

Nieuwe ontwikkelingen om donoraanbod te vergroten

Prof.dr. Robert J. Porte
HPB Chirurgie en Levertransplantatie



UMC Groningen Transplant Center
Shared care for shared organs®

Disclosure

- Ik heb geen financiële banden met commerciële bedrijven
- Geen andere potentiële belangenverstrengeling
- Sommige dia's in het Engels, sommige in het Nederlands



The Greatest Challenge in Liver Transplantation Anno 2017

- Shortage of suitable donor livers



Geen transplantatie zonder donatie

- Hoeveel mensen overlijden per jaar in NL?
- Hoeveel patiënten wachten op een donororgaan?
- Hoeveel orgaandonoren zijn er per jaar in NL?



Geen transplantatie zonder donatie

- Hoeveel mensen overlijden per jaar in NL? **140.000**
- Hoeveel patiënten wachten op een donororgaan?
- Hoeveel orgaandonoren zijn er per jaar in NL?



Geen transplantatie zonder donatie

- Hoeveel mensen overlijden per jaar in NL? **140.000**
- Hoeveel patiënten wachten op een donororgaan? **1.300**
- Hoeveel orgaandonoren zijn er per jaar in NL?



Geen transplantatie zonder donatie

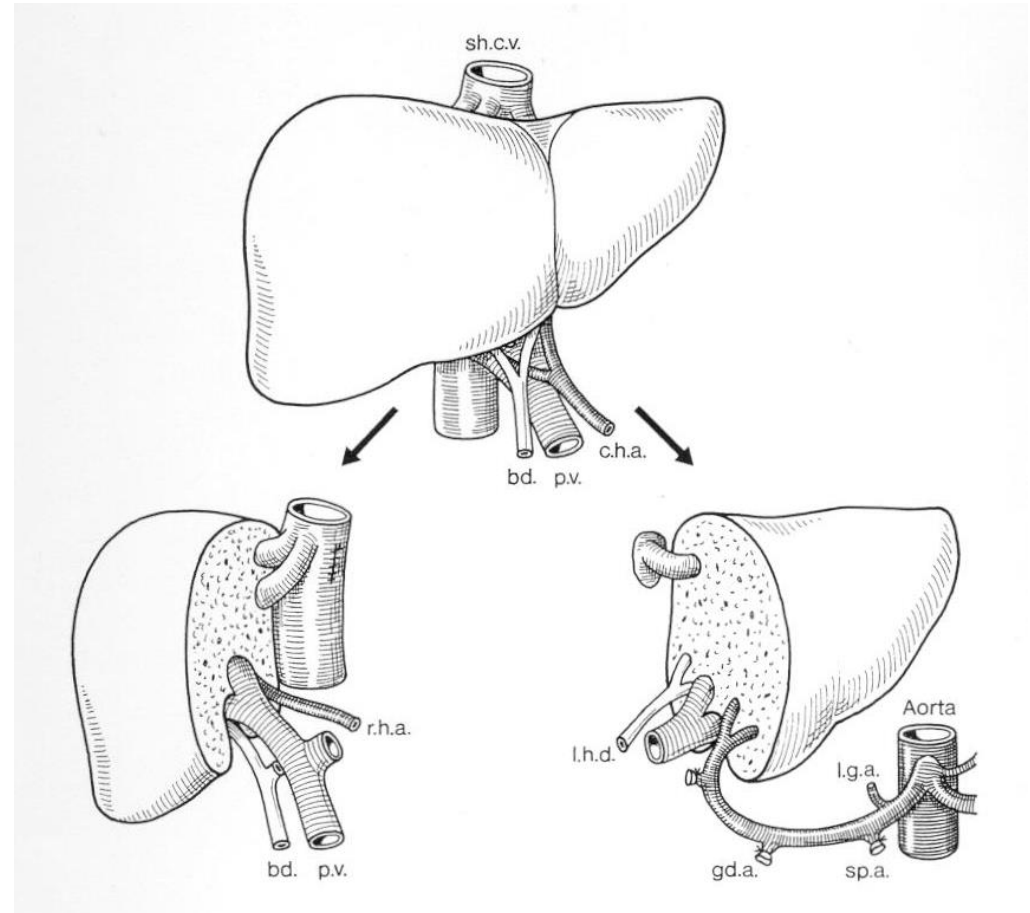
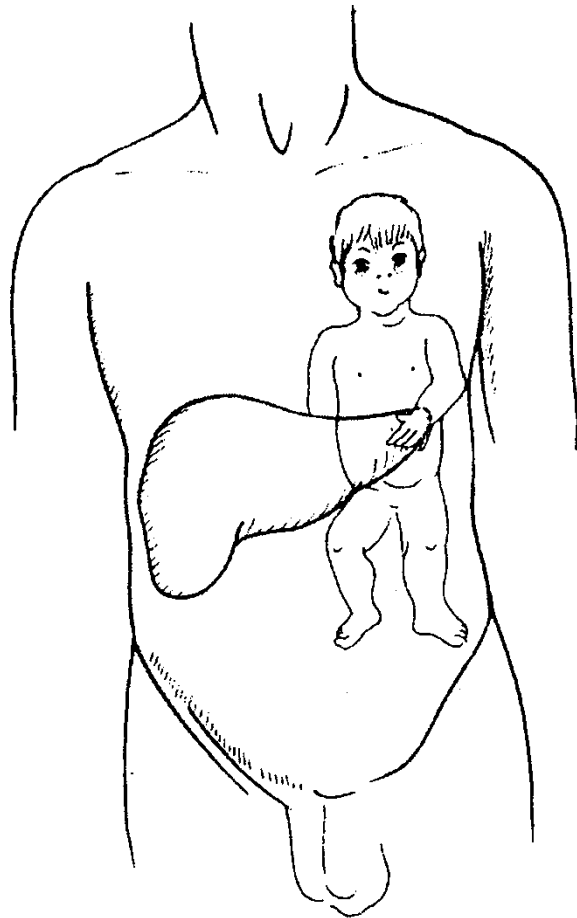
- Hoeveel mensen overlijden per jaar in NL? **140.000**
- Hoeveel patiënten wachten op een donororgaan? **1.300**
- Hoeveel orgaandonoren zijn er per jaar in NL? **250**



