

B. van Hoek, H.J. Verkade, R.J. Porte

In 1963 verrichtte Thomas Starzl in Denver de eerste levertransplantatie bij de mens. In 1966 werden in Nederland de eerste twee (auxiliaire, zie par. 22.3.6) levertransplantaties verricht in Leiden en Arnhem, in 1968 startte Cambridge. Helaas resulteerden de eerste levertransplantaties niet in langetermijnoverleving als gevolg van niet-optimale operatietechniek, matige immuunsuppressie en onbekendheid met complicaties. Na een pauze hervatte Starzl eind jaren zeventig de levertransplantaties, nu met meer succes, en Sir Roy Calne in Cambridge volgde snel. In 1979 startte het levertransplantatieprogramma in Groningen, in 1986 gevolgd door Rotterdam en in 1992 door Leiden. In België zijn er levertransplantatiecentra in Leuven, Brussel (UCL en Erasme), Gent en Luik. De resultaten worden nog steeds beter. In dit hoofdstuk worden eerst de algemene aspecten van levertransplantatie behandeld. Daarna wordt levertransplantatie bij kinderen besproken.

22.1 Indicaties

Er zijn vijf groepen indicaties voor levertransplantatie (figuur 22.1):

- eindstadium chronische leverziekte;
- levertumoren;
- acuut leverfalen;
- metabole stoornissen in de lever;
- retransplantatie na eerdere levertransplantatie.

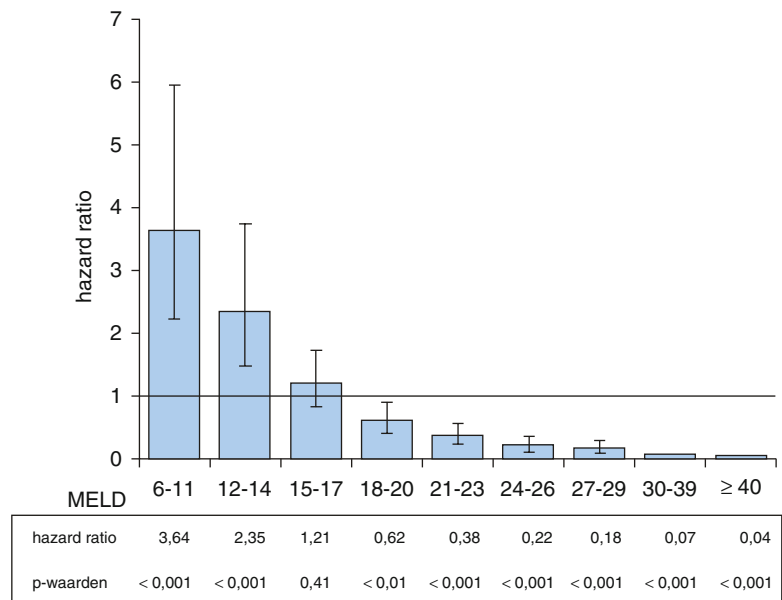
22.1.1 Eindstadium chronische leverziekte

Eindstadium chronische leverziekte betreft met name levercirrose, maar ook bijvoorbeeld het Budd-Chiari-syndroom, in een eindstadium. Dat wil zeggen dat er sprake is van leverfalen (zie hoofdstuk 7). De complicaties die hierbij optreden zijn vastgelegd in prognostische scores. De bekendste is de Child-Pugh-classificatie (tabel 22.1). Bij een Child-Pugh klasse C, of B met progressie is er veelal een indicatie voor levertransplantatie.^[1]

Tegenwoordig wordt de Mayo End-stage Liver

Disease-score (MELD-score) veel gebruikt. Deze correleert invers met de driemaandsoverleving bij cirrose, ook bij hogere scores – waar de Child-Pugh-score geen onderscheidend vermogen meer heeft.^[2] Bij een MELD-score tussen 15 en 17 is de kortetermijnoverleving bij cirrose zonder en met levertransplantatie gelijk (figuur 22.1). Bij ontvangst van een lever met een hoge donor-risico-index^[3] is er op korte termijn alleen nadeel en pas later voordeel van de levertransplantatie.^[4] Meestal vindt levertransplantatie dus pas plaats bij een MELD-score van meer dan 15.^[5]

De MELD-score is opgebouwd uit het totaal bilirubinegehalte, de INR en het creatininegehalte (te berekenen op www.mdcalc.com en www.eurotransplant.nl). Sommige ziekten zijn wel



Figuur 22.1

MELD-score en overlevingsvoordeel van levertransplantatie. De hazard ratio op de y-as geeft het relatieve risico op overlijden weer bij levertransplantatie ten opzichte van geen levertransplantatie per categorie MELD-scores. Bij een MELD-score van meer dan 17 is er een significant overlevingsvoordeel bij levertransplantatie.

