levertransplantatie met een levende donor wordt steeds vaker toegepast als antwoord op het tekort aan geschikte donorlevers voor kinderen die op de wachtlijst staan voor levertransplantatie.
- De 5-jaarsoverleving na levertransplantatie met een levende donor bedraagt 95%.
- Het nationale kinderlevertransplantatieprogramma in UMC Groningen is succesvol en kan zich meten met andere centra in Europa en de Verenigde Staten.

REFERENTIES

1. Waalkens HJ, Kokke FTM, Rings EEHM, et al. Levertransplantatie op de kinderleeftijd. *Tijdschr Kindergeneeskd.* 2000;4:92-7.
2. Bijleveld CMA, Verwer R, Houwen RHJ, Slooff MJH. Orthotope levertransplantatie bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1989;133:1401-6.
3. Krom RA, Gips CH, Kootstra G, Newton D. Zes levertransplantaties te Groningen verricht. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1981;125:878-85.
4. Nederlandse Transplantatie Stichting. www.transplantatiestichting.nl/cijfers/organen-cijfers-van-de-afgelopen-jaren, geraadpleegd op 1 april 2017.
5. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15:648-74.
6. Hackl C, Schlitt HJ, Melter M, Knoppke B, Loss M. Current developments in pediatric liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7:1509-20.
7. Austin MT, Feurer ID, Chari RS, Gorden DL, Wright JK, Pinson CW. Survival after pediatric liver transplantation: why does living donation offer an advantage? *Arch Surg.* 2005;140:465-70.
8. Nemes B, Gámán G, Polak WG, et al. Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:827-39.
9. Dew MA, Butt Z, Humar A, DiMartini AF. Long-term medical and psychosocial outcomes in living liver donors. *Am J Transplant.* 2017;17:880-92.
10. Slooff MJH. Levertransplantatie met behulp van een levende donor: noodzaak of zijn er alternatieven? *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001;145:563-7.
11. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R, et al. Pediatric liver transplantation: from the full-size liver graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr Surg Int.* 1998;13:308-18.
12. European Liver Transplant Registry. www.eltr.org/Pediatric-transplantation.html, geraadpleegd op 1 april 2017.
13. Futagawa Y, Terasaki PI. An analysis of the OPTN/UNOS liver transplant registry. *Clin Transpl.* 2004;315-329.
14. Bartlett A, Rela M. Progress in surgical techniques in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2010;14:33-40.
15. Andraus W, Canedo BF, Dalburquerque LA. Living donor liver transplantation in Brazil-current state. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5:176-82.
16. Gurevich M, Guy-Viterbo V, Janssen M, et al. Living donor liver transplantation in children: surgical and immunological results in 250 recipients at Université Catholique de Louvain. *Ann Surg.* 2015;262:1141-9.
17. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet.* 2004;363:1354-7.

