



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de waarnemend
minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

2023053814

Datum 26 januari 2024
Betreft Standpunt Normotherme regionale perfusie van abdominale organen voor orgaantransplantatie

Onze referentie
2023053814

Geachte mevrouw Helder,

Hierbij zenden wij u het standpunt 'Normotherme regionale perfusie (NRP) van abdominale organen voor orgaantransplantatie'

Standpunt

Het Zorginstituut concludeert dat NRP bij donatie na circulatoire dood (DCD)-levertransplantatie als een effectieve preservatietechniek beschouwd kan worden in vergelijking met static cold storage (SCS). NRP voldoet daarmee bij de desbetreffende indicatie aan de stand van de wetenschap en praktijk en behoort tot de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet.

Achtergrond

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft sinds 2018 projectsubsidie verleend voor de implementatie en evaluatie van NRP van abdominale organen in de donor bij DCD-orgaantransplantatie. Deze subsidie liep tot 1 mei 2023. Uw ministerie heeft aan het Zorginstituut gevraagd of de effectiviteit van NRP bij orgaantransplantatie in voldoende mate is aangetoond en hierdoor kan instromen in het te verzekeren basispakket van de zorgverzekering.

Het Zorginstituut heeft in 2021 een standpunt ingenomen en uw ministerie geadviseerd dat ex situ machineperfusie van levertransplantaties, kan instromen in het basispakket vanaf 2022¹. Voor DCD-levertransplantaties is ex situ machine perfusie (hypotherme geoxygeneerde machine perfusie ((D)HOPE) eventueel gecombineerd met normotherme machine perfusie (NMP) daarmee de standaard preservatietechniek in Nederland geworden.

NRP en (D)HOPE (eventueel in combinatie met NRP) zijn min of meer tegelijkertijd geïmplementeerd en geëvalueerd met projectsubsidie van VWS. Beide technieken werden in onderzoeken met de projectsubsidie vergeleken met preservatie met SCS. Er is door de onderzoekers, in overleg met uw ministerie, geen vergelijkend onderzoek tussen beide technieken verricht.

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/04/26/advies-machineperfusie-bij-long--en-levertransplantatie>

Wij concluderen dat voor het beantwoorden van de pakketvraag de effectiviteit van NRP ten opzichte van SCS voldoende is aangetoond bij DCD-levertransplantatie en dat de interventie bij de betreffende indicatie voldoet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Doelmatigheidsonderzoek

Om inzicht te verkrijgen in de best passende zorg bij DCD-levertransplantatie vindt het Zorginstituut het wel belangrijk dat er gerandomiseerd onderzoek wordt opgezet waarin de (kosten)effectiviteit van NRP met (D)HOPE en eventueel met een combinatie van beide technieken wordt vergeleken bij DCD-levertransplantatie. Na overleg met het Zorginstituut heeft uw ministerie projectsubsidie vrijgemaakt voor dit onderzoek. De behandelaren van de uitvoerende centra (ErasmusMC, LUMC en UMCG) zijn verheugd dat ze de mogelijkheid krijgen om vervolgonderzoek uit te voeren. Er is een verzoek ingediend tot agendering binnen het programma Zorgevaluatie & Gepast Gebruik.

Aansluitend hebben we uw ministerie inmiddels geadviseerd om middelen (personeel en machines) efficiënt en doelmatig in te zetten en met de Nederlandse Zorgautoriteit, zorgverzekeraars en de uitvoerende centra tot de meest doelmatige bekostiging van deze zorg te komen.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert om NRP van abdominale organen in de donor bij DCD-levertransplantatie te laten instromen in het basispakket van de zorgverzekering.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Advies Pakket en Kwaliteit

Datum
26 januari 2024

Onze referentie
2023053814



Standpunt Normotherme regionale perfusie van abdominale organen voor transplantatie

Inleiding

Bij onduidelijkheid over de effectiviteit van een interventie-indicatiecombinatie of een vraag om verduidelijking hiervan start het Zorginstituut gewoonlijk met een screening. Dit houdt in dat de vraag wordt verhelderd, de literatuur en richtlijnen worden gescreend en de grootte van het indicatiegebied wordt nagegaan. Daarnaast wordt een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Op basis van deze screening wordt de kans ingeschat dat de interventie niet volgens de wetgeving (stand wetenschap en praktijk dan wel plegen te bieden-criterium) instroomt in het basispakket.

Na een deliberatief proces waarin verschillende bevindingen worden afgewogen, is geconcludeerd dat de conclusie over de stand van de wetenschap en praktijk na een marginale toetsing standhoudt. Het Zorginstituut volstaat daarom voor de beoordeling van deze interventie-indicatiecombinatie met een marginale toetsing waar dit standpunt uit volgt.

Aanleiding

Het ministerie van VWS heeft sinds 2018 projectsubsidie verleend voor implementatie en evaluatie van normotherme regionale perfusie (NRP) van abdominale organen in de donor voor orgaantransplantatie. Deze subsidie loopt tot 1 mei 2023. VWS heeft aan het Zorginstituut advies gevraagd of de effectiviteit van NRP bij orgaantransplantatie in voldoende mate is aangetoond en hierdoor kan instromen in het verzekerde basispakket. Om te bepalen of er bij bovengenoemde interventie een formele duiding noodzakelijk is vindt er een screening plaats, waarbij het risico zal worden ingeschat dat bovengenoemde interventie al dan niet volgens de wetgeving (stand van wetenschap en praktijk) instroomt in het basispakket. Daarnaast wordt er een inschatting gemaakt van het totale kostenbeslag van de interventie. Naar aanleiding van de uitkomsten van deze screening heeft het Zorginstituut besloten dat een marginale toetsing volstaat.

