



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Predicting outcome after liver transplantation

Blok, J.J.

Citation

Blok, J. J. (2018, September 18). *Predicting outcome after liver transplantation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/65995>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/65995>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/65995> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Blok, J.J.

Title: Predicting outcome after liver transplantation

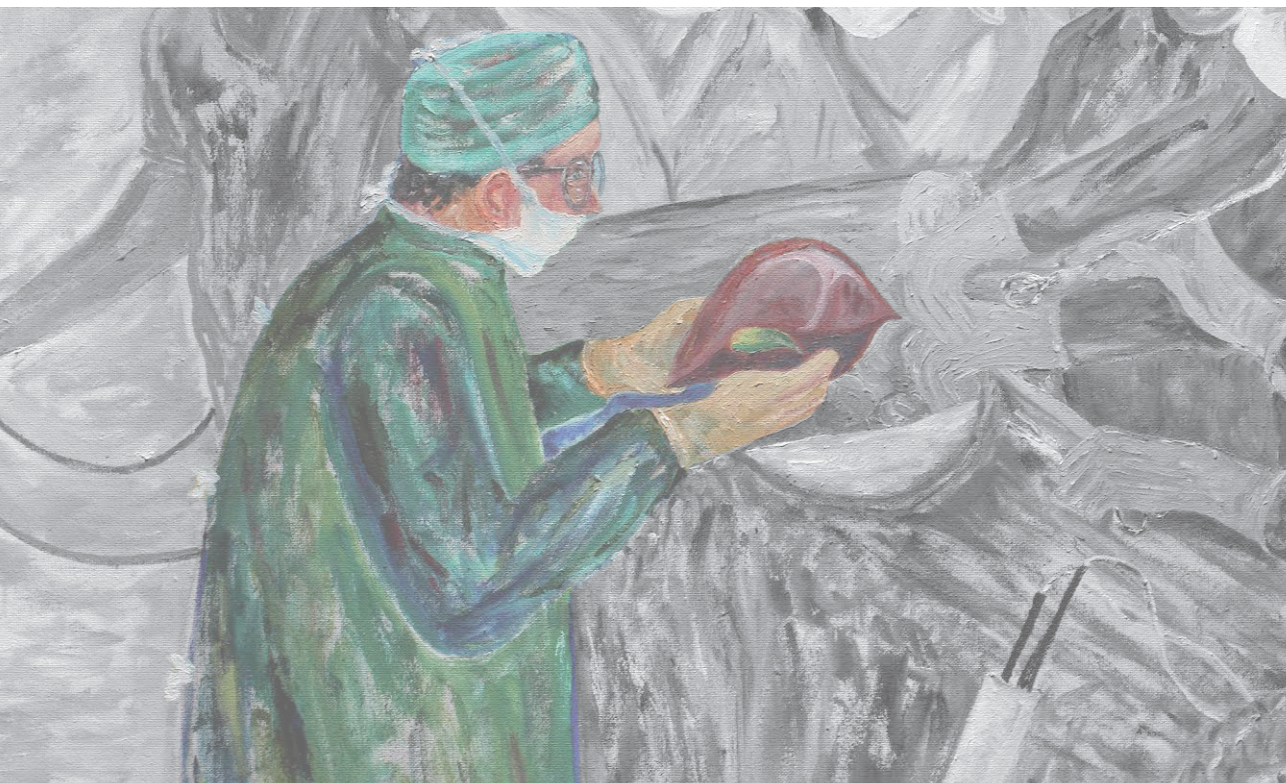
Issue Date: 2018-09-18



Chapter 10

Nederlandse samenvatting

Joris J. Blok



In de huidige tijd van donororgaantekorten en een toenemend aantal patiënten op de transplantatiewachtlIJst is het belangrijk om een correcte inschatting te kunnen maken van de specifieke risico's rondom een transplantatie. Dit geldt in algemene zin voor alle orgaantransplantaties. In dit proefschrift ligt de focus op de levertransplantatie. Door het tekort aan beschikbare donororganen worden soms kwalitatief minder goede levers geaccepteerd voor transplantatie. Het afwegen van de balans tussen het risico en het voordeel van een bepaalde donorlever is essentieel. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op meerdere aspecten die invloed hebben op de uitkomst (patiëntoverleving en transplantaatoverleving) na een levertransplantatie: de wachtlIJststerfte, risicofactoren bij de donor en bij de ontvanger en eventuele effecten in combinatie met het transplantatiecentrum.