The Greatest Challenge in Liver Transplantation Anno 2017

- Shortage of suitable donor livers
- We have been pushing the limits by:
 - Performing living liver donations
 - Performing split liver transplants

Splitting of Donor Livers



Living Donor Liver Transplantation

Advantages:

- Reduction of waiting list mortality
- Elective surgery
 - Recipient in better condition
 - Optimal quality of the graft

Groningen experience:

- 50% of all pediatric OLT's (20-25/yr)
- 1-year Patient Survival: 100%
- 5-year Patient Survival: 95%



Living Donor Liver Transplantation

- De 1500ste OLT in Groningen -





The Greatest Challenge in Liver Transplantation Anno 2017

- Shortage of suitable donor livers
- We have been pushing the limits by:
 - Performing live liver donations
 - Performing split liver transplants
 - Accepting higher risk livers from extended criteria donors
 - *Livers with steatosis*
 - *Livers from donation after circulatory death (DCD)*
 - *Livers from older donors*

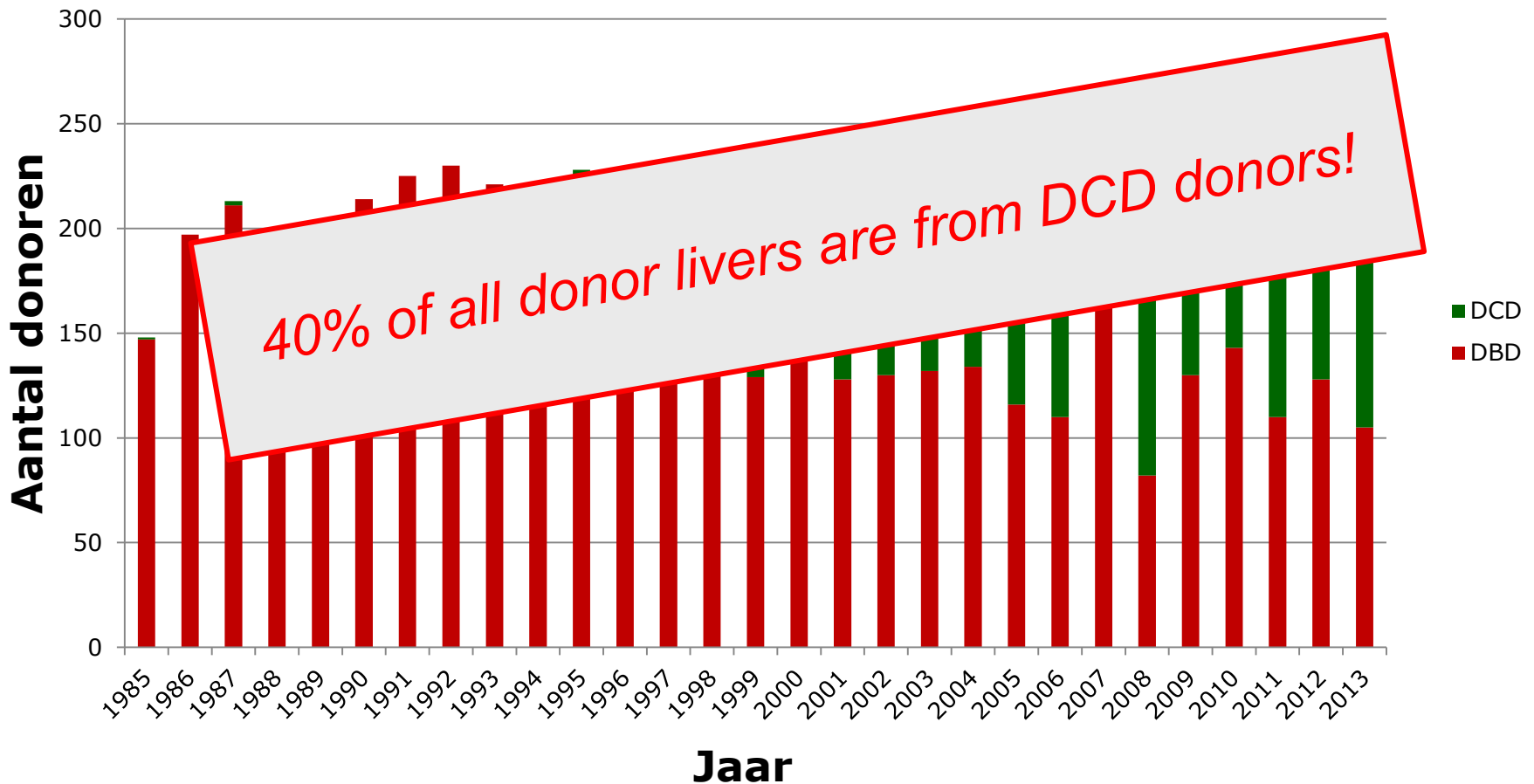


De bovenste leeftijdsgrens voor leverdonatie in Nederland is

- A. 60 jaar
- B. 65 jaar
- C. 75 jaar
- D. Er is geen bovengrens



Two type donoren: Hersendode (DBD) en Non-heart-beating (of Donation after Circulatory Death [DCD])





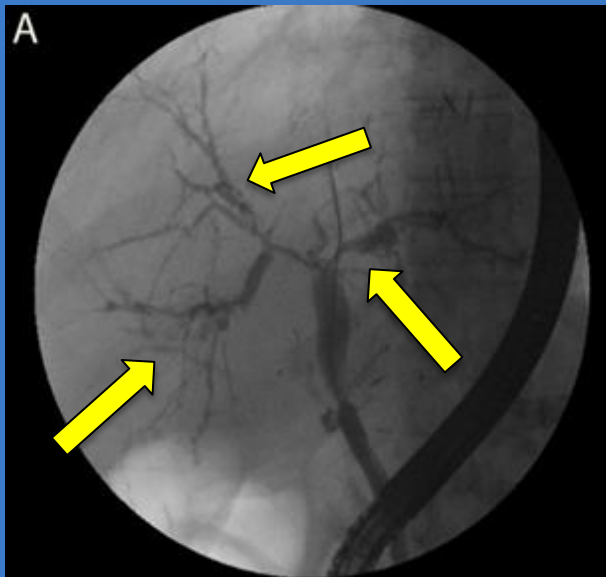
The Risk of ECD / DCD Livers

- **Parenchymal Injury** (i.e. steatotic livers)
 - *Higher rate of primary non-function*
 - *Higher rate of initial poor function*
- **Endothelial Injury**
 - *Higher rate of early hepatic artery thrombosis*
 - *Microvascular / sinusoidal thrombosis*
- **Biliary Injury** (i.e. DCD livers)
 - *Higher rate of non-anastomotic biliary strictures*

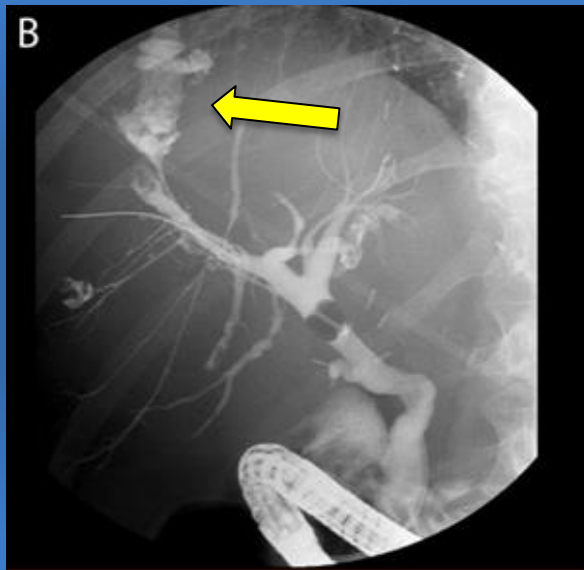
Post-transplant Cholangiopathy

- Alternative names: Ischemic-type biliary lesions (ITBL)
Non-anastomotic biliary strictures (NAS)
Ischemic cholangiopathy
- Spectrum of disease:

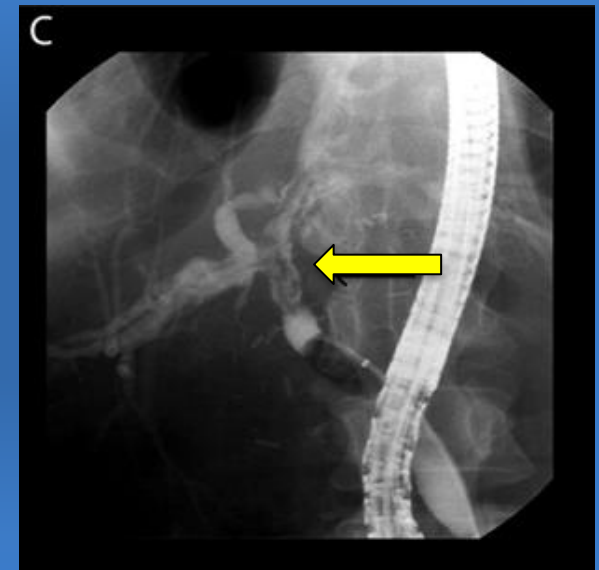
Non-anastomotic strictures



Intrahepatic leakage



Intraductal casts



- Incidence: after DBD Liver transplantation: 1-10%
after DCD Liver transplantation: 10-30%



The Key Question Anno 2017:

How Can Improve Outcome After ECD / DCD Liver Transplantation?

- Increase of number of transplantable livers?
- Reduce biliary complications after DCD liver transplantation?



Current Method of Organ Preservation: Static Cold Storage

■ Advantages:

- Easy to execute
- Easy transportation
- Low costs

■ Disadvantages:

- No functional assessment
- No oxygenation
- Cold induced injury
- **Not good enough for ECD / DCD livers**





Liver Machine Perfusion



Liver Assist[®]:

- Pressure controlled
- Temperature controlled (10-37°C)
- Pulsatile arterial flow
- Continuous portal flow
- Oxygenated
- Sterile disposable set for each liver





Hypothermic versus Normothermic

- **Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion**

- Resuscitation of the mitochondria
- Restoration of ATP, recovery of oxygen debt
- Reduction of I/R injury
- Relatively simple and safe
- Relatively low costs



0-12° C

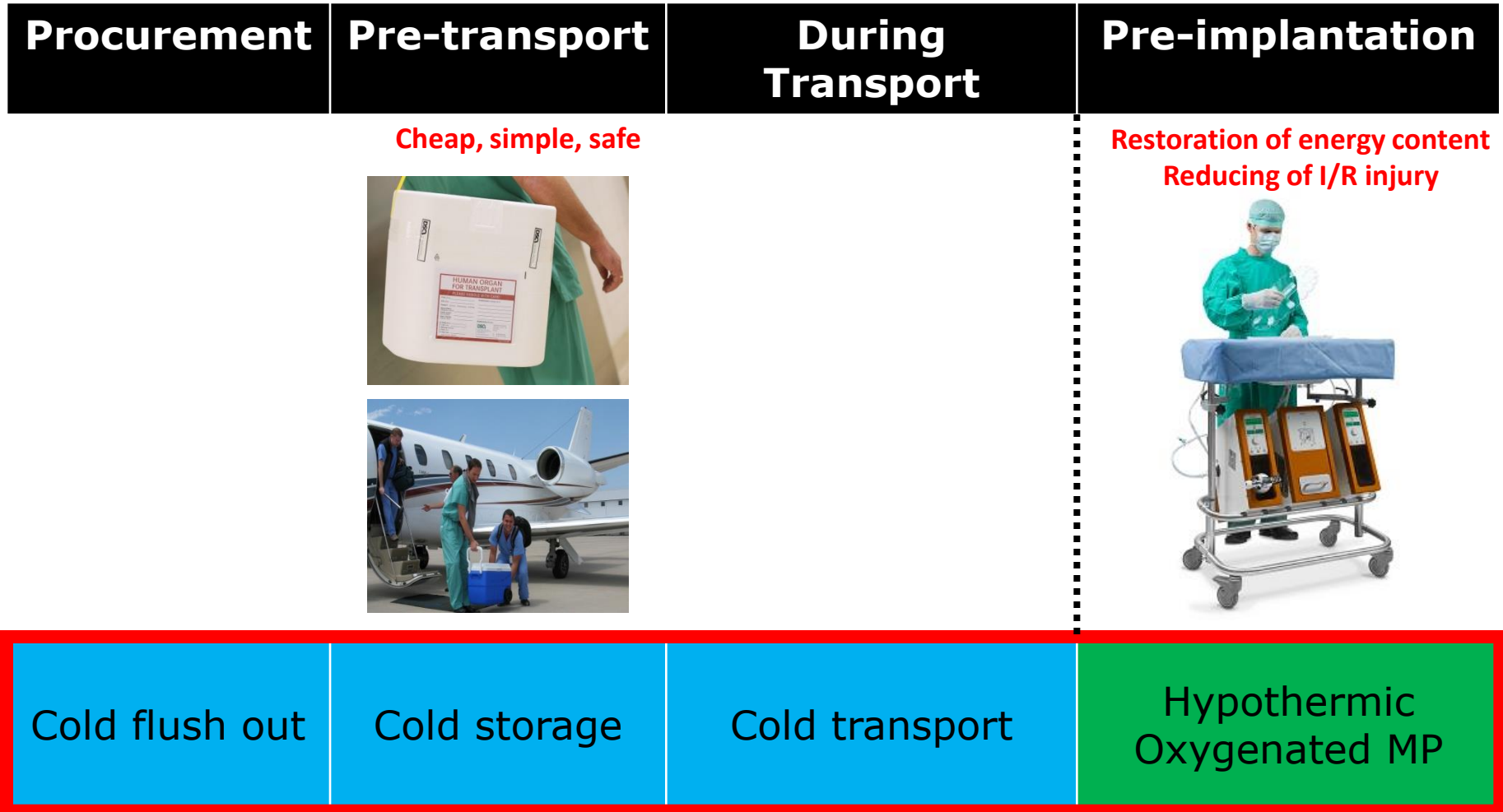
- **Normothermic Oxygenated Machine Perfusion**