Achtergrond levertransplantatie

In Nederland staan gemiddeld z'n 50 tot 100 mensen op de actieve wachtlijst voor een donorlever (verkregen vanuit een overleden donor)¹. De wachtlijst werkt aan de hand van het Model for End-stage Liver Disease (MELD) puntensysteem welke scoort van 6 tot 40 punten. Hoe hoger de patiënt scoort, hoe groter de kans is dat de patiënt binnen 3 maanden zal overlijden en hoe hoger hij op de wachtlijst staat. In 2020 hebben er in Nederland 186 levertransplantaties plaatsgevonden zonder NRP. Dit was uiteraard afhankelijk van het aanbod². De vraag is echter groter dan het aanbod gezien de actieve wachtlijst. Daarom wordt er gekeken welke mogelijkheden er zijn om de pool van leverdonoren te vergroten.

Tot 2004 werden in Nederland voornamelijk levers getransplanteerd na donatie na hersendood (DBD). Om het aantal beschikbare donorlevers te vergroten werden vanaf 2004 ook levers getransplanteerd na donatie na circulatoire dood (DCD)³. De resultaten van DCD-levertransplantatie waren aanvankelijk goed, maar in de loop van de tijd bleek dat de resultaten van DCD-levertransplantaties minder goed zijn dan van DBD-levertransplantaties⁴.

In Nederland vindt alleen levertransplantatie plaats na gecontroleerde DCD (cDCD of DCD type III), waarbij hartdood optreedt na het staken van levensverlengende behandelingen bij de donor die medisch niet meer zinvol zijn. Ongecontroleerde DCD (uDCD) procedures na een

¹ [Hoe werkt de wachtlijst voor een levertransplantatie? | Nederlandse Transplantatie Stichting](#)

² [Onze cijfers- Erasmus MC Transplantatie Instituut](#)

³ Monbaliu D, von Meijenfheldt F, Talbot D (2012). Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J. Hepatol*; 56 (2): 474-485.

⁴ Porte RJ on behalf of the three liver transplant centers in the Netherlands (2020). Scientific evidence of machine perfusion of donor livers for transplantation.

plotselinge en onverwachte hartdood van de donor (bijv. na een reanimatie) worden niet in Nederland uitgevoerd. Door de circulatiestop bij DCD voor uitname treedt zuurstoftekort op met als gevolg schade aan de donororganen (warme ischemie). Dit gebeurt niet bij DBD, omdat er bij DBD nog circulatie is tot aan de uitname. Door ischemie-reperfusie schade is er een verhoogd risico op vroege disfunctie van de donorlever (early allograft dysfunction, EAD, primary non-function, PNF), waarbij het transplantaat vertraagd of niet op gang komt. Dit gaat gepaard met een verhoogd risico op sterfte⁵. Daarnaast hebben DCD-levertransplantaties een verhoogd risico op complicaties door schade aan de galwegen, post-transplantatie cholangiopathie (PTC)⁶. Een veel voorkomende complicatie is het optreden van non-anastomotische galwegstricturen (NAS, 10-30% bij DCD-levertransplantaties, 3-5 x hoger dan bij DBD). Galwegcomplicaties zijn moeilijk te behandelen en kunnen leiden tot transplantaatfalen (bij 30%). Hierdoor is de overleving van de DCD-levertransplantaties 10-15% lager dan na DBD-levertransplantatie. Vanwege het hogere risico op complicaties worden minder donorlevers na DCD getransplanteerd dan na DBD (34% vs. 88%)⁷.

Machineperfusie van donorlevers

De standaard preservatie van donorlevers was tot 2022 statische koude preservatie (static cold storage=SCS), waarbij de donorlevers na uitname worden verpakt op smeltend ijs in een polystyreen doos. Om de preservatie van levertransplantaties te verbeteren zijn nieuwe preservatietechnieken ontwikkeld, waarbij donorlevers op een perfusiemachine worden aangesloten. Dat kan buiten het lichaam van de donor (ex situ) na uitname van de donorlever of in het lichaam van de donor (in situ) voor de uitname gebeuren.

Ex situ machineperfusie

Ex situ machineperfusie vindt plaats na een periode van SCS gedurende het transport.

Er zijn twee vormen:

- hypotherme (koude) machineperfusie (HMP, hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) of dual hypothermic oxygenated machine perfusion (D-HOPE)). Bij (D)HOPE wordt gedurende minimaal 2 uur perfusie verricht met een hypotherme geoxygeneerde vloeistof. (D)HOPE wordt vooral toegepast om ischemie-reperfusie schade te verminderen. Hierdoor kunnen de uitkomsten van levertransplantaties verbeteren.
- normotherme machineperfusie (NMP). Bij NMP wordt voor transplantatie in de ontvanger (aan einde van ischemietijd) de donorlever met normotherm geoxygeneerd bloed geperfundeed. NMP wordt vooral toegepast om de kwaliteit en functie van de donorlever te testen bij marginale of afgekeurde donorlevers. Hierdoor kunnen donorlevers die eerder zouden zijn afgewezen toch geschikt blijken te zijn voor transplantatie. NMP wordt dan gecombineerd met (D-)HOPE, waardoor uitkomsten kunnen verbeteren en meer donorlevers beschikbaar komen voor transplantatie.⁸

In 2017 heeft VWS een projectsubsidie verleend voor de implementatie en evaluatie van ex situ machineperfusie bij levertransplantatie. Het Zorginstituut heeft in 2021 een screening uitgevoerd en aan het ministerie van VWS geadviseerd dat ex situ machineperfusie van levertransplantaties, kan instromen in het basispakket vanaf 2022. Voor DCD-levertransplantaties is (D)HOPE daarmee de standaard preservatietechniek in Nederland geworden. (D)HOPE wordt gecombineerd met NMP bij afgekeurde of marginale DCD-donorlevers.

⁵ De Jonge J, Huurman VAL (2022). Wetenschappelijke onderbouwing normotherme regionale perfusie (NRP) voor abdominale organen ten behoeve van orgaantransplantatie.

