

Over het conserveren van donatieorganen en het selecteren van ontvangers

Het betere bewaren

Arjen Rienks
journalist

Nederland heeft een hoog aandeel non-heart-beating nierdonoren. Hun organen zijn relatief kwetsbaar. Dat maakt een goede selectie nodig. Er loopt veel onderzoek naar bewaarmethoden en reparatie van orgaanschade om de kwaliteit van donororganen te verhogen.

Non-heart-beating donatie is in Nederland in het begin van de jaren tachtig ingevoerd door professor Kootstra in Maastricht. In het destijds nieuwe Limburgse academisch ziekenhuis werd gekozen voor transplantatie als speerpunt en is non-heart-beating nierdonatie opgestart. Met veel tijd en inspanning lukte het een donatieprogramma op te zetten dat door alle ziekenhuizen in de regio wordt gedragen. Non-heart-beating donatie is hier nu onderdeel van de normale medische praktijk. Ernst van Heurn, transplantatiechirurg in het academisch ziekenhuis Maastricht, beschrijft de voortrekkersrol van de Maastrichtse afdeling Chirurgie. Het Maastricht-protocol voor non-heart-beating donatie (NHBD) en de vier Maastricht-categorieën van NHB-donoren zijn internationaal erkend (zie kader). Rond de 40 procent van de postmortale donoren in Nederland is nu non-heart-beating donor, meer dan waar ook (zie figuur). Ging het aanvankelijk om nierdonoren, tegenwoordig transplanteren artsen daarnaast kleine aantallen NHBD-levers en longen.

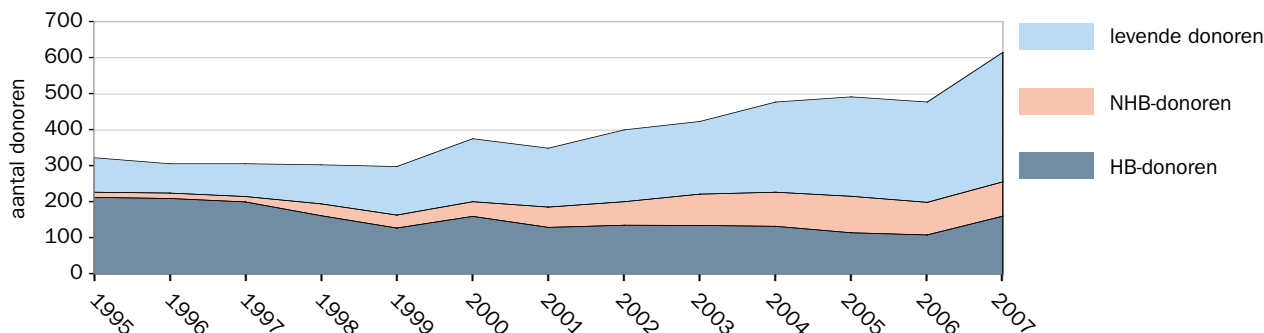
Van Heurn: 'Limburg loopt voorop; van de geëffectueerde orgaandonoren is 65 procent NHB-donor. Het is hier uitgegroeid tot een specialisme.' De Limburgse donoren zijn vaker dan elders in Nederland 'ongecontroleerd', geen IC-patiënten maar donoren die binnenkomen bij de Eerste Hulp. Overigens, een groot deel van de donoren op de IC is overleden door hersendood ('heart-beating' donoren, HBD). De termen zijn ietwat verwarrend. Absolute voorwaarde voor het uitnemen van organen is de regel dat de donor overleden is. Wat zijn meetbare criteria voor een ingetreden dood? De vraag werd relevant toen orgaantransplantatie zich in de jaren zestig begon te ontwikkelen en de techniek van kunstmatige beademing sterk vooruitging. Artsen keken naar hartstilstand en begonnen te beseffen dat er eveneens hersendood bestaat. Een comité van de universiteit van Harvard stelde in 1968 criteria op om hersendood vast te stellen. Voorheen was hartsdood, gekoppeld aan locale protocollen, de basis voor orgaandonatie. Inmiddels is dat hersendood, waarvoor de criteria per land zijn vastgelegd en gestandaard-

NHB-donoren

categorie	donor	afdeling	wijze	landen
I	overleden bij aankomst	Eerste Hulp	ongecontroleerd	ESP
II	falende reanimatie	Eerste Hulp, IC	ongecontroleerd	ESP, UK, NL
III	hartstilstand	IC	gecontroleerd	NL (80%), UK (25%)
IV	hartstilstand na vaststelling hersendood	IC	(on)gecontroleerd	zeldzaam (algemeen in Japan)

Maastricht-categorieën van NHB-donoren (NHBD-workshop in Maastricht 1994). ESP = Spanje, UK = Groot-Brittannië, NL = Nederland.

