

Nederlandse samenvatting

Het aantal patiënten op de wachtlijst voor een levertransplantatie overschrijdt het aantal levers dat beschikbaar is voor transplantatie. Een aanzienlijk aantal patiënten overlijdt daardoor terwijl zij wachten op een geschikt orgaanaanbod. De afweging om een kwalitatief minder goede lever te accepteren of te wachten op een beter aanbod is lastig. Belangrijk daarin zijn de risico's geassocieerd met de transplantatie en de (verwachte) uitkomst op langere termijn na transplantatie. Beiden zijn soms lastig te voorspellen omdat naast orgaan kwaliteit en de conditie van de patiënt ook andere factoren meespelen. Om te zorgen dat zoveel mogelijk organen geschikt zijn voor transplantatie is het van belang alle stappen in het proces van orgaandonatie te optimaliseren. Dit proefschrift is daarom verdeeld in twee onderdelen. Deel één richt zich op de selectie van geschikte organen en op de operatie om het orgaan te verwijderen bij de donor. Het tweede deel beschrijft het effect van een aantal risicofactoren voor uitkomst na transplantatie en analyseert de toewijzing van organen aan patiënten met acuut leverfalen.

Selectie en uitname

Het Discard Risk Index (DSRI) model voorspelt op basis van een aantal orgaankarakteristieken de kans op acceptatie voor transplantatie. In **Hoofdstuk 2**, is de DSRI gevalideerd in de database van de Eurotransplant regio. De studieresultaten laten zien dat in de Europese setting – naast de originele DSRI factoren – ook een aantal andere factoren van invloed zijn. In de onderlinge vergelijking tussen het originele en aangepaste model heeft de Eurotransplant (ET)-DSRI een nauwkeurigere voorspelling dan het DSRI-model. Dit model kan klinische consequenties hebben omdat het toegepast wordt voordat het orgaan uitgenomen is bij de donor. Daardoor zouden voor bepaalde organen aanvullende diagnostiek of aangepaste allocatie algoritmes al in een vroeg stadium ingezet kunnen worden.

In **Hoofdstuk 3** is beschreven dat een significant aantal organen wordt beschadigd bij uitname. De analyse laat echter zien dat een beschadiging niet vaak leidt tot het afkeuren van het orgaan voor transplantatie. Daarnaast lijken beschadigde organen die nog wel getransplanteerd kunnen worden geen significant slechtere uitkomst te hebben dan onbeschadigde organen. In **Hoofdstuk 4** is de relatie tussen de tijd van de uitname-operatie en beschadigingen bekeken. De resultaten laten zien dat organen die 's avonds en 's nachts zijn uitgenomen vaker beschadigd zijn dan organen die overdag zijn uitgenomen. Ook gecorrigeerd voor andere risicofactoren werd dit effect aangetoond. Alhoewel de oorzaak niet eenduidig is zou de tijd van operaties als risico factor moeten worden beschouwd.

Uitkomsten en allocatie

Na de uitname moeten organen gepreserveerd worden tot de transplantatie. **Hoofdstuk 5** beschrijft het effect van de preservatie vloeistoffen HTK en UW op de uitkomsten na levertransplantatie. De overleving na transplantatie lijkt slechter te zijn voor levers welke zijn gepreserveerd met HTK. Een meer gedetailleerde analyse laat echter zien dat dit grotendeels verklaard kan worden door verschillen in donor- en patiënten karakteristieken. Deze verschillen in karakteristieken lijken vooral beïnvloed te worden doordat bepaalde landen uitsluitend HTK of UW gebruiken. Tussen deze landen zitten grote verschillen in de patiëntenpopulatie en de kwaliteit van de organen welke worden getransplanteerd. Er werd geen verschil meer gezien in overleving wanneer de uitkomsten werden gecorrigeerd voor deze regio effecten of voor bijkomende risicofactoren. Een van deze risico factoren is een toegenomen donor leeftijd. Dit is een belangrijke factor omdat de gemiddelde donorleeftijd toeneemt en meer dan 10% van de transplantaties wordt uitgevoerd met levers welke ouder zijn dan 70 jaar. In **Hoofdstuk 6** is het effect van donorleeftijd verder bekeken. Er werd een lineair toenemend verband gezien tussen donorleeftijd (van 25 tot 80 jaar oud) en het falen van het transplantaat. Ondanks dit sterk toenemende risico kunnen er goede uitkomsten behaald worden met een goede patiënten selectie. Doordat er zoveel factoren van invloed zijn is het lastig om een goede inschatting te maken van de uitkomst na transplantatie. Daarom zijn er statistische modellen ontwikkeld om op basis van een aantal karakteristieken een goede inschatting van de overleving na transplantatie te geven. In **Hoofdstuk 7** zijn de prestaties van een aantal modellen vergeleken. De analyse toont aan dat de betrouwbaarheid van de inschatting van uitkomst na transplantatie afneemt naarmate de follow-up periode toeneemt. Tevens is het ook van belang naar welke uitkomst precies wordt gekeken. De overleving van de patiënt vergt andere informatie dan de overleving van het transplantaat zelf. Daarnaast is het relatieve effect van de orgaankwaliteit afhankelijk van de conditie van de patiënt. Zo is een hoge orgaankwaliteit minder van belang voor een patiënt in een slechte conditie. De overleving van het transplantaat en daarmee de orgaankwaliteit is daarom het meest van belang voor patiënten met een goede prognose na transplantatie. Deze afweging wordt duidelijk in de studie naar patiënten met acuut leverfalen. Vanwege hun slechte prognose op de wachtlijst krijgen zij een speciale urgentie status die hen voorrang voor een orgaan aanbod geeft. De resultaten in **Hoofdstuk 8** laten zien dat het prioriteren van deze patiënten inderdaad leidt tot een lage wachtlijst sterfte. Dit lijkt gerechtvaardigd omdat HU patiënten ook een betere overleving na transplantatie hebben dan de meest urgente patiënten zonder HU status. Toch zijn er subgroepen HU patiënten die dat niet hebben. Voor deze groep zou de HU prioritering geherevalueerd moeten worden.

Samenvattend, is er in dit proefschrift gekeken naar de kwaliteit van uitname en naar de uitkomsten na transplantatie om zo goed mogelijk om te gaan met het tekort aan donororganen. Met de ET-DSRI kan de kans op acceptatie voor een donorlever ingeschat worden. Daardoor kunnen er in een vroeg stadium maatregelen genomen worden om de

kans op transplantatie te vergroten voor suboptimale levers. Alhoewel het aantal levers geschikt voor transplantatie geoptimaliseerd kan worden zal het tekort de komende jaren blijven bestaan. Daarmee zal ook de toewijzing van levers aan patiënten op de wachtlijsten complex blijven. De uitkomst na transplantatie is daarin een belangrijk punt. De resultaten beschreven in dit proefschrift laten zien dat statistische modellen een goede benadering kunnen geven van deze uitkomsten. Het toepassen van deze modellen zal leiden tot een meer evidence-based manier van het selecteren, toewijzen en daadwerkelijk transplanteren van levers in patiënten op de wachtlijst.