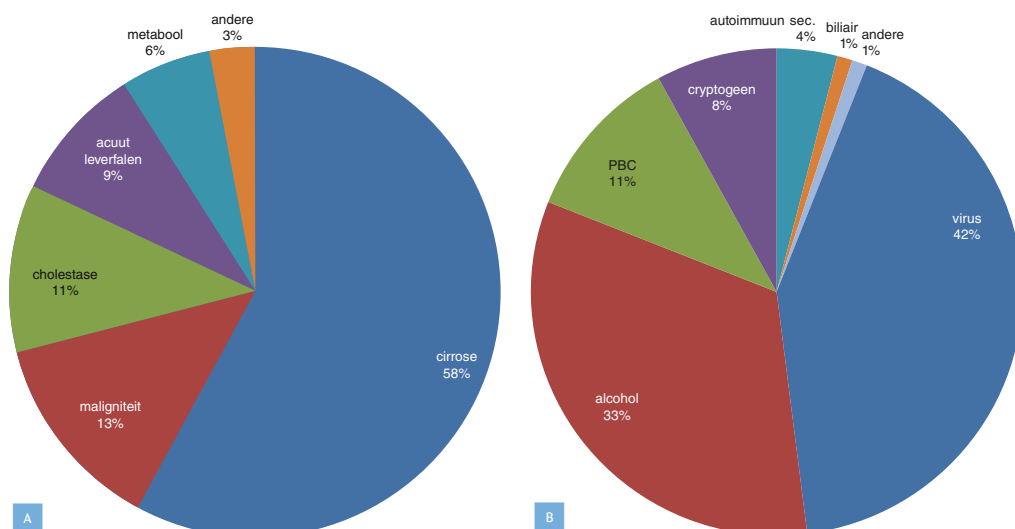
Tabel 22.1A Child-Pugh-score en classificatie voor weergave van de mate van compensatie/decompensatie bij cirrose			
parameter	1 punt	2 punten	3 punten
bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)*	< 34 (68)	34-50 (69-170)	> 50 (> 170)
bilirubine (mg/dl)*	< 2 (< 4)	2-3 (4-10)	> 3 (> 10)
albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
ascites	geen	behandelbaar met medicatie	refractair
encefalopathie (vgs. Opolon)	geen	graad 1-2 of 0 met behandeling	graad 3-4

* De waarden tussen haakjes gelden voor primaire biliare cirrose (PBC) en primaire scleroserende cholangitis (PSC).

Tabel 22.1B Child-Pugh-classificatie met overleving zonder levertransplantatie			
punten	klasse	eenjaarsoverleving	tweejaarsoverleving
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

Figuur 22.2

Indicaties voor eerste levertransplantatie bij volwassenen 1988-2006 (Europese Lever Transplantatie Registratie). A: alle patiënten (n = 59.773), B: patiënten met cirrose (n = 34.811).



een indicatie voor levertransplantatie, maar hebben een lage MELD-score, zoals polycysteuze leverziekte. Daarvoor zijn er in Eurotransplant uitzonderingen geformuleerd zodat deze patiënten extra punten krijgen, waardoor levertransplantatie toch vaak op tijd mogelijk is. Voor een deel van de patiënten met een MELD-score onder 24 is mogelijk MELD gecombineerd met het serumnatrium een betere voorspeller voor overleving, zoals in de UK-ELD die in Groot-Brittannië wordt gebruikt.^{[6][7]} De toewijzing van donorlevers vindt plaats in volgorde van de MELD-score. Voor bijzondere gevallen is er een auditsysteem aanwezig.

Er zijn nog andere prognostische scores, bijvoor-

beeld voor primaire biliare cirrose en primaire scleroserende cholangitis (zie www.mayoclinic.org). Bij PSC geeft de MELD-score de ernst van de situatie vaak niet goed weer, omdat hier de indicatie voor levertransplantatie vaak de galwegcomplicaties zijn, bijvoorbeeld recidiverende cholangitis of een onbehandelbare dominante galwegstenose met dysplasie (zonder cholangiocarcinoom). Soms vindt een acute verslechtering van de leverfunctie plaats bij iemand met cirrose, bijvoorbeeld door een bloeding of infectie. Meestal is het bij zo'n acuut-op-chronisch leverfalen het best om te pogen de patiënt eerst in een stabielere situatie te krijgen alvorens levertransplantatie te verrichten. In figuur 22.2