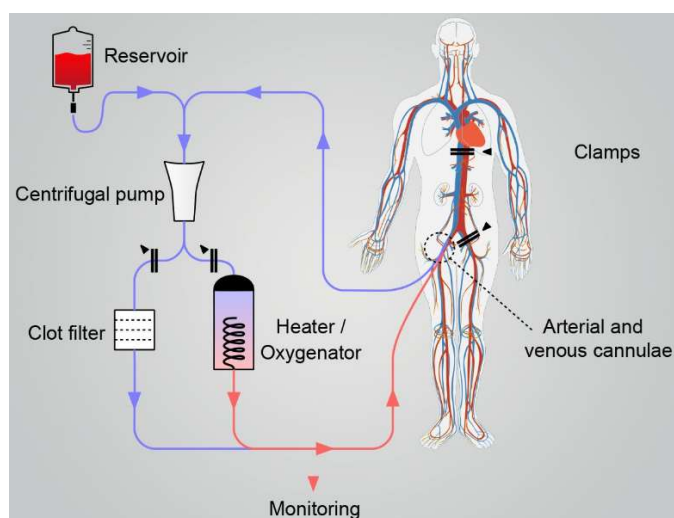
⁶ De Vries Y, von Meijenfeldt F, Porte R (2018). Post-transplant cholangiopathy: classification, pathogenesis and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*; 1864(4): 1507-1515.

⁷ NTS. Cijferoversicht 2019; 2020. Via: https://www.transplantatiestichting.nl/files/202006/NTS_cijferbijlage_jaarverslag_2019.pdf.

⁸ Porte RJ on behalf of the three liver transplant centers in the Netherlands (2020). Scientific evidence of machine perfusion of donor livers for transplantation

In situ machineperfusie

Bij in situ machineperfusie ook wel abdominale NRP (aNRP) genoemd, worden de buikorganen (lever, alvleesklier (pancreas) en nieren) in de donor zo snel mogelijk (na 5 minuten stand-off periode) na de hartstilstand van de donor gedurende 2 uur met normotherm geoxygeneerd bloed geperfundeed. Hiervoor worden canules geplaatst in de vena cava en aorta van de donor en klemmen geplaatst om de circulatie tot de buikholte te beperken.



Figuur 1. Abdominale normotherme regionale perfusie⁹

Het doel van NRP is om de warme ischamietijd tijdens de DCD-procedure te beperken en ischemie-reperfusieschade te verminderen door herstel van de circulatie, waardoor de uitkomsten van levertransplantaties kunnen verbeteren. Daarnaast kan de functie van de buikorganen gedurende de perfusie worden beoordeeld middels o.a. bloedonderzoek. Hierdoor kunnen meer donorleveren beschikbaar komen voor transplantatie en wordt de donorpool vergroot (zie eerder bij NMP).

In situ machineperfusie (NRP) heeft meerdere voordelen boven ex situ machineperfusie (HMP i.c.m. NMP) bij DCD. NRP verkort de warme ischamietijd en herstelt de circulatie kort na ontstaan van ischemie i.t.t. ex situ machineperfusie. Daarnaast kan de chirurg de uitname tijdens de DCD-procedure met NRP onder minder tijdsdruk verrichten met minder risico op complicaties. Verder is de procedure van NRP korter (2 uur vs. 6 uur) en kunnen middels NRP meerdere organen (lever, nieren en pancreas) tegelijk geperfundeed worden, terwijl bij de huidige DCD-procedure meerdere pompsystemen moeten worden ingezet.

In oktober 2018 is de eerste NRP-levertransplantatie in Nederland in het Erasmus MC met succes uitgevoerd binnen een projectsubsidie van het ministerie van VWS. Naast het Erasmus MC voert ook het LUMC deze procedure uit.

NRP wordt al langer en standaard ingezet bij DCD-transplantaties in meerdere Europese landen (Spanje, Italië, Noorwegen en Frankrijk). In Italië is de verplichte stand-off periode 20 minuten i.p.v. 5 minuten en wordt daarom NRP met HOPE gecombineerd.

Richtlijnen en standpunten

Er is geen Nederlandse richtlijn over NRP bij (c) DCD-levertransplantaties en er zijn 3 internationale consensus standpunten en richtlijnen gevonden. Een overzicht van de aanbevelingen wordt gegeven in bijlage 1. Zowel het consensus standpunt van de European

⁹ De Jonge J, Huurman VAL (2022). Wetenschappelijke onderbouwing normotherme regionale perfusie (NRP) voor abdominale organen ten behoeve van orgaantransplantatie.

Society of Transplantation (ESOT) als van de Spanish Liver Transplantation Society adviseert NRP als eerste keus preservatie bij cDCD-levertransplantatie. De ESOT adviseert verder registratie van de aspecten van NRP en strikte follow-up van de levertransplantaties na NRP. Ook adviseert de ESOT om studies op te zetten waarin de uitkomsten van NRP met andere preservatietechnieken worden vergeleken. De International Liver Transplantation Society geeft ook in een consensus-richtlijn aanbevelingen over de toepassing van NRP bij DCD-levertransplantaties.

Screening literatuur

DCD-levertransplantaties

De vraagstelling van het literatuuronderzoek is of NRP bij DCD-levertransplantatie effectief is in vergelijking met SCS (standaard preservatietechniek tot 2022) of met HOPE of DHOPE, eventueel in combinatie met NMP (standaard preservatietechniek vanaf 2022) bij DCD-levertransplantatie. Er zijn twee indicaties voor NRP te onderscheiden, namelijk afgekeurde of marginale DCD-donorlevers, zoals met de projectsubsidie in Nederland is uitgevoerd, en reguliere of standaard DCD-levertransplantaties. De literatuur is gescreend aan de hand van de aangedragen wetenschappelijke onderbouwing van de transplantatiechirurgen¹⁰ en 4 recente systematische reviews (Ramirez 2021¹¹, van de Leemkolk 2021¹², de Beule 2021¹³ en Schurink 2020¹⁴). Studies met uDCD procedures, met kortere of langere stand-off periodes dan 5 min, overlappende cohorten en minder dan 5 DCD-levertransplantaties na NRP zijn niet meegenomen.