- The liver is metabolically active
- Enables *ex situ* assessment of liver function (end-ischemic)
- Benefit of continuous NMP not yet proven
- Potential: Therapeutic interventions and longer preservation time
- Potentially riskier?
- Expensive




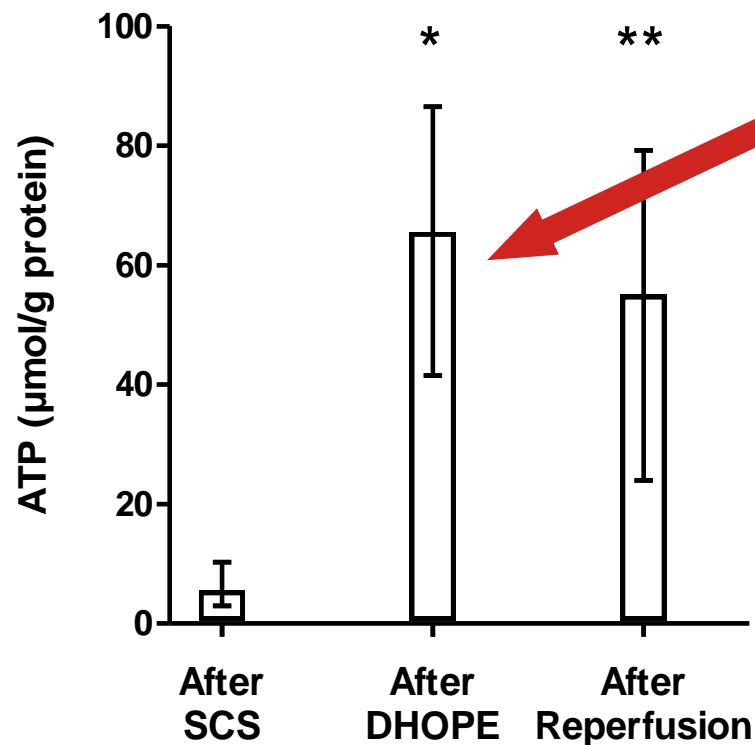
35-
37° C

End-ischemic Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion



Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death

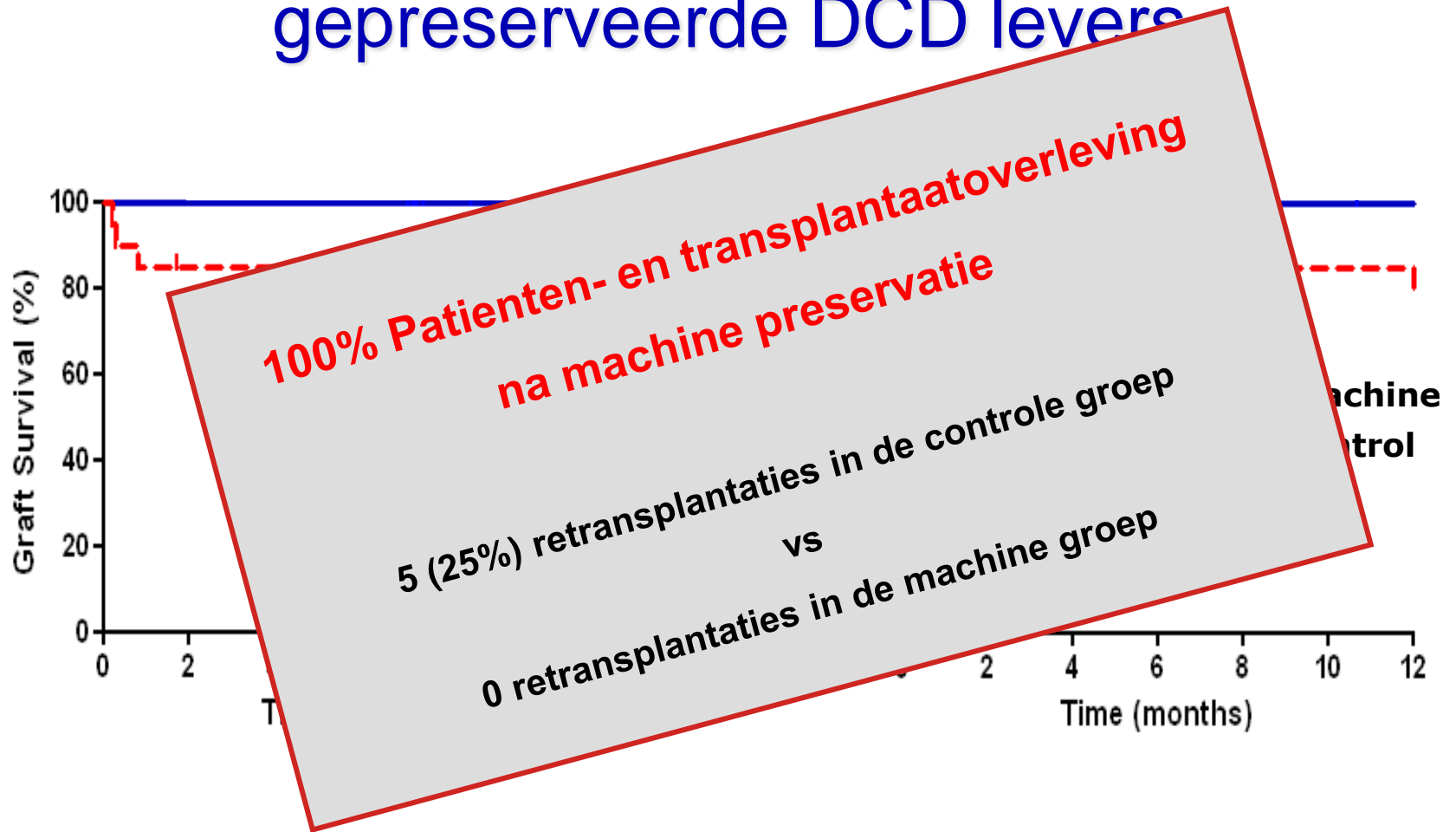
R. van Rijn^{1,2}, N. Karimian^{1,2}, A. P. M. Matton^{1,2}, L. C. Burlage^{1,2}, A. C. Westerkamp^{1,2}, A. P. van den Berg³, R. H. J. de Kleine¹, M. T. de Boer¹, T. Lisman¹  and R. J. Porte¹



11-fold increase of ATP during 2hrs of end-ischemic DHOPE



Transplantaat- en patiëntenoverleving na transplantatie van machine gepreserveerde DCD levers



Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion

Multi-center Randomized Clinical Trials



umcg



- **DHOPE-DCD Trial**

- End-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion versus static cold storage alone of **DCD livers**
