

University of Groningen

Testen van de vitaliteit van afgekeurde donorlevers

van Leeuwen, Otto B; Brüggewirth, Isabel M A; Haring, Martijn P D; Lantinga, Veerle A; de Meijer, Vincent E; Porte, Robert J

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

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:
 2021

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

Citation for published version (APA):

van Leeuwen, O. B., Brüggewirth, I. M. A., Haring, M. P. D., Lantinga, V. A., de Meijer, V. E., & Porte, R. J. (2021). Testen van de vitaliteit van afgekeurde donorlevers. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 165, [D5415].

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.

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Bijdragen in de rubriek 'Nieuwe technieken' gaan over technische mogelijkheden binnen de geneeskunde die nieuw zijn, zodat er nog niet veel bewijs is, maar waarbij de beschikbare feiten toch zo interessant zijn, dat lezers de informatie nuttig zullen vinden. Of de beschreven technieken na verder onderzoek uiteindelijk tot de gangbare medische praktijk zullen gaan behoren, zal moeten blijken.

Testen van de vitaliteit van afgekeurde donorlevers

Meer levers geschikt voor transplantatie door machineperfusie

Otto B. van Leeuwen, Isabel M.A. Brüggewirth, Martijn P.D. Haring, Veerle A. Lantinga, Vincent E. de Meijer en Robert J. Porte

Samenvatting

De gemiddelde kwaliteit van donororganen daalt in Nederland door de stijgende levensverwachting van de bevolking en het vaker voorkomen van obesitas, diabetes mellitus en andere comorbiditeiten. Met het bewaren van donororganen op ijs is de kwaliteit van een hoog-risicodonorgaan onvoldoende gewaarborgd, waardoor potentieel bruikbare donororganen worden afgekeurd. De afgelopen jaren is een methode ontwikkeld waarbij donorlevers voorafgaand aan transplantatie een periode mechanisch geperfundeed worden. Door machineperfusie kunnen donororganen van mindere kwaliteit worden geoptimaliseerd en kan de vitaliteit getest worden voorafgaand aan de transplantatie. Een aanzienlijk deel van aanvankelijk afgekeurde donorlevers kan op deze manier toch getransplanteerd worden. Door donorlevers met machineperfusie te testen is het absolute aantal levertransplantaties in Nederland toegenomen. Deze techniek kan ook worden ingezet bij andere donororganen, zoals de nieren.

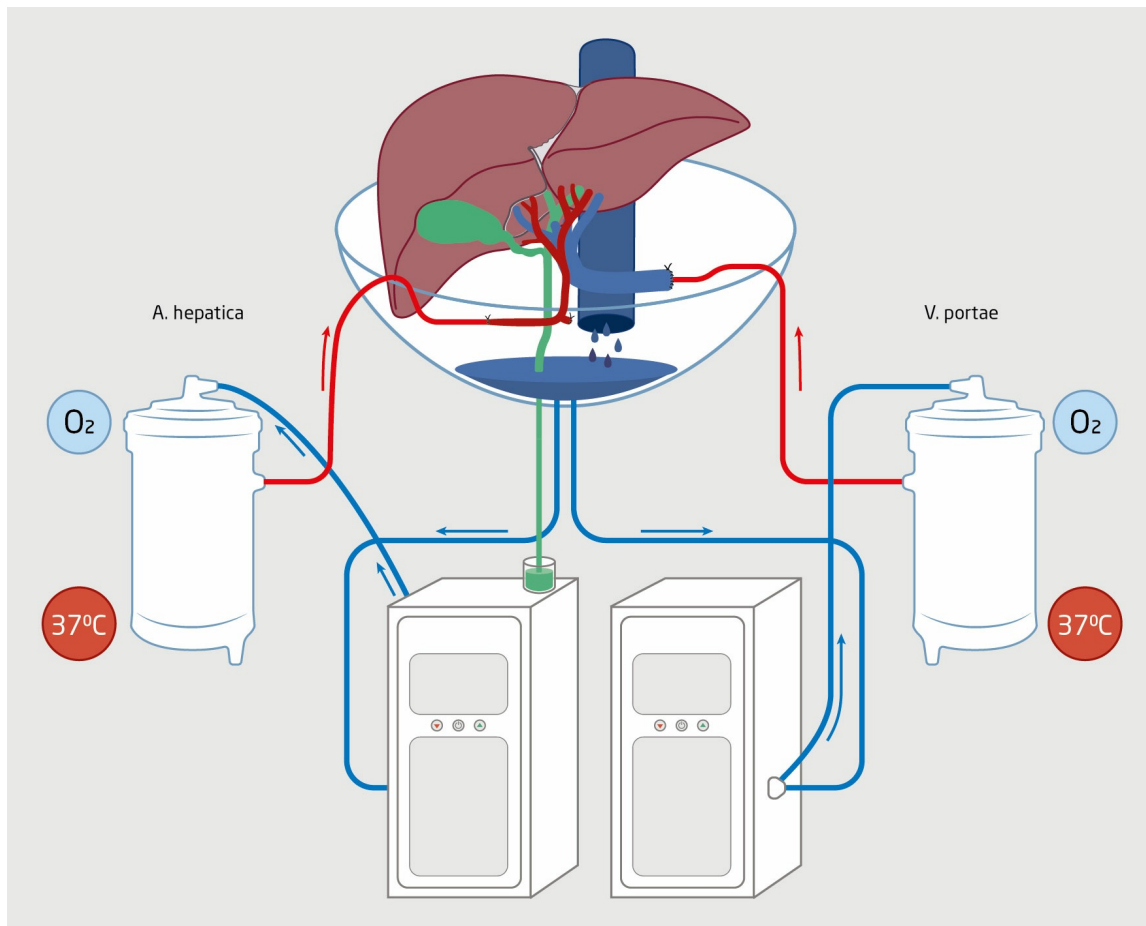
Welke techniek?