NRP bij afgekeurde/marginale DCD-donorlevers

Er zijn geen studies die uitkomsten van NRP hebben vergeleken met (D)HOPE-COR-NMP bij afgewezen DCD-levertransplantaties. Er is één observationele studie over NRP bij afgekeurde DCD-donorlevers gepubliceerd. Dit betreft de publicatie van Schurink et al.¹⁵ over de Nederlandse resultaten (ErasmusMC, LUMC) tot en met 31-3-2021. In deze studie zijn de uitkomsten van DCD-levertransplantaties (N=20) na NRP bij reeds afgekeurde donorlevers vergeleken met standaard DCD- (N=49) en DBD-levertransplantaties (N=81). Van de afgekeurde donorlevers is 62% (28/45) middels NRP behandeld, hiervan werd 71% (20/28) daadwerkelijk getransplanteerd. In het NRP-cohort kreeg 25% DHOPE, in het standaard DCD-cohort betrof dit 39%¹⁶. De uitkomstmaten EAD (25% vs. 45%), 1-jrs graftsurvival (90% vs. 82%), 1-jrs patiëntsurvival (90% vs. 86%) en de incidentie van ischemische cholangiopathie (IC) op 12 maanden (11% vs. 18%) spreken in het voordeel van het NRP-cohort, echter zijn niet statistisch significant. De toepassing van DHOPE in beide cohorten kan de resultaten gunstig hebben beïnvloed.

NRP bij reguliere/standaard DCD-donorlevers

Vergelijkende studies NRP vs. SCS

In een recente systematische review (Ramirez 2021) werden de uitkomsten EAD en PNF bij NRP vergeleken met standaard preservatie met SCS bij DCD-levertransplantaties. Een meta-

¹⁰ De Jonge J, Huurman VAL (2022). Wetenschappelijke onderbouwing normotherme regionale perfusie (NRP) voor abdominale organen ten behoeve van orgaantransplantatie.

¹¹ Ramirez P, Vazquez D, Rodriguez G, et al (2021). Kidney transplants in controlled donation following circulatory death, or Maastricht type III donors, with abdominal normothermic regional perfusion, optimizing functional outcomes. *Transplant Direct*;7(8):e725.

¹² Van de Leemkolk FEM, Schurink IJ, Dekkers OM, et al (2020). Abdominal normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: a systematic review and critical appraisal. *Transplantation*;104(9):1776-91.

¹³ De Beule J, Vandendriessche K, Pengel LHM, et al (2021). A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int*;34(11):2046-60

¹⁴ Schurink IJ, van de Leemkolk FEM, Constantino Fondevila C, et al (2021). Donor eligibility criteria and liver graft acceptance criteria during normothermic regional perfusion: a systemic review. *Liver Transplantation*: 28: 1563-1575.

¹⁵ Schurink, IJ, de Goeij FHC, Habets LJM, et al (2022). Salvage of declined extended-criteria DCD livers using in situ normothermic regional perfusion. *Annals of Surgery* 276(4):p e223-e230.

¹⁶ De vergelijking t.o.v. het DBD-cohort is in deze screening niet meegenomen.

analyse van 2 vergelijkende observationele studies (N= 588 NRP vs. 431 SCS; Hessheimer 2021¹⁷, Watson 2019¹⁸) liet na uitsluiten van 2 studies met overlappende populaties (Hessheimer 2018¹⁹, Munoz 2020²⁰) een verlaagd risico zien op EAD (OR: 0,51 (95%BI: 0,36 tot 0,72)). Het gepoolde risico op PNF o.b.v. 3 vergelijkende observationele studies (N= 595 NRP vs. 457 SCS; Hessheimer 2021, Watson 2019 en Ding 2020²¹) was ook verlaagd (OR: 0,42 (95%BI: 0,21 tot 0,84)). Hierbij moet wel opgemerkt worden dat in de Chinese studie (Ding 2020) geen stand-off periode werd gehanteerd. In beide cohorten traden echter geen events op, waardoor deze studie geen weging heeft gekregen bij het berekenen van de OR.

Naast de 2 studies uit de systematische review is er nog 1 observationele studie (N=Gaurav 2022²²),²³ waarin de uitkomsten van DCD-levertransplantaties werden vergeleken na NRP (N=69), SCS (N=97) en NMP (N= 67). Ook in deze studie trad minder EAD en PNF op in het NRP-cohort vs. het SCS-cohort (respectievelijk 14% vs. 21% en 0% vs. 5%, p onbekend).²⁴

In alle studies trad minder ischemische cholangiopathie op in het NRP-cohort vergeleken met het SCS-cohort (Hessheimer 2021: OR 0,12 (95% BI:0,04 tot 0,30); Watson 2019: 0% vs. 27% (p<0,0001), Gaurav 2022: 6% vs. 25%). In 2 studies (Hessheimer 2021, Gaurav 2022) was de 1-jrs graftsurvival lager na NRP dan na SCS (gecorrigeerde HR transplantaatverlies respectievelijk 0,44 (95% BI: 0,31 tot 0,60) en 0,4 (95% BI: 0,2-0,8) en in één studie (Watson 2019) was deze vergelijkbaar. De 1-jrs (patiënt)survival was in één studie (Hessheimer 2021) beter in het NRP-cohort (gecorrigeerde HR mortaliteit: HR: 0,52 (95% BI: 0,36 tot 0,75) en in de andere 2 studies vergelijkbaar (Watson 2019, Gaurav 2022).