Deel I. WachtlIJstmortaliteit en uitkomst na levertransplantatie

In het eerste deel van dit proefschrift (**hoofdstuk 2**) is de evaluatie van de invoering van het 'Model for End-stage Liver Disease' (MELD) voor leverallocatie in drie van de landen in de Eurotransplant regio¹ beschreven. Dit is gedaan door het analyseren van de uitkomsten van patiënten die geregistreerd zijn op de levertransplantatiewachtlIJst in Eurotransplant in het afgelopen decennium. De MELD-score is in 2006 in drie landen binnen Eurotransplant (België, Duitsland en Nederland) ingevoerd als basis voor (gecentraliseerde) leverallocatie. Het initiële doel van de MELD-score was het gebruik van een objectief, eerlijk systeem dat patiënten op de levertransplantatiewachtlIJst rangschikt op basis van de ernst van hun ziekte ('sickest-first' principe). Resultaten uit de Verenigde Staten toonden aan dat het gebruik van de MELD-score ten behoeve van leverallocatie veelbelovend was. Invoering van de MELD-score in 2002 leidde daar tot een verlaging van sterfte op de wachtlIJst (wachtlIJstmortaliteit). De resultaten van het eerste jaar van MELD-allocatie in Eurotransplant in vergelijking met de periode voor de invoering van MELD (pre-MELD-periode), toonden een verlaging van wachtlIJstmortaliteit in de MELD-landen, maar een toename van wachtlIJstmortaliteit in de daaropvolgende jaren. Tegelijkertijd was er een toename van de kans op een levertransplantatie in de onderzochte studieperiode. Lange termijn uitkomsten na transplantatie (transplantaatoverleving) in de MELD-landen waren (significant) slechter bij patiënten die getransplanteerd waren tijdens de MELD-periode in vergelijking met de pre-MELD-periode. Deze combinatie van wachtlIJstuitkomsten met de iets slechtere posttransplantatie uitkomsten kunnen mogelijk worden verklaard door een liberaler acceptatiebeleid van donor en ontvanger in tijden van een tekort aan donororganen. In de landen waar MELD niet is ingevoerd voor gecentraliseerde leverallocatie door Eurotransplant (de non-MELD-landen) nam de wachtlIJstmortaliteit toe in de eerste jaren na invoering van MELD, maar bleef deze daarna stabiel. De kans op een levertransplantatie in de non-MELD-landen nam iets af in de eerste jaren, maar kwam na een paar

1 De gehele Eurotransplant regio bestaat uit de landen België, Luxemburg, Duitsland, Nederland, Oostenrijk, Kroatië, Slovenië en Hongarije.

jaar weer op het oude niveau, zonder een verschil in posttransplantatie uitkomsten. Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat de invoering van MELD initieel leidde tot een kleine afname in wachtlijstmortaliteit in de MELD-landen, maar dat dit effect na een paar jaar verdween. De kans op een transplantatie nam toe in de MELD-periode, vergezeld door een kleine afname in transplantaatoverleving op de lange termijn.