Al in 1920 slaagden de luchtvaartpionier Charles Lindbergh en de Nobelprijswinnaar in de geneeskunde Alexis Carrel erin donororganen buiten het lichaam in leven te houden met een mechanisch perfusiesysteem. Door het succes van orgaanpreservatie door koeling met een ijskoude preservatievloeistof (statische koude preservatie) werd machineperfusie van donororganen bijna een eeuw lang niet meer toegepast. In de afgelopen decennia is de kwaliteit van donororganen echter steeds verder gedaald door de toegenomen levensverwachting en het vaker voorkomen van obesitas, diabetes mellitus en andere comorbiditeiten in de algehele bevolking. Omdat er een groot tekort is aan donororganen wordt machineperfusie opnieuw onderzocht als orgaanpreservatiemethode.

Machineperfusie van donororganen kan uitgevoerd worden op verschillende temperaturen en met verschillende doeleinden. In dit artikel leggen wij de nadruk op het gebruik van machineperfusie om, voorafgaand aan een transplantatieprocedure, te testen of een donorlever geschikt is voor transplantatie. Daarbij wordt een protocol gebruikt waarbij de lever eerst hypotherm ($< 12^{\circ}\text{C}$) en later normotherm ($35\text{--}37^{\circ}\text{C}$) geperfundeed wordt. Tijdens hypotherme machineperfusie (HMP) wordt de lever gedurende 1-2 uur continu doorspoeld met een koude, geoxygeneerde vloeistof waardoor de mitochondriële functie herstelt en de cellulaire energievoorraden worden opgeladen. Hierdoor treedt minder ischemie-reperfusieschade op tijdens de transplantatie van de donorlever. Bij HMP is de lever metabool nauwelijks actief. Bij normotherme machineperfusie (NMP) wordt juist een nagenoeg fysiologische situatie nagebootst waarbij de donorlever volledig metabool actief is. Dit stelt transplantatiechirurgen in staat om de vitaliteit van de donorlever te beoordelen voordat zij beslissen of het donororgaan geschikt is voor transplantatie.¹

Bij HMP kan een standaard, acellulaire, perfusievloeistof worden gebruikt. Bij lage temperaturen hoeft een vloeistof geen zuurstofdrager te bevatten om de donorlever voldoende te kunnen oxygeneren. Onder normotherme omstandigheden is het zuurstofdragende vermogen van een vloeistof zeer beperkt, waardoor bij NMP wel een zuurstofdrager nodig is. De meestgebruikte vloeistoffen voor NMP bestaan daarom uit een combinatie van erythrocyten, elektrolyten en een colloïd, waarmee de samenstelling van bloed wordt geïmiteerd. Aan deze vloeistof worden onder andere antibiotica, antioxidanten, voedingsstoffen, insuline en heparine toegevoegd.²