- Primary endpoint: biliary strictures

- **HOPE-DBD Trial**

- End-ischemic hypothermic oxygenated machine perfusion versus static cold storage alone of **DBD livers**
- Primary endpoint: Composite complications

Normothermic Machine Perfusion

American Journal of Transplantation
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2013 The American Society of Transplantation
and the American Society of Transplant Surgeons

Brief Communication

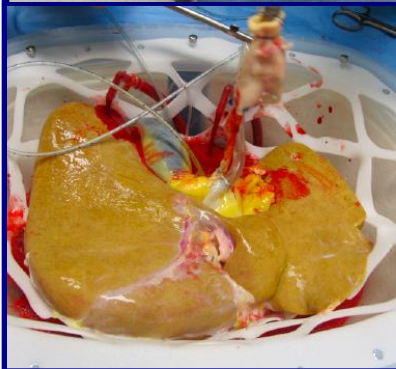
doi: 10.1111/ajt.12187

***Ex vivo* Normothermic Machine Perfusion and Viability Testing of Discarded Human Donor Livers**

S. op den Dries^{a,b}, N. Karimian^{a,b},
M. E. Sutton^{a,b}, A. C. Westerkamp^{a,b},
M. W. N. Nijsten^c, A. S. H. Gouw^d,
J. Wiersema-Buist^b, T. Lisman^{a,b},
H. G. D. Leuvenink^b and R. J. Porte^{a,*}

Am J Transplant 2013

- Allows functional assessment of the liver before transplantation
- Potential: Therapeutic intervention and (re)conditioning