Deel II. Donor-risicofactoren en modellen in levertransplantatie

In het tweede deel van dit proefschrift is het risico van verschillende donorfactoren geëvalueerd. Het identificeren van de risico's van deze verschillende donorfactoren is een essentieel onderdeel voor het inschatten van de uitkomst na een levertransplantatie. In de Eurotransplant regio wordt een donorlever volgens de Eurotransplant Manual (Hoofdstuk 5) als 'marginaal' beschouwd wanneer deze op het moment van registratie voldoet aan één van de volgende criteria: donorleeftijd >65 jaar, verblijf op de intensive care met ventilatie (beademing) >7 dagen, BMI >30, leversteatose >40%, natrium >165mmol/l, ALAT >105U/L, ASAT>90U/L of bilirubine >3mg/dl. Dit systeem differentieert dus alleen tussen een 'marginale' (zogenaamde 'extended donor') en een 'niet-marginale' (ideale) donor op basis van één van eerdergenoemde factoren. Hiermee is het een zwart-wit systeem dat geen juiste indicatie geeft van de betrokken risico's. Daarnaast is het nooit gevalideerd voor gebruik in de dagelijkse praktijk. In 2006 is door Sandy Feng en collega's een donor-risicomodel ontwikkeld, gebaseerd op data van het Amerikaanse 'Organ Procurement and Transplantation Network': de Donor Risk Index (DRI). De DRI is een continue score, waarmee het risico van een donorlever kan worden berekend. Het model bestaat uit zes donorrisicofactoren (donorleeftijd, etniciteit, lengte, doodsoorzaak [traumatisch, cerebrovasculair, anoxie of anders], Donation after Circulatory Death [DCD]², split levertransplantatie³) en twee transplantatierisicofactoren (allocatie [lokaal, regionaal, nationaal] en koude ischemietijd⁴). Voor gebruik in de Eurotransplant regio moest dit model eerst gevalideerd worden voor deze specifieke regio. Deze validatie wordt beschreven in **hoofdstuk 3** en toonde aan dat de DRI gebruikt kan worden als donorrisicomodel binnen Eurotransplant. Een andere toepassing van de DRI is de mogelijkheid om uitkomstdata tussen verschillende landen of transplantatieregio's te kunnen vergelijken, door te corrigeren voor donorkwaliteit (met de DRI). Een opmerkelijke bevinding tijdens het onderzoek naar de validatie van de DRI was het verschil in donorkenmerken tussen de Verenigde Staten en Eurotransplant. Het werd duidelijk dat leverdonoren in Eurotransplant gemiddeld een hogere DRI (hoger risico) hebben dan leverdonoren in de Verenigde Staten. Deze verschillen in donorpopulatie geven aan dat er een duidelijk onderscheid is tussen de beide regio's met betrekking tot de donorkwaliteit. Door deze verschillen zou een risicomodel wat specifiek ontworpen is

2 Dit type donatie houdt in dat de orgaandonatieprocedure wordt gestart, nadat de hartstilstand van de donor is bevestigd.

3 Het splitsen van een donorlever waarbij beide delen getransplanteerd kunnen worden in een ontvanger.

4 De tijd tussen de uitname van het orgaan en de levertransplantatie, wanneer het orgaan gekoeld wordt bewaard.

voor de Eurotransplant leverdonorpopulatie meer geschikt zijn. Zeker wanneer deze gebruikt wordt voor klinische beslissingen rondom het proces van leverallocatie- en transplantatie.

In **hoofdstuk 4** is de ontwikkeling van de Eurotransplant donor risk index (ET-DRI) beschreven. Dit model is gebaseerd op de 'originele' DRI, waarbij de factoren etniciteit en lengte uit het originele model zijn verwijderd. De reden was het gebrek aan beschikbaarheid in de Eurotransplant database (de factor 'etniciteit') en het ontbreken van een significante relatie en klinische relevantie (de factor 'lengte'). Etniciteit van de donor wordt in de Eurotransplant database niet geregistreerd omwille van ethische overwegingen. Daarnaast hebben we in de analyses aangetoond dat er geen correlatie was tussen donorlengte en posttransplantatie uitkomsten. Twee risicofactoren met een significante invloed op uitkomst na levertransplantatie binnen Eurotransplant zijn toegevoegd: de meest recente waarde van serum gamma-glutamyl-transferase (GGT)⁵ en rescue allocatie⁶. Berekening van de concordance index (uitkomstmaat voor de voorspellende waarde van een model) voor voorspelling van transplantaatoverleving door de DRI en ET-DRI toonde een significant hogere waarde voor de ET-DRI. Dit impliceert dat de ET-DRI beter geschikt is voor risico-inschatting van de leverdonorpopulatie binnen Eurotransplant. In dit hoofdstuk concludeerden we dat de ET-DRI gebruikt kan worden om een objectieve inschatting te krijgen van de kwaliteit van een donorlever. Daarmee is de ET-DRI geschikt als hulpmiddel om de beslissing te onderbouwen of een lever geaccepteerd of afgezegd moet worden voor een ontvanger op de wachtlijst. Uiteraard geeft het slechts een inschatting van het risico en zal acceptatie of afwijzing van een donorlever nooit alleen op de ET-DRI moeten worden gebaseerd.