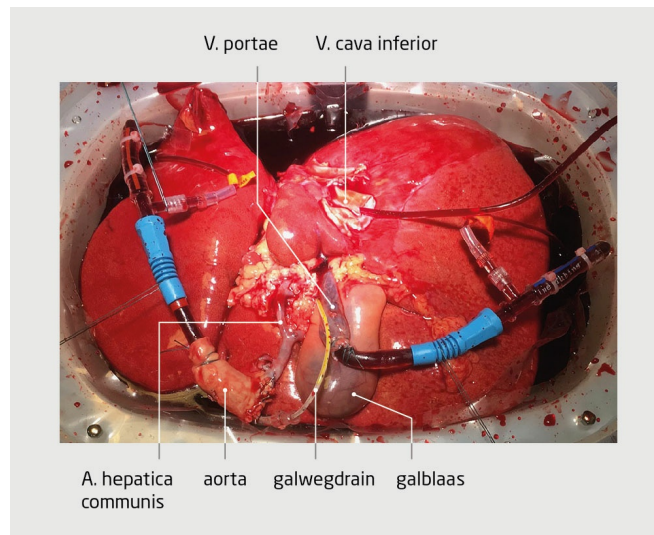
De perfusiemachine die in Nederland wordt gebruikt (LiverAssist, OrganAssist, Groningen) is een drukgestuurde machine waarbij de bloedstroom door de lever afhankelijk is van de intrahepatische vaatweerstand en de ingestelde perfusiedruk (figuur 1).



Figuur 1
Machineperfusie van de lever

Opstelling van het systeem voor normotherme machineperfusie van de lever dat in Nederland wordt gebruikt (LiverAssist, OrganAssist, Groningen).

Donorlevers worden na uitname nog altijd doorspoeld met een ijskoude perfusievloeistof en in een koelbox met ijs zo snel mogelijk getransporteerd naar het ontvangende transplantatiecentrum. Direct na aankomst in het transplantatiecentrum wordt de donorlever klaargemaakt voor de transplantatie. Hierbij worden ter voorbereiding op machineperfusie canules geplaatst in de V. portae en het supratruncale segment van de aorta (figuur 2). Indien NMP wordt uitgevoerd, wordt een drain in de galweg geplaatst zodat de galproductie en -samenstelling gemonitord kunnen worden.



Figuur 2
Normotherme machineperfusie van een steatotische lever

Foto van een steatotische lever tijdens normotherme machineperfusie. Er zijn canules geplaatst in de V. portae en het supratruncale segment van de aorta. Aan de hand van een galwegdrain wordt de galproductie en -samenstelling gemonitord.

In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) worden de technieken van HMP en NMP voor het eerst gecombineerd. Sinds 2017 wordt bij een groot deel van de afgekeurde donorleveren in Nederland dit protocol toegepast. Na 1 uur HMP op 10°C (resuscitatiefase) wordt de lever in 1 uur opgewarmd naar 37°C, waarna de vitaliteit van de lever gedurende 150 minuten NMP wordt beoordeeld aan de hand van verscheidene biochemische criteria. Deze criteria bestaan enerzijds uit hepatocellulaire criteria als lactaatklaring, stabilisatie van pH en galproductie, en anderzijds uit cholangiocellulaire criteria als alkalisering van de gal en teruggesorptie van glucose.² Wanneer de donorlever geschikt wordt bevonden, wordt de ontvanger naar de operatiekamer gebracht en wordt begonnen met de uitname van de zieke lever. De donorlever wordt warm geperfundeed tot aan de implantatie.

Waarom is er behoefte aan een nieuwe techniek?

In 2016 kon van de 235 postmortale orgaandonoren in Nederland weliswaar 91% van de donornieren getransplanteerd worden, maar werden slechts 63% van de levers, 31% van de donorlongen, en 17% van de donorharten gebruikt voor transplantatie.³ De meeste organen werden afgekeurd omdat het risico op vroegtijdig falen van het transplantaat als te hoog werd ingeschat. Met de toepassing van machineperfusie kunnen meer donororganen veilig worden getransplanteerd.

Welke indicaties en welk probleem wordt hiermee opgelost?

Donorleveren worden regelmatig afgekeurd op basis van kenmerken van de donor, zoals een hoge BMI, een hoge mate van leversteatose, afwijkende leverfunctietesten en een hoge leeftijd. Bij deze levers wordt ingeschat dat de ischemie-reperfusieschade tijdens de transplantatie te fors is. Door de toepassing van machineperfusie kan een substantieel deel van de aanvankelijk afgekeurde donorleveren toch getransplanteerd worden.