Indirecte vergelijking vs. benchmark

Om de resultaten van cohorten met NRP bij DCD-levertransplantaties (indirect) te kunnen vergelijken met de standaard DCD-levertransplantaties met SCS zijn de uitkomsten van 1012 laag-risico²⁵ DCD procedures van 17 centra (Europa, VS) beschreven in een benchmarkstudie (Schlegel, 2021)²⁶. In bijlage 2 staan de uitkomsten van NRP-cohorten uit 10 observationele studies afgezet tegen die van de benchmarkstudie. De NRP-cohorten variëren sterk in patiëntaantallen (range: 8-545) en bestaan uit heterogene populaties met gedeeltelijk marginale DCD-leverdonoren. De NRP-cohorten laten overall betere uitkomsten zien dan de DCD-benchmark populatie. Het merendeel van de cohorten had een lager of vergelijkbaar percentage PNF (range: 0%-2,9%) t.o.v. de benchmarkpopulatie (<2,5%), behalve in 2 oudere relatief kleine studies (Oniscu 2014²⁷; Rojas-Pena 2014²⁸; range: 9%-14%). Het percentage NAS was lager (range: 0-6%) dan in de DCD-benchmarkpopulatie (<16,8%). De

¹⁷ Hessheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, et al (2021). Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*;22(4):1169-81.

¹⁸ Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al (2019). In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*;19(6):1745-1758.

¹⁹ Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al (2018). Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*;70(4):658-65.

²⁰ Munoz DC, Perez BS, Martinez MP, et al (2020). Does normothermic regional perfusion improve the results of donation after circulatory death liver transplantation? *Transplant Proc*;52(5):1477-80.

²¹ Ding GY, Zhao Y, Wu W, et al. In situ normothermic regional perfusion for liver donation from China category III (organ donation after brain death followed by circulatory death): a single-center cohort study. *Exp Clin Transplant*. Feb2020;18(1):83-88.

²² Gaurav R, Butler AJ, Kosmoliaptis V, et al (2022). Liver Transplantation Outcomes From Controlled Circulatory Death Donors: SCS vs in situ NRP vs ex situ NMP. *Ann Surg*;275(6):1156-64.

²³ Populatie van Gaurav 2022 overlapt mogelijk met Watson 2019.

²⁴ De vergelijking t.o.v. NMP is voor de screening niet meegenomen.

²⁵ Laag risico op transplantaatfalen.

²⁶ Schlegel A, van Reeve M, Croome K, et al (2021). A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*.;76(2):371-82.

²⁷ Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al (2014). In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant*;14(12):2846-54

²⁸ Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, et al (2014). Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation*;98:328-34

1-jrs graftsurvival en 1-jrs (patiënt)survival waren in de meeste studies hoger dan in de benchmarkpopulatie (respectievelijk, range: 90%-100% vs. >85,6%; range: 92%-100% vs. 90,4%) met uitzondering van de 2 eerdergenoemde studies.

In de studies werd, voor zover gerapporteerd, meer dan de helft van de potentiële DCD (58%-90%) met NRP behandeld. Na NRP werd de donorlever in de meeste studies meer dan de helft getransplanteerd (range: 52%-81%) met uitzondering van de studie van Oniscu (35%).

Vergelijkende studies NRP vs. HOPE

Er is één observationele studie die uitkomsten van NRP bij DCD-levertransplantaties (N=132) in Frankrijk heeft vergeleken met HOPE bij DCD-levertransplantaties (N=93) in Zwitserland (Muller, 2020²⁹). De donorkenmerken waren niet vergelijkbaar, waarbij het NRP-cohort een lager risico had op transplantaatfalen bij een lagere donorleeftijd (50 jr vs. 61 jr, $P < 0.001$) en kortere (functionele) warme ischamietijd (22 vs. 31 min, $P < 0.001$). In het NRP-cohort trad minder EAD op (20% vs. 68% ($P < 0.001$)). De incidentie van PNF en NAS waren niet verschillend in het NRP- en HOPE-cohort (PNF: 2,3% vs. 4,3%, $p=0.39$; NAS: 4,5% vs. 8,6%, $p=0.22$), evenals de 1-jrs graft- en 1-jrs (patiënt)survival (respectievelijk 93% vs. 86%, $p=0,12$ en 95% vs. 93%, $p=0,48$). Bij subgroepanalyse na propensity score matching van risicofactoren op transplantaatverlies (beide cohorten: N=32) bleven het percentage PNF, NAS en graftsurvival vergelijkbaar (EAD en 1-jrs patiëntsurvival niet gerapporteerd).

DCD-niertransplantaties

Bij alle DCD- en DBD-niertransplantaties in Nederland vindt preservatie plaats met ex situ hypotherme machineperfusie (HMP). HMP is al langer de gouden standaard preservatietechniek. De onderzoeksvraag is of NRP bij DCD-niertransplantatie effectief is in vergelijking met HMP. Uit screening van de literatuur blijkt er geen studies zijn gepubliceerd die dit onderzocht hebben.

DCD-pancreastransplantaties

De standaard preservatie bij DCD-pancreastransplantatie is SCS in Nederland. De eisen voor acceptatie voor transplantatie van de pancreas zijn strenger dan bij de andere organen. Bij DCD is donorleeftijdsgrens (<50 jaar) lager dan bij DBD. De onderzoeksvraag is of NRP bij DCD-pancreastransplantatie effectief is in vergelijking met SCS. Bij screening van de literatuur is een vergelijkende studie gepubliceerd die NRP bij DCD-pancreastransplantatie (N=13) heeft vergeleken met standaardpreservatie bij DCD- (N=59) en DBD-pancreastransplantatie (N=139) (Richards 2021³⁰). De donorleeftijd in het NRP cohort was lager dan in het SCS-DCD-cohort (28 jr vs. 32 jr, p onbekend).³¹ In het NRP cohort waren de uitkomsten vergelijkbaar met het SCS-DCD cohort: percentage PNF (8% vs. 0%, $p=0,18$), DGF (0% vs. 5%, $p=1,0$), 1-jrs graft survival en patiëntsurvival.