staan de meest voorkomende indicaties voor levertransplantatie bij volwassenen in Europa. Daar altijd een geprotocolleerd vooronderzoek en voorbereiding nodig is, is tijdige verwijzing naar een levertransplantatiecentrum essentieel. Uiteraard zal waar dat kan gepoogd worden de leverfunctie te laten verbeteren; dit kan vaak met antivirale therapie bij hepatitis B en soms bij hepatitis C, met prednison bij auto-immuunhepatitis, behandeling van hemochromatose en van de ziekte van Wilson en abstinentie bij door alcoholgebruik veroorzaakte cirrose. In dit laatste geval blijkt zes maanden abstinentie buiten het ziekenhuis gecorreleerd met lage terugval naar alcoholisme na levertransplantatie, al is de sociale en psychische situatie bij deze patiënten zeker ook een selectie criterium. Na drie maanden abstinentie zal de leverfunctie meestal niet veel meer verbeteren, al zijn daar uitzonderingen op. Ook kan de leverfunctie toch verslechteren als de oorzaak al lang weggenomen of onderdrukt is.

Belangrijke indicaties voor levertransplantatie met name bij chronische leverziekten zijn verder: een of meer episoden van spontane bacteriële peritonitis (SBP), refractaire ascites of hepatorenaal syndroom, recidiverende of onbehandelbare hepatische encefalopathie, onbehandelbare of recidiverende portaal hypertensieve bloedingen (bij contra-indicatie voor TIPS), hepatopulmonaal syndroom, malnutritie, ernstige osteoporose, onbehandelbare jeuk en ernstige vermoeidheid. Deze indicaties hangen ook samen met verminderde overleving en/of kwaliteit van leven, maar worden niet altijd goed weergegeven door de MELD-score.

22.1.2 Levertumoren

Levertransplantatie voor levertumoren betreft met name het hepatocellulair carcinoom (HCC). Aangezien HCC veelal in een cirrotische lever ontstaat, is resectie met voldoende behoud van functie vaak niet mogelijk. Ook een centrale ligging van de tumor of portale hypertensie kunnen resectie te riskant maken. Resectie is dus de eerste optie, maar indien dit niet mogelijk is wordt levertransplantatie overwogen. Er moet dan geen extrahepatische tumor aanwezig zijn. Ter beoordeling van de uitbreiding worden een CT-thorax, CT- of MRI-abdomen (vierfasencontrast) en een skeletscan verricht. Soms is een laparoscopie nodig. Bij ascites wordt deze geanalyseerd op maligne cellen. Een tumor mag niet te groot zijn in omvang of aantal en er mag geen macrovasculaire invasie zijn, daar anders de kans op terugkeer van HCC na levertransplantatie te groot is. Veelal worden daarbij de 'Milaan-criteria' aangehouden: een tumor van maximaal 5 cm of maximaal drie van ieder maximaal 3 cm.^[8] De tumorvrije overleving na levertransplantatie is echter niet slechter met de zogenaamde UCSF-criteria, die iets ruimer zijn: een tumor van maximaal 6,5 cm of maximaal drie tumoren van maximaal 4,5 cm, met totale diameter van maximaal 8 cm. *Downstaging* tot binnen de Milaan-criteria maakt soms levertransplantatie mogelijk. Bij een fibrolamellair HCC be-

hoeven genoemde grenzen niet aangehouden te worden.

Uit analyse van patiënten die getransplanteerd zijn terwijl ze buiten de Milaan-criteria vielen, blijkt dat met name micro-angio-invasie een slechte prognostische marker is en dat de overleving bij grotere of meer dan drie tumoren nog goed kan zijn als er geen micro-angio-invasie is. Er wordt momenteel hard gezocht met onder andere micro-arrays naar andere merkers die het biologisch gedrag van de tumor weergeven, zodat de selectie voor levertransplantatie kan verbeteren. Bij een deel van de patiënten keert HCC namelijk terug na levertransplantatie, met name in lever, longen of botten.

Om de wachttijd te overbruggen wordt zo mogelijk lokale ablatieve therapie van de tumor(en) gedaan met radiofrequente ablatie (RFA), percutane ethanolinjectie (PEI), transkatheter arteriële chemoembolisatie (TACE), lokale intrahepatische radiotherapie met yttrium (SIRT) of combinaties daarvan. Er zijn aanwijzingen dat door deze aanvullende multimodale therapie op de wachtlijst de tumorvrije overleving na levertransplantatie verbetert.^[9] Mogelijk verkleint immuunsuppressie met sirolimus ook de kans op recidief. Waarschijnlijk is het ook goed om in ieder geval een halfjaar te wachten met levertransplantatie na het starten van genoemde aanvullende therapie: bij patiënten met een biologisch agressieve tumor wordt dan onterechte levertransplantatie vermeden. De multi-tyrosinekinase- en angiogeneseremmer sorafenib verlengt de overleving bij anders onbehandelbaar HCC; wellicht gaan deze of andere systemische behandelingen een rol spelen als (neo)adjuvante therapie bij HCC.