Machineperfusie wordt ook ingezet voor de transplantatie van andere organen. In Nederland is HMP inmiddels standaardzorg bij niertransplantaties en wordt NMP bij aanvankelijk afgekeurde longen gebruikt om de vitaliteit van het orgaan te beoordelen. In de nabije toekomst wordt verwacht dat NMP ook zal worden ingezet om de vitaliteit van aanvankelijk afgekeurde nieren te testen en om harttransplantatie na harstilstand van de donor mogelijk te maken.

Wat is er bekend over effectiviteit?

De effectiviteit van zowel HMP als NMP wordt momenteel onderzocht in verschillende multicentrische gerandomiseerde klinische trials. De eerste klinische studies hebben de veiligheid en haalbaarheid van machineperfusie aangetoond met een laag risico op ernstige postoperatieve complicaties. De resultaten van een grote Europese multicentrische studie naar het effect van HMP op het risico op galwegcomplicaties, de achilleshiel van levertransplantatie, worden later dit jaar verwacht.⁴ De eerste studie met een combinatie van HMP en NMP voorafgaand aan de transplantatie van aanvankelijk afgekeurde donorleveren werd in 2018 in Groningen afgerond. Deze studie liet een 1-jaars transplantaatoverleving zien van 100%. Van de 16 afgekeurde donorleveren die geïncludeerd werden, voldeden er 11 aan de criteria voor transplantatie. Het testen van donorleveren met de combinatie van HMP

en NMP leidde tot een toename van > 20% in het aantal transplantaties van levers die afkomstig waren van postmortale orgaandonaties.²

Een keerzijde van machineperfusie is dat het tijdrovender, arbeidsintensiever en duurder is dan preservatie op ijs. Voor het uitvoeren van machineperfusie is onder meer speciaal getraind personeel nodig, alsmede een ruimte waar de perfusie steriel uitgevoerd kan worden.

Toekomstverwachting

Wij verwachten dat HMP standaard gebruikt gaat worden voor alle donorlevers voorafgaand aan de transplantatie. NMP van aanvankelijk afgekeurde donorlevers is inmiddels ingevoerd als standaardzorg in het UMCG. In 2018 en 2019 konden hierdoor > 20% meer transplantaties worden uitgevoerd van organen die afkomstig waren van postmortale orgaandonaties.

Waar in Nederland?

De 3 levertransplantatiecentra in Nederland, namelijk het Erasmus MC, het LUMC en het UMCG, voeren sinds 2014 regelmatig HMP uit voor reguliere donorlevers. Sinds 2017 wordt in het UMCG gebruikgemaakt van NMP om aanvankelijk afgekeurde donorlevers buiten het lichaam te beoordelen en, indien de levers geschikt zijn, deze alsnog te transplanteren.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5415
- UMCG, afd. Chirurgie, sectie Hepatopancreatobiliaire Chirurgie en Levertransplantatie, Groningen: dr. O.B. van Leeuwen, postdoctoraal onderzoeker; I.M.A. Brüggewirth, BSc, en drs. M.P.D. Haring, promovendi; V.A. Lantinga, BSc, orgaanperfusionist; dr. V.E. de Meijer en prof.dr. R.J. Porte, chirurgen.
- Contact: R.J. Porte (r.j.porte@umcg.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Het onderzoek naar deze techniek werd medegefinancierd door de Jan Kornelis de Cock Stichting en de klinische implementatie door het ministerie van VWS.
- Aanvaard op 12 oktober 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5415

Literatuur

1. De Meijer VE, Fujiyoshi M, Porte RJ. Ex situ machine perfusion strategies in liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70:203-5. [doi:10.1016/j.jhep.2018.09.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.019). [Medline](#)
2. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, et al. Transplantation of high-risk donor livers after ex situ resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion: A prospective trial. *Ann Surg.* 2019;270:906-14. [doi:10.1097/SLA.0000000000003540](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003540). [Medline](#)
3. [Jaarrapport 2016](#). Leiden: Nederlandse Transplantatie Stichting; 2016.
4. Van Rijn R, van den Berg AP, Erdmann JI, et al. Study protocol for a multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage in preventing non-anastomotic biliary strictures after transplantation of liver grafts donated after circulatory death: DHOPE-DCD trial. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:40. [doi:10.1186/s12876-019-0956-6](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0956-6). [Medline](#)