Evaluatie in Nederland

Het doel van de verkregen projectsubsidie vanuit VWS in 2018 was om te beoordelen of met NRP het aantal donorlevers dat geschikt is voor transplantatie vergroot kan worden. De NRP-procedures binnen het project zijn daarom bij lever-donoren toegepast die door alle drie de levertransplantatiecentra in Nederland als ongeschikt waren aangemerkt. Onderstaande aantallen en uitkomsten zijn nog niet gepubliceerd en uitgebreid t.o.v. de eerder beschreven publicatie (Schurink et al.³²) met data t/m 31-3-2021.

²⁹ Muller X, Mohkam K, Mueller M, et al (2020). Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death: first international comparative study. *Ann Surg*;272(5):751-8.

³⁰ Richards JA, Roberts JL, Fedotovs A, et al (2021). Outcomes for circulatory death and brainstem death pancreas transplantation with or without use of normothermic regional perfusion. *Br J Surg*;108(12):1406-8.

³¹ De vergelijking t.o.v. het DBD-cohort is in deze screening niet meegenomen.

³² Schurink, IJ, de Goeij FHC, Habets LJM, et al (2022). Salvage of declined extended-criteria DCD livers using in situ normothermic regional perfusion. *Annals of Surgery* 276(4):p e223-e230.

Levertransplantaties

Aantal

Tijdens de projectsubsidie hebben zich 74 potentiële DCD-donoren voor een NRP-procedure aangediend, waarvan er 30% (22/74) niet binnen de gestelde tijd overleed en 1,5% (1/74) overleed voordat het (zelfstandig) uitnameteam (ZUT) arriveerde. Uiteindelijk kon er bij 69% van de donoren (51/74) NRP verricht worden. Na beoordeling zijn hiervan 67% (34/51) ook daadwerkelijk getransplanteerd. De levers werden grotendeels in het Erasmus MC (82%) getransplanteerd, daarnaast ook in het LUMC (15%) en het UMCG (3%). Gedurende de looptijd van het project zijn er landelijk 6% meer levertransplantaties door NRP uitgevoerd.

Uitkomsten

In de wetenschappelijke onderbouwing van de transplantatiechirurgen zijn de geactualiseerde resultaten van het Nederlandse NRP-cohort beschreven. In geen van de transplantaties trad primaire dysfunctie als complicatie op, wel was er bij 6% van de ontvangers (2/34) sprake van galwegstricturen. Hiervan kreeg 3% vanwege deze complicatie een re-transplantatie (2.9%).

Niertransplantaties

In Nederland waren alle nieren geaccepteerd voor transplantatie van de DCD-donoren waarvan de levers waren afgekeurd, Dus toepassing van NRP heeft niet geresulteerd in meer niertransplantatie. De uitkomsten van bij DCD-niertransplantatie (nierfunctie na 1 jr en transplantaatoverleving) waren niet verschillend tussen NRP met HMP vs. HMP.

Pancreastransplantaties

Pancreastransplantaties na DCD zijn in Nederland niet verricht na NRP, omdat de donorleeftijd ouder dan 50 jaar was.

Kosten

De kosten bestaan uit vaste kosten (orgaanperfusionisten en apparatuur) en variabele kosten (disposables per procedure, vervoerskosten). De totale vaste kosten bedragen naar schatting 60.000 euro indien NRP (alleen) wordt ingezet bij afgekeurde donoren en zullen lager zijn bij toepassing bij alle DCD-donorlevers.

NRP zou doelmatig kunnen zijn als ex situ machineperfusie van de verschillende donororganen na NRP niet zinvol blijkt te zijn.

Registratie

De uitkomsten van alle lever, nier en pancreastransplantaties worden geregistreerd in de Nederlandse Orgaan Transplantatie Registratie, die wordt beheerd door de Nederlandse Transplantatie Stichting. Voor de DCD-donorlevers die met ex situ machineperfusie behandeld worden, is een database opgezet.

Bespreking

Hoewel er een tekort is aan donoren voor levertransplantatie, werd twee derde van de potentiële DCD-donorlevers geweigerd vanwege een verhoogd risico op complicaties (PNF, NAS en transplantaatfalen). Om de donorpool te vergroten en uitkomsten van DCD-levertransplantatie te verbeteren zijn nieuwe preservatietechnieken door middel van ex situ of in situ machineperfusie ontwikkeld. Beide technieken zijn met een projectsubsidie van VWS geïmplementeerd en geëvalueerd in vergelijking met SCS.

Ex situ (D)HOPE (eventueel i.c.m. NMP) is sinds 2017 in studieverband in Nederland verricht en wordt inmiddels na aflopen van de subsidie sinds 1 januari 2022 standaard i.p.v. SCS bij alle (afgekeurde en standaard) DCD-levertransplantaties toegepast. Daarnaast is in situ NRP in de donor vanaf 2018 tot 1 mei 2023 met de subsidie bij afgewezen DCD-levers in onderzoeksverband uitgevoerd. In situ heeft mogelijk voordelen t.o.v. ex situ machineperfusie vanwege een kortere warme ischemietijd en direct herstel na het optreden van ischemie, minder tijdsdruk tijdens de opname en machineperfusie van meerdere organen.

Uit één observationele studie uit Nederland blijkt dat NRP het aantal DCD-leverdonoren kan vergroten. De afgekeurde donorlevers die na NRP getransplanteerd werden, hadden vergelijkbare uitkomsten met de standaard DCD-leverdonortransplantaties wat betreft het optreden van EAD en ischemische cholangiopathie en 1-jrs graft en patientsurvival. Beperking van deze studie is dat in beide cohorten een deel van de levers werd behandeld met DHOPE.