Het cholangiocarcinoom is in principe een contra-indicatie voor levertransplantatie, omdat deze tumor een zeer hoge recidiefkans na levertransplantatie heeft: er blijft vrijwel altijd tumorweefsel achter ten gevolge van microscopische lokale door groei. Recentelijk is in onderzoekssetting levertransplantatie ingepast als eindstation na intensieve voorbehandeling met chemoradiotherapie en stagiëring, waarbij vele patiënten voor levertransplantatie afvielen. De patiënten die uiteindelijk levertransplantatie ondergingen, hadden een acceptabele tumorvrije overleving.^[10] Wellicht is er dus in een dergelijk strict protocol in de toekomst toch plaats voor levertransplantatie bij geselecteerde patiënten met cholangiocarcinoom.

Overige tumoren waarvoor bij geselecteerde patiënten levertransplantatie verricht wordt, zijn het hemangio-endotheliom, neuro-endocriene tumoren, hepatoblastoom (naast chemotherapie) en nog enkele zeldzame tumoren met een goede prognose na levertransplantatie. Soms is levertransplantatie een optie bij grote goedaardige tumoren, al wordt dan meestal naar andere oplossingen gezocht. Voor levertransplantatie bij metastasen van bijvoorbeeld een coloncarcinoom, is momenteel geen plaats wegens de hoge recidiefkans en de schaarste aan donorlevers.

22.1.3 Acuut leverfalen

Bij patiënten zonder voorafgaande leverziekte die hyperacuut, acuut of subacuut leverfalen ontwikkelen (zie hoofdstuk 7 voor kliniek, oorzaken en overige behandeling) is er vaak een indicatie voor hoogurgente levertransplantatie.^{[11][12][13]} Bij de indicatiestelling voor levertransplantatie worden meestal de criteria van het King's College Hospital (KCH-criteria) aangehouden (kader). Bij virale etiologie (hepatitis B) werden in het verleden de Clichy-criteria gehanteerd, maar die zijn minder accuraat. De KCH-criteria hebben een goede negatief voorspellende maar matige positief voorspellende waarde. Dit laatste kan mogelijk verbeterd worden door het toevoegen van serumlactaat (> 3,5 mmol/l bij opname of > 3,0 mmol/l na resuscitatie met infuus 3-12 uur na opname).^{[14][15]}

Kader 22.1 KCH-criteria voor levertransplantatie bij acuut leverfalen

Door paracetamol

- pH < 7,3 of
- alle drie de volgende:
 - INR > 6,5;
 - creatinine > 300 µmol/l;
 - encefalopathie graad 3-4.

Door andere oorzaken

- INR > 6,5 of
- drie van de volgende:
 - leeftijd < 11 of > 40 jaar;
 - bilirubine > 300 µmol/l;
 - interval icterus tot coma > 7 dagen;
 - INR > 3,5;
 - medicamenteuze oorzaak of hepatitis non-A-E

De positief en negatief voorspellende waarde van een MELD-score onder of boven 33 is ongeveer gelijkwaardig aan de KCH-criteria. Ook de APACHE II-score en de SOFA-score zouden bruikbaar zijn. Volgens een recente publicatie zou aanwezigheid van drie van de volgende zes criteria de noodzaak van een levertransplantatie beter voorspellen dan de KCH-criteria en de MELD-score:^[16]

- leeftijd 50 jaar of ouder;
- interval tussen icterus en encefalopathie > 7 dagen;
- encefalopathie graad 3-4;
- hersenoedeem;
- PT > 35 seconden;
- creatinine > 132 µmol/l (1,5 mg/dl).

Totdat de overige scores goed gevalideerd zijn wordt aangeraden de KCH-criteria, eventueel aangevuld met het serumlactaat te gebruiken. Voor sommige indicaties, zoals de ziekte van Wilson, is een aparte score ontworpen.^{[17][18]} Vaak is het geïndiceerd om de preoperatief gestarte koeling, conti-

nue venoveneuze hemofiltratie en antibiotica per-operatief en postoperatief enige tijd voort te zetten. Met name moet niet alleen vóór maar ook tijdens de levertransplantatie gewaakt worden voor toename van hersenoedeem en hypoglykemie.^[19]

22.1.4 Metabole stoornissen

Enzymdeficiënties die gelokaliseerd zijn in de lever, die niet op andere wijze te behandelen zijn en die aanleiding geven tot irreversibele, levensbedreigende aandoeningen kunnen een indicatie zijn voor levertransplantatie. Deze indicaties