Orgaandonoren



Aantallen geëffectueerde orgaandonoren in Nederland.

Bron: NTS Jaarverslag 1995-2007 en 'Nieuwe wegen naar orgaandonatie', Gezondheidsraad 2003.

Opwarming van het donororgaan leidt tot warme ischemie

diseerde werkwijzen bestaan. Transplantatie ontgroei de het experimentele stadium. De toepassing van hersendoodcriteria dreigde echter een deel van de mogelijke orgaandonoren uit te sluiten: mensen bij wie een hartstilstand plaatsvindt voordat hersendood intreedt. Bij de stijgende behoefte aan donororganen besloot men onder meer in Maastricht 'hartdood'

weer terug te brengen in het systeem.

Hersendood en hartdood: er zijn meer wegen om het intreden van de dood te bepalen. Elke orgaandonor is overleden en heeft uiteindelijk geen hartslag

en hersenfunctie meer. In de NHBD-procedure zit een periode van vijf minuten *no-touch* na een hartstilstand die de hersendood garandeert. In de VS zijn de termen wat duidelijker: donatie na hartdood en donatie na hersendood.

Ischemie

Hersendood veroorzaakt processen in het lichaam, die de organen beschadigen. NHBD-organen ondergaan die processen minder, maar zijn doorgaans langer slecht doorbloed geweest voor de transplantatie. Rutger Ploeg, hoogleraar transplantatiechirurgie in Groningen: 'Dat heet warme-ischemietijd, periodes waarin weinig of geen bloed door de nieren stroomt bij een hoge temperatuur. Bij het uitnemen is dat het geval; daarna gaat het orgaan op ijs zodat het afkoelt tot vier graden. Voor de transplantatie warmt het orgaan weer op, wat opnieuw warme ischemie geeft. En eigenlijk loopt de doorbloeding voorafgaand aan de hartstilstand ook al terug.'

De stofwisseling houdt aan zolang de temperatuur hoog is en zonder zuurstof levert dat schade op aan de cellen. Transplantatie van een beschadigd orgaan geeft een hoger risico dat het niet (goed) werkt. NHBD-nieren komen grofweg tweemaal zo vaak als HBD-nieren niet meer op gang (tot 18%), driemaal zo vaak gaan ze pas na enkele dagen tot weken werken (tot zelfs 90% in historische reeksen). Opmerkelijk is dat de NHBD-nier niet vaker dan een HBD-nier na transplantatie wordt afgestoten en op lange termijn even goed functioneert. Van Heurn: 'We zien dat een HBD-nier die slecht op gang komt vaak een kortere overleving heeft. Bij een NHBD-nier die slecht op gang komt, is dat veel minder het geval. Vermoedelijk verschillen de oorzaken van het laat op gang komen: bij NHBD-nieren geeft de ischemie deels omkeerbare schade, terwijl bij de HBD-nier de oorzaak vaak in de nier zelf zit.'

Dat wil niet zeggen dat het langzame starten van NHBD-nieren onschuldig is. Het is zaak de schade te beperken en niet te transplanteren na een te lang zuurstoftekort. Er ligt een afweging tussen acceptatie van niet-optimale organen en de grote behoefte aan donororganen bij een tekort. Door te strenge selectie gaan organen verloren; te zwakke selectie leidt tot een hoge uitval na transplantatie en ellende voor de patiënt. Uiteindelijk transplanteren Europese artsen 5 procent van de uitgenomen donornieren niet - een situatie die onlangs nog ophef veroorzaakte - maar het is lastig te vermijden. Ploeg: 'Scherpe selectie op "goede" donoren geeft betere uitkomsten. In Nederland is 80 procent van de NHB-donoren van de Maastricht-categorie III. Maar bijvoorbeeld

donororganen na onsuccesvolle reanimatie ondervinden meer warme ischemie, wat leidt tot een groter risico op slecht op gang komen en mogelijk een minder goede overleving van het transplantaat. Je moet de ischemietijd goed inschatten en precies weten hoeveel je accepteert.' Van Heurn: 'Daarnaast is het belangrijk de ontvanger te selecteren aan de hand van kenmerken van de donor. Bijvoorbeeld een nier van een donor met hoge bloeddruk kun je beter niet geven aan een ontvanger met lage bloeddruk door een hartprobleem. We hebben inmiddels veel kennis en ervaring opgebouwd zodat we de beschikbare organen naar de meest geschikte ontvangers kunnen transplanteren.'