Een van de risicofactoren met een grote invloed op verminderde uitkomst na levertransplantatie is 'Donation after Circulatory Death' (DCD). Deze donor-risicofactor heeft een verhoogd risico voor lagere transplantaatoverleving in een ontvanger (hazard ratio van 1.71) in vergelijking tot een levertransplantatie met een orgaan van een 'Donation after Brain Death' (DBD)⁷ donor. In **hoofdstuk 5** wordt DCD-levertransplantatie in twee Eurotransplant landen (België en Nederland) meer in detail onderzocht. Analyses toonden dat, zelfs na correctie voor de ET-DRI en ontvangerrisicofactoren, de hazard ratio van 1.7 voor DCD persisteerde. Echter, ongecorrigeerde lange termijn uitkomsten (transplantaatoverleving) na 10 jaar waren niet significant verschillend tussen de twee typen donatie. Dit impliceert dat met een optimale selectie van een donor en ontvanger, vergelijkbare uitkomsten met DCD als DBD-levertransplantatie kunnen worden bereikt, zelfs voor de lange termijn follow-up. Deze studie belichtte ook de significante invloed van de eerste warme ischietijd (1^e WIT) op transplantaatoverleving. In Eurotransplant wordt de 1^e WIT gedefinieerd als de periode tussen

5 Een leverenzym dat in het bloed gemeten kan worden.

6 Uitleg beschreven in Hoofdstuk 4.

7 Dit type donatie wordt uitgevoerd, nadat de donor hersendood is verklaard.

afwezigheid van circulatie bij de orgaandonor en de start van spoelen met koude vloeistof (hier wordt een speciale oplossing, ‘perfusie-vloeistof’, voor gebruikt) van de organen van de donor. Des te langer deze periode is, des te hoger het risico dat de transplantatie achteraf faalt, met name wanneer deze tijd boven de 25 minuten uitkomt. Concluderend, dit hoofdstuk toont dat DCD-levertransplantatie een verhoogd risico geeft op falen van het donororgaan in vergelijking tot DBD-levertransplantatie. Er was geen verschil in patiëntoverleving. DCD-levers met een 1^e WIT >25 minuten hebben een verhoogd risico op transplantaatfalen.