Before NMP

1 min after NMP

20 min after NMP

At 6 hours of NMP



Vrijdag 25 oktober 2013. Het laatste nieuws h

UMCG maakt 'testrit' met donorlevers vóór transplantatie

15 maart 2013

Wetenschap

Gepubliceerd: 18 maart 2013 14:49

Laatste update: 18 maart 2013 14:49

Deel:   

Voorpagina

Net binnen

Algemeen

Economie

Beurs

Sport

Tech

Achterklap

Opmerkelijk

Cultuur en Media

Wetenschap

Gezondheid

Lifestyle

Auto

Wereldprimeur kan tekort donororganen beperken

Het is onderzoekers en leverchirurgen van het UMC Groningen als eersten ter wereld gelukt om uitgenomen levers op lichaamstemperatuur in leven te houden.



Foto: Thinkstock

De onderzoekers ontwikkelden een apparaat waarmee levers buiten het lichaam warm en doorbloed blijven. Gedoneerde levers blijven zo urenlang buiten het lichaam in leven.

De onderzoekers kunnen dan bekijken of de lever goed genoeg functioneert om



UMCG houdt levers in leven

16 april 2013

Het is leverchirurgen en onderzoekers van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) gelukt om menselijke levers buiten het lichaam op lichaamstemperatuur in leven te houden. Hierbij maakt het onderzoeksteam gebruik van een apparaat dat het lichaam nabootst. 'Het apparaat functioneert als een pomp.

COR-NMP Trial in Groningen

Phase I trial on Normothermic Liver Perfusion

- End-ischemic *ex vivo* reconditioning and viability assessment of initially declined, suboptimal donor livers
 - 1 hr of oxygenated hypothermic (10°C) perfusion (DHOPE)
 - *Resuscitation of mitochondria*
 - *Restoration of cellular ATP*
 - 1 hr of controlled oxygenated rewarming (COR)
 - *From 10 to 37 °C*
 - 2-6 hr of normothermic machine perfusion (NMP)
 - *Viability assessment*
- Transplantation if a liver meets viability criteria
 - Lactate clearance and bile production



What Is The Best Strategy?

Procurement

Pre-transport

During Transport

Pre-implantation

Resolution of oxygen debt
Restoration of cellular energy content
in DCD donor livers



ECOPS / Donor Assist

Cheap, simple, safe



Restoration of energy content
Reducing of I/R injury
Viability testing



Liver Assist

Normothermic
regional
perfusion

Slow oxygenated
cooling

Static cold storage and
transport

Oxygenated HMP/
Controlled rearming /
NMP

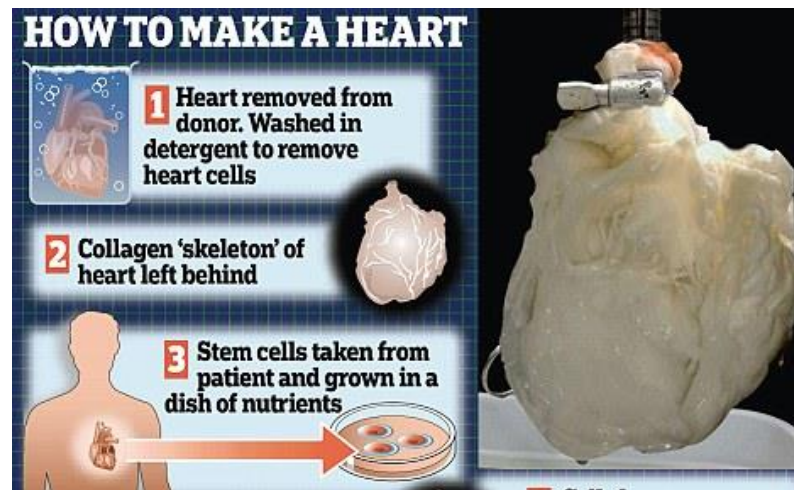


Ontwikkeling van nieuwe toepassing van orgaanperfusiesystemen

- Gen-therapie
- Stamcel-therapie
- Decellularizatie en creatie van een nieuw "eigen" orgaan