Verkeersslachtoffers

NHBD-organen zijn kwetsbaar, dus een goede methode van bewaren buiten het lichaam is essentieel. Er loopt veel onderzoek naar. De huidige standaard waarbij het orgaan in een speciale bewaarvloeistof op ijs gaat, *cold storage*, is mogelijk minder effectief dan machinepreservatie. Het orgaan gaat in een apparaat dat bewaarvloeistof rondpompt via de bloedvaten wat alle restanten bloed verwijdert en de vloeistof beter in contact brengt met de weefsels. Veertig jaar geleden was het de heersende me-

thode, tegenwoordig passen centra het weinig toe met uitzondering van Maastricht. Van Heurn: 'Alle NHBD-nieren gaan in machinepreservatie. Wij gaan ervan uit dat dat beter is. Het kost wat meer, maar het redt organen.' Cyril Moers, promovendus bij Ploeg, doet onderzoek naar preservatie. 'De kenmerken van de donoren zijn door de jaren heen veranderd. In de beginperiode van transplantatie leek machinepreservatie beter. Later kwamen er betere bewaarvloeistoffen en schakelde men over op bewaren zonder machine. In die tijd waren donoren vaker jonge verkeersslachtoffers en voldeed *cold storage* goed, nu hebben we veel NHBD-organen en gemiddeld oudere donoren in minder goede conditie. Dat maakt betere bewaarmethoden nodig.'

Machinepreservatie was echter niet getest in een gerandomiseerde trial. Een eerdere meta-analyse laat zien dat het risico op het laat op gang komen van een donornier met 20 procent daalt bij machinepreservatie (HBD en NHBD samen). Daarom is de afgelopen jaren de Machine Preservation Trial uitgevoerd in Nederland, België en het Duitse Noordrijn-Westfalen. De onderzoekers vergeleken *cold storage* met machinepreservatie bij een lage temperatuur bij 672 niertransplantaties met 336 donoren (NHBD

Transplantatiechirurg Ernst van Heurn (azM): 'Een HBD-nier die slecht op gang komt, heeft vaak een kortere overleving. Bij een NHBD-nier die slecht op gang komt, is dat veel minder het geval.'

beeld: De Beeldredactie, Annemiek Mommers



Rutger Ploeg, hoogleraar transplantatiegeneeskunde in Groningen: 'Het is erg jammer dat de minister de essentie van het Masterplan Orgaan-donatie heeft afgewezen. Ik vrees dat de alternatieven van het ministerie weinig effect hebben.'

beeld: UMCG



Machinepreservatie kost meer tijd, maar het redt organen

en HBD), waarbij per donor gerandomiseerd de ene nier op ijs en de andere in de machine ging. Rutger Ploeg, onderzoeksleider in Nederland, is enthousiast over de resultaten. 'We tonen voor het eerst in een gerandomiseerde trial aan dat machinepreservatie beter uitpakt: het reduceert het vertraagd op gang komen van een donornier en lijkt het percentage dat nooit op gang komt te halveren. Het is eveneens gunstig voor de overleving van het transplantaat in het eerste halfjaar. We zoeken nu uit of dat effect speciaal opgaat voor kwetsbare organen zoals NHBD-nieren en organen van oudere donoren. Daarvoor is de trial uitgebreid met zo'n honderd donoren. Daarnaast onderzoeken we of machinepreservatie kosteneffectief is.'

Ploeg ziet veel voordelen. 'Stel dat je door machinepreservatie 10 procent extra NHBD-nieren kunt transplanteren, dan levert dat enorm veel op voor patiënten: minder dialyse, eerder transplanteren, een betere kwaliteit van leven. Bovendien is transplantatie over het algemeen kosteneffectief.'

Temperatuur

Warme ischemie beschadigt het orgaan, een lage temperatuur is echter ook niet ideaal.

De kou beschermt doordat het de stofwisseling remt, de processen gaan niettemin op een laag pitje door bij een tekort aan voeding en zuurstof. Een belangrijke oorzaak van schade is het opzwellen van cellen doordat de cel de instroom van zouten en water niet meer keert. De verwachting is dat een hogere bewaartemperatuur die koudschade tegengaat. In Amsterdam is een nieuwe bewaarfloeistof ontwikkeld die op dat idee is gebaseerd.