Op basis van de beschikbare observationele studies die NRP met SCS vergeleken hebben bij standaard DCD-levertransplantaties lijkt er minder EAD, PNF en NAS na NRP op te treden. Daarbij is de 1-jrs graft en patientsurvival vergelijkbaar of beter na NRP. Deze resultaten worden ondersteund uit de indirecte vergelijking van de uitkomsten van de NRP-cohorten uit niet-vergelijkende en vergelijkende observationele studies met de benchmark DCD-levertransplantaties. SCS is echter niet meer de standaard preservatietechniek bij standaard DCD-levertransplantaties.

Een observationele studie die NRP met HOPE heeft vergeleken bij standaard DCD-levertransplantatie laat na propensity score matching vergelijkbare resultaten zien voor PNF, NAS en 1-jaars graft survival. Er zijn geen gegevens over de doelmatigheid van NRP vergeleken met HOPE.

Samenvattend lijkt NRP een effectieve techniek die in vergelijking met SCS de donorpool kan vergroten met goede uitkomsten van DCD-levertransplantaties. NRP heeft theoretisch voordelen t.o.v. HOPE, maar er is geen meerwaarde aangetoond van NRP ten opzichte van (D)HOPE (evt. i.c.m. NMP) wat betreft de effectiviteit of doelmatigheid. Verder is niet duidelijk voor welke indicaties NRP toegepast zou worden en of HMP aanvullend na NRP bij de donorlevers en -nieren zinvol is.

NRP en (D)HOPE (eventueel i.c.m. NRP) zijn min of meer tegelijkertijd geïmplementeerd en geëvalueerd met projectsubsidie van VWS. Beide technieken werden in onderzoeken met de projectsubsidie vergeleken met preservatie middels SCS. De onderzoekers hebben in overleg met VWS geen vergelijkend onderzoek tussen beide technieken verricht.

We concluderen dat NRP bij DCD-levertransplantatie als een effectieve preservatietechniek beschouwd kan worden in vergelijking met SCS. NRP voldoet daarmee aan de stand van de wetenschap en praktijk bij deze indicatie.

Het is wel belangrijk dat er gerandomiseerd onderzoek wordt opgezet waarin de (kosten)effectiviteit van NRP met (D)HOPE en eventueel met een combinatie van beide technieken wordt vergeleken bij DCD-levertransplantatie.

Advies aan VWS

Geen duiding door Zorginstituut Nederland aangezien het risico klein is dat deze zorg onterecht zal instromen in het basispakket.

We adviseren toelating tot basispakket met toezegging van behandelaren dat zij gerandomiseerd onderzoek opzetten waarin NRP en ex situ machineperfusie worden vergeleken bij DCD-levertransplantaties wat betreft effectiviteit en doelmatigheid. We vragen om dit onderzoek te financieren met een projectsubsidie van VWS.

Middelen (personeel en machines) moeten efficiënt en doelmatig worden ingezet. We bevelen aan dat NZa, zorgverzekeraars en VWS samen met de behandelaren tot de meest doelmatige bekostiging van deze zorg komen.

Bijlage 1

Organisatie	Beschrijving	Standpunt/aanbeveling
European Society for Organ Transplantation (ESOT) ³³	Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: Report from the European Society for Organ Transplantation's Transplant Learning Journey.	<ul style="list-style-type: none"> We recommend the use of A-NRP in controlled DCD (cDCD) procedures, in preference to in situ cooling and rapid procurement (ISP) and static cold storage, when ethical, technical and logistical requirements are met (1B). We recommend the use of TA-NRP be further explored and developed with strict follow-up of all transplanted organs (2D). We recommend further research on the necessity of ex situ organ perfusion following NRP (not graded). We recommend comparison of donor conversion rates and organ utilization rates after NRP with those of ISP in DCD and DBD, in well-designed studies (not graded). We recommend (inter)national registries to include standardized reporting of NRP aspects (not graded). We recommend future studies report on outcomes of all organs from NRP donors and include an ISP (matched) comparator group, when possible (not graded).
Spanish Liver Transplantation Society ³⁴	Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society	<ul style="list-style-type: none"> Postmortem NRP should be the recovery method of choice for cDCD liver grafts, as long as appropriate resources and expertise are available and ethical and legal frameworks for its use are established (level of evidence B, grade I recommendation). When postmortem NRP is applied, cDCD livers with functional warm ischemia > 30 min may be considered for transplantation as long as serial measurements of hepatic transaminases during NRP remain low (<4x upper limit of normal (ULN)) and stable (B, Iib). Cannulation to establish NRP should be performed prior to withdrawal of ventilator support, as long as it is ethically and legally permissible to do so (B, I). Postmortem NRP should be run for at least 1 h and a maximum of 4h (B-C, IIa). Transplantation of cDCD livers recovered with NRP should be considered in any recipients (B, I).
International Liver Transplantation Society ³⁵	Regulations and Procurement Surgery in DCD Liver Transplantation: Expert Consensus Guidance From the International Liver Transplantation Society.	<p>Processes for DCD liver procurement: normothermic regional perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> In DCD, antemortem and postmortem NRP cannulation are associated with good outcomes. The timing of and approach to cannulation should adapt to local rules and legislation (Level of evidence B, grade of recommendation I). Abdominal NRP appears to be safe and does not lead to organ loss (B, I). Livers from DCD donors functional warm ischemia >30 minutes subsequently recovered with postmortem NRP may be considered for transplantation, as long as evolution of relevant parameters during NRP is adequate. (C, IIa).

³³ Jochmans I, Hessheimer AJ, Neyrinck AP, et al (2021). Consensus statement on normothermic regional perfusion in donation after circulatory death: Report from the European Society for Organ Transplantation's Transplant Learning Journey. *Transpl Int.* 34(11):2019-2030.

³⁴ Hessheimer AJ, Gastaca M, Miñambres E, et al (2020). in representation of the SETH Working Group on DCD. Donation after circulatory death liver transplantation: consensus statements from the Spanish Liver Transplantation Society. *Transpl Int.* 2020 Aug;33(8):902-916.