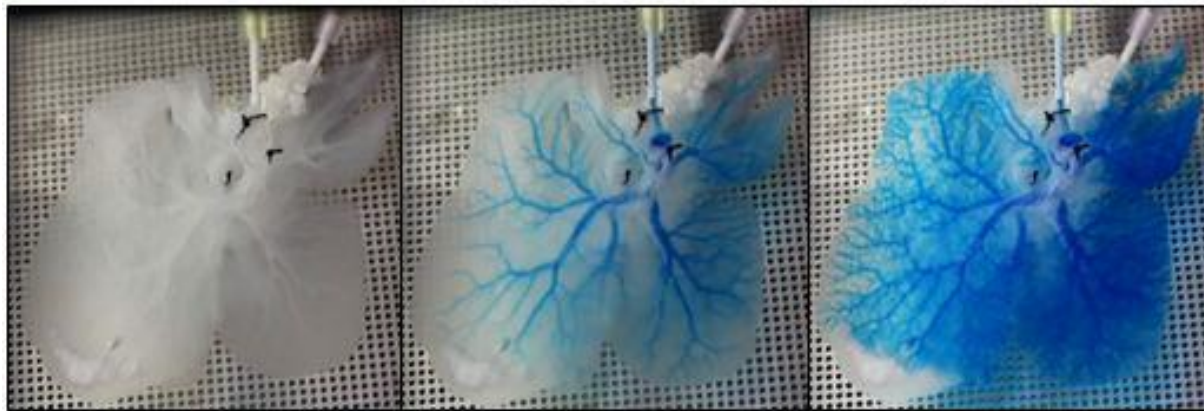


Gedecellulariseerd hart

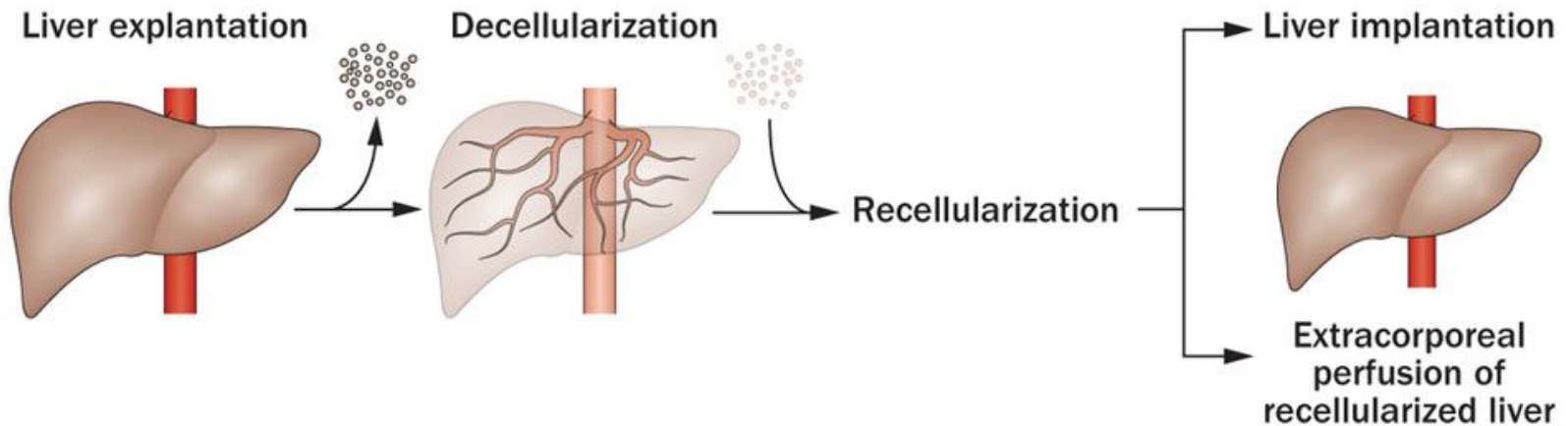




Ontwikkeling van nieuwe toepassing van orgaanperfusiesystemen



Decellularized rat liver scaffold



The Groningen Organ Preservation & Resuscitation Unit

Central facility for:

- Back table preparation
- Simultaneous machine perfusion of: Lungs, liver, two kidneys





Summary - I

- Liver transplantation is a very successful treatment for end-stage acute or chronic liver disease
- Main limitation anno 2017: the number of suitable donor livers
 - *250 multi-organ donors versus 150 liver transplants / year*
 - *15-20% mortality on the waiting list*
 - *Restricted indications for liver transplantation*



Summary - II

- Solutions to increase the number of donor livers:
 - Split liver transplantation
 - Living donation
 - More frequent use of “suboptimal” or ECD donor livers
 - 40% DCD livers in The Netherlands
- Liver machine preservation techniques are rapidly developing and have entered the clinical arena
 - Reduces ischemia / reperfusion injury
 - Enables better preservation and protection of bile ducts
 - Increase the number of suitable donor livers



Acknowledgements

Surgical Research Lab

Ton Lisman

Henri Leuvenink

Janneke Wiersma

Jelle Adelmeijer

Pathology

Annette Gouw

ICU

Maarten Nijsten

HPB Surgery

Marieke de Boer

Ruben de Kleine

Masato Fujiyoshi



MD and PhD Students

Sanna op den Dries

Andrie Westerkamp

Negin Karimian

Pepijn Weder

Michael Sutton

Nienke de Vries

Alix Matton

Laura Burlage

Rianne van Rijn

Shanice Karangwa

Yvonne de Vries

Iris de Jong

Fien von Meijenveldt

Otto van Leeuwen