Deel III. Gecombineerd donor- en ontvangerrisico en het centrumeffect

Na het aantonen van de belangrijke invloed van donorrisicofactoren op de uitkomst na levertransplantatie, wordt de invloed van ontvangerfactoren onderzocht en beschreven in het derde deel van dit proefschrift. In **hoofdstuk 6** is de combinatie van de ET-DRI met een vereenvoudigd ontvanger risicomodel (de ‘simplified Recipient Risk Index’ [sRRI]) onderzocht, met betrekking tot hun voorspellende waarde voor transplantaatoverleving na levertransplantatie in Eurotransplant. Als eerste stap werd de ET-DRI gevalideerd voor Eurotransplant in een nieuwe dataset. Deze analyse toonde een significante relatie met posttransplantatie transplantaatoverleving. Vervolgens is de sRRI ontworpen, gebaseerd op basis-ontvangerfactoren met een significante invloed op de uitkomst na een levertransplantatie: ontvanger-leeftijd, geslacht, etiologie van leverziekte, meest recente labMELD score en retransplantatie. De ET-DRI en sRRI zijn gebruikt om een donor-recipient model (DRM) te maken, waarin het gewicht van deze modellen bepaald is in een Cox-regressie analyse. Een interessante bevinding is dat de ontvangerfactoren (sRRI) relatief meer invloed hebben op de uitkomst na transplantatie dan de donorfactoren (ET-DRI). Een sub-analyse van donor- en ontvangerrisico's, verdeeld in laag, medium en hoog, liet zien dat transplantaatoverleving met name in de medium-risico ontvangers sterk wordt beïnvloed door de kwaliteit van de donorlever. In hoog-risico ontvangers wordt de uitkomst nauwelijks beïnvloed door donorrisico. Uitkomsten zijn in die groep slechter, maar worden vooral veroorzaakt door het hogere ontvangerrisico. In dit hoofdstuk concludeerden we dat een gecombineerd model van de ET-DRI en sRRI een goede voorspelling geeft van de uitkomst na levertransplantatie binnen Eurotransplant. De DRM kan gebruikt worden bij het vergelijken van uitkomstdata in de literatuur door het corrigeren voor de ziekte/fysieke toestand van de donor en ontvanger. Hiermee is het tevens een eerste stap richting het corrigeren van uitkomsten tussen de levertransplantatiecentra binnen Eurotransplant.

Tegenwoordig bestaan er veel verschillende risicomodellen die verschillende soorten uitkomst voorspellen (overlijden van de patiënt of transplantaatfalen, wel en niet gecorrigeerd voor overlijden) op verschillende momenten in de tijd (korte termijn, bijvoorbeeld 3-maand overleving, of lange termijn, bijvoorbeeld 5-jaars overleving). Hetzelfde is van toepassing op een scala aan gevonden risicofactoren die invloed hebben op uitkomst na levertransplantatie.

Deze verschillen in uitkomstpunten zorgen ervoor dat het lastig is om een goede vergelijking te maken tussen de capaciteiten van deze risicomodellen in het voorspellen van uitkomst.

De vergelijking van de voorspellende capaciteiten van een selectie van risicomodellen (de DRI, ET-DRI, sRRI, DRM en balance of risk (BAR) score) wordt beschreven in **hoofdstuk 7**. Daarnaast is mate van invloed van verschillende ontvanger-risicofactoren op uitkomst na levertransplantatie vergeleken, met als uitkomstmaat patiëntoverleving en transplantaatfalen (wel en niet gecorrigeerd voor overlijden), op meerdere punten in de tijd. De factoren die significant gerelateerd waren aan 3-maanden patiëntoverleving (ontvanger-leeftijd, MELDNa en beademing op de IC), zijn gebruikt om een conceptmodel te ontwerpen. Om het principe van deze methode demonstreren, is dit model vergeleken met de eerdergenoemde, reeds bestaande, risicomodellen op dezelfde uitkomst- en tijdspunten. In dit hoofdstuk concludeerden we dat transplantaatoverleving en lange termijn uitkomsten moeilijker te voorspellen zijn dan patiëntoverleving. Verder hebben we aangetoond dat patiëntoverleving op kortere termijn met name afhangt van ontvanger-risicofactoren en dat transplantaatoverleving op langere termijn met name afhangt van donor-risicofactoren. Uiteindelijk lijkt de DRM het meest geschikte model om patiënt- transplantaatoverleving (gecorrigeerd voor overlijden) te voorspellen, terwijl de DRI en ET-DRI het meest geschikt lijken om transplantaatoverleving (niet gecorrigeerd voor overlijden) te voorspellen. Wij denken dat studies en rapportages waarin uitkomsten worden getoond, altijd duidelijk het doel en de maten van uitkomst moeten definiëren en daarvoor het meest relevante voorspellende model moeten kiezen.