³⁵ Hessheimer AJ, Polak W, Antoine C, et al (2021). Regulations and Procurement Surgery in DCD Liver Transplantation: Expert Consensus Guidance From the International Liver Transplantation Society. *Transplantation.* 2021 May 1;105(5):945-951.

		<ul style="list-style-type: none">• Postmortem NRP should be run for at least 1 hour and at most 4 hours (B-C, I).• Liver enzymes are a useful component to liver assessment. The transaminase trend during NRP, which should ideally be stable, is more important in assessing liver viability than absolute values (B-C, I).
--	--	---

Bijlage 2

Studie: land, periode, auteur, jaar	Vergelijking	Aantal NRP-LTX	*NRP na donoraanbod (%) #LTX na NRP (%) ^LTX na donoraanbod (%)	PNF (%)	NAS (%)	1-jrs graft-survival (%)	1-jrs (patiënt)-survival (%)	1-jrs reLTX (%)
Internationale benchmark standaard DCD, Schlegel, 2021. ³⁶		1012	n.v.t.	<2,5	<16,8	>85,6	>90,4	<6,9
<i>Niet-vergelijkende studies</i>								
Frankrijk (Lyon), 2015-2020, Muller 2021. ³⁷ Deels overlap met Antoine 2020,	Niet	58	^59 (58/99)	1,7	?	93	93	?
Frankrijk (nationaal), 2015-2018, Antoine 2020. ³⁸	Niet	123	*68 (152/225) #81 (123/152) ^55 (123/225)	2,4	0,8	90	94	γ ³⁹
Noorwegen (Oslo), 2015-2017, Hagness 2019. ⁴⁰	Niet	8	?	0	0	100 ²¹	100 ⁴¹	0
UK (3 centra), ?, Oniscu 2014. ⁴²	Niet	11	*58 (21/36) #52 (11/21) ^31 (11/36)	9	0	γ ⁴³	γ ⁴⁴	9
VS (Michigan), 2000-2013, Rojas-Pena 2014. ⁴⁵	Niet	13	*74 (37/50) #35 (13/37) ^26 (13/50)	14	γ ⁴⁶	86	?	?
<i>Vergelijkende studies</i>								
UK (Cambridge), 2013-2020, Gaurav 2022. ⁴⁷ Deels overlap met Watson 2019.	NRP-DCD vs. SCS-DCD vs. NMP-DCD	69	#69 (83/120)	0	6	93	94	?
UK (2 centra), 2011-2017, Watson 2019. ⁴⁸	NRP-DCD vs. SCS-DCD	43	#61 (43/70)	0	0	98	98	?
Spanje (alle 22 centra), 2012-2019, Hessheimer	NRP-DCD vs. SCS-DCD	545	?	2,9	1,1	90	92	?

³⁶ Schlegel A, van Reeve M, Croome K, et al (2021). A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*;76(2):371-82.

³⁷ Muller X, Rossignol G, Damotte S, et al (2021). Graft utilization after normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory death—a single-center perspective from France. *Transpl Int*. 2021;34(9):1656-66.

³⁸ Antoine C, Jasseron C, Dondero F, et al (2020). Liver Transplantation From Controlled Donors After Circulatory Death Using Normothermic Regional Perfusion: An Initial French Experience. *Liver Transpl* ;26(11):1516-21.

³⁹ 4,1% (5/123) retransplantatie in eerste jaar bij mediane FUP van 12 maanden.

⁴⁰ Hagness M, Foss S, Sorensen DW, et al (2019). Liver Transplant After Normothermic Regional Perfusion From Controlled Donors After Circulatory Death: The Norwegian Experience. *Transplant Proc* ;51(2):475-8

⁴¹ Bij 7/8 FUP 12 maanden, waarvan 7/7 geen transplantaatverlies en in leven.

⁴² Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al (2014). In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transplant*;14(12):2846-54.

⁴³ 22% (2/9) transplantaatverlies door PNF en recidief hepatitis C bij mediane FUP van 10 maanden.

⁴⁴ 22% (2/9) overleden bij mediane FUP van 10 maanden.

⁴⁵ Rojas-Peña A, Sall LE, Gravel MT, et al (2014). Donation after circulatory determination of death: the University of Michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation*;98: 328–34.

⁴⁶ Biliaire stricturen 14% onbekend of het om NAS ging.

⁴⁷ Gaurav R, Butler AJ, Kosmoliaptis V, et al (2022). Liver Transplantation Outcomes From Controlled Circulatory Death Donors: SCS vs in situ NRP vs ex situ NMP. *Ann Surg*;275(6):1156-64.

⁴⁸ Watson CJ, Hunt F, Messer S, et al (2019). In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*;19(6):1745-1758.

2021. ⁴⁹								
Frankrijk (6 centra)/Zwitserland (Zurich), 2015-2019, Muller 2019. ⁵⁰ Deels overlap met Muller 2021	NRP-DCD vs. HOPE-DCD	132	*90 (226/251) #70 (159/226) ^63 (159/251)	2,3	4,5	93	95	?
Spanje (Malaga), 2016-2021, Rodriguez 2021. ⁵¹ Deels overlap met Hessheimer 2021.	NRP-DCD vs. DBD	39	?	0	0	94	95 ⁵²	0

⁴⁹ Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, et al (2018). Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. J Hepatol;70(4):658-65.

⁵⁰ Muller X, Mohkam K, Mueller M, Schlegel A, et al (2020). Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death: first international comparative study. Ann Surg;272(5):751-8

⁵¹ Rodriguez RP, Perez BS, Daga JAP, et al (2021). Outcome of liver transplants using donors after cardiac death with normothermic regional perfusion. Transplant Proc; 54(1):37-40.

⁵² Postoperatieve mortaliteit 5%.