Thomas van Gulik, hoogleraar chirurgie aan het AMC: 'Onze vloeistof, Polysol, bevat naast de gebruikelijke bestanddelen voedingsstoffen in de vorm van aminozuren en vitaminen. We hebben in het AMC ook een bewaarmachine ontwikkeld waarin je zuurstof kunt meegeven. Het systeem is geschikt voor hogere temperaturen dan vier graden, want dan vraagt de stofwisseling om meer zuurstof en voeding. Een hogere temperatuur, wat lager dan de lichaamstemperatuur, is een logische vervolgstap. Goede ondersteuning van de stofwisseling is te verwachten met machinepreservatie rond de 28 graden met een vloeistof als Polysol en zuurstof. Bovendien kun je met machinepreservatie het orgaan tijdens het bewaren testen en de kwaliteit monitoren. Ik denk dat we uiteindelijk op een model uitkomen waarin relatief goede nieren in *cold storage* gaan en je voor NHBD-nieren geavanceerde methoden toepast.'

Het Nederlandse donatiesysteem voldoet niet



Een link naar de relevante webpagina van het azM en MC-artikelen over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op www.medischcontact.nl

Moers: 'Vroeger dacht men dat er weinig is te doen aan schade door warme ischemie en dat je een orgaan zo snel mogelijk moest koelen.


Maar een hogere temperatuur na uitname geeft ook een periode waarin je medicijnen kunt toedienen tegen de schade. Daarna kun je koude of warme machinepreservatie uitvoeren. Bij het

bewaren zal het gaan draaien om meting van de orgaanfuncties en interventies met medicatie, of in de toekomst misschien groeifactoren of celtherapie, om schade te voorkomen of zelfs te repareren.'

Betere wet

Betere bewaarmethoden en nieuwe vormen van behandeling van donororganen kunnen het aantal transplantaties optimaliseren, binnen de mogelijkheden (of beperkingen) van het Nederlandse donatiesysteem. Over dat laatste is men het eens: dat voldoet niet. Ernst van Heurn: 'Nederland heeft weinig postmortale donoren,

meer mensen zouden "ja" moeten zeggen tegen donatie. Vorig jaar steeg het aantal plotseling, we vermoeden als tijdelijk effect van de Donorshow van BNN. Daaraan zie je hoe belangrijk de invloed van de media is. Negatieve beeldvorming leidt ook direct tot negatieve effecten.' Dit jaar loopt het aantal donoren inderdaad fors terug.

Een verandering van het systeem zou kunnen helpen, maar recentelijk stemde minister Klink niet in met het voorstel van de Coördinatiegroep Orgaandonatie. Ploeg: 'Het is erg jammer dat de minister na maanden werk de essentie van het Masterplan Orgaandonatie heeft afgewezen. Ik vrees dat de alternatieven van het ministerie weinig effect zullen hebben. Meer verantwoordelijkheid op het droevige moment van overlijden legt juist bij de familie een te zware taak neer. Daarom had de groep deze optie al in een van haar eerste vergaderingen verworpen. Wat Nederland nodig heeft, is een betere wet die orgaandonatie niet beperkt, maar juist stimuleert.' 

praktijkperikel

Tig keer mis

De 80-jarige mevrouw A kampt met gewrichtsreuma maar is desondanks een blijmoedige vrouw. Zij onderging een aantal gewrichtsvervangende operaties. Haar man is drie jaar geleden overleden. Een aantal mensen is erg op haar gesteld en staat altijd voor haar klaar. Tijdens een van haar bezoeken aan de polikliniek Reumatologie vertelt ze mij het volgende verhaal.

Enige tijd geleden had zij pijn onder haar rechtersvoet, waardoor ze ook slecht begon te lopen. Haar huisarts verwees haar naar de orthopedische chirurg in ziekenhuis X. De orthopedische chirurg vertelde haar dat hij niets voor haar kon doen. Mevrouw A had de indruk dat hij haar niet serieus nam.

Daarop maakte mevrouw A een afspraak bij de orthopedische chirurg, die haar eerder opereerde, in ziekenhuis Y. Een kennis was bereid haar naar deze afspraak te brengen. De chirurg constateerde dat de prothesen goed zaten en dat operaties

aan de ellebogen mogelijk waren. Aan haar voetklacht kon hij helaas niets doen. Wel adviseerde hij nog om eens bij de orthopedisch schoenmaker na te vragen of hij haar schoeisel kon aanpassen.

Teleurgesteld keerde de patiënte huiswaarts, waar ze al snel weer de derde actie ondernam: een bezoek aan de schoenmaker in Z. Deze constateerde dat er niets aan haar schoenen mankeerde. Hij kon niets doen. Misschien was het een goed idee als de pedicure er eens naar zou kijken? Zo gesuggereerd, zo gedaan, want mevrouw wilde graag mobiel blijven. De pedicure in haar woonplaats ontdekte een lijdzaam. Nadat die was verwijderd, was mevrouw A van haar klacht af.

Na zo'n verhaal schaam ik me voor de geleverde medische zorg en heb ik des te meer respect voor mijn strijdbare patiënte.