Naast donor- en ontvanger-risicofactoren, spelen factoren gerelateerd aan het transplantatiecentrum ook een significante rol bij transplantaatoverleving na levertransplantatie. In **hoofdstuk 8** wordt een praktische toepassing van de DRM (een combinatiemodel van de ET-DRI en sRRI) getoond. Het effect van centrum-gerelateerde risicofactoren binnen Eurotransplant is onderzocht en de DRM is hierbij gebruikt om te corrigeren voor case-mix. Case-mix correctie houdt in dat als een transplantatiecentrum per toeval meer marginale donoren en/of ontvangers heeft dan de andere centra, deze correctie zorgt voor een eerlijke weging van de invloed die dit heeft op de uitkomst. Met het gebruik van een specifieke analyse worden de verschillen in transplantaatoverleving (gecorrigeerd voor overlijden) tussen de levertransplantatiecentra binnen Eurotransplant in beeld gebracht in funnel plots⁸. Zelfs na correctie voor case-mix en de kans dat willekeurige factoren de uitkomst beïnvloeden, bleven er centra met een significant hoger of lager risico op transplantaatfalen dan gemiddeld. Het lijkt erop dat het optimum (laagste risico) van het aantal transplantaties per jaar schommelt tussen de 50 tot 60 per jaar. Het risico op mindere uitkomsten neemt iets toe, wanneer dit aantal stijgt

8 Een grafiek waarin, in dit geval, uitgebeeld wordt of levertransplantatiecentra beter of slechter presteren het gemiddelde.

naar de 100 transplantaties per jaar en neemt daarboven weer iets af. Dit getal is gebaseerd op het historisch volume (gemiddelde aantal transplantaties in de vijf voorgaande jaren) per centrum, wat significant gerelateerd is aan uitkomst na levertransplantatie. Deze objectieve maat, welke direct beschikbaar is in de Eurotransplant database, was het meest bruikbaar als surrogaat voor de ervaring van een transplantatiecentrum. Aan de andere kant denken we wel dat het centrumeffect niet alleen bestaat uit het historisch volume, maar uit het hele proces van het opwerken van een patiënt voor de operatie tot aan het vervolgen van deze patiënt na de transplantatie. In dit hoofdstuk concludeerden we dat funnel plots geschikt zijn voor het weergeven van benchmarking⁹ analyses van levertransplantaties. Door het corrigeren van transplantatieresultaten met de DRM als maat voor case-mix, kunnen de funnel plots gebruikt worden om uitkomsten tussen centra op een correcte manier met elkaar te vergelijken en weer te geven.

Conclusie

In dit proefschrift is de invloed van risicofactoren van leverdonor en -ontvanger en de ontwikkeling van risicomodellen ten behoeve van levertransplantatie onderzocht. Deze risicomodellen kunnen gebruikt worden voor meerdere doeleinden, waaronder risico-inschatting, het voorspellen van uitkomsten en met de in dit proefschrift uitgewerkte modellen wordt het mogelijk om op een objectieve manier uitkomsten van verschillende centra met elkaar te vergelijken. Dit kan diezelfde centra inzicht geven in de verleende kwaliteit van zorg en zal zodoende ten goede komen aan de patiënten op de wachtlijst en getransplanteerde patiënten. Als zodanig zijn er verschillende stappen gezet in de richting van evidence-based¹⁰ leverallocatie en een juiste selectie van donorlevers. Dit is belangrijk in tijden van orgaantekorten en het huidige leverallocatiesysteem wat gebaseerd is op ernst van leverziekte (de MELD-score). Verdere verfijning van deze modellen is noodzakelijk om de koppeling van donor aan ontvanger nog verder te verbeteren en een objectief, transparant en zo goed mogelijk passend leverallocatiesysteem te kunnen ontwerpen. De beschreven inspanningen om wachtlijst- en transplantatie-uitkomsten te verbeteren, zijn zowel bedoeld voor de individuele transplantatiekandidaat op de levertransplantatiewachtlijst, alsmede de gehele transplantatiegemeenschap.

9 Manier van analyseren waarbij betere of slechtere uitkomsten worden vergeleken met de middenmoot.

10 Gebaseerd op wetenschappelijk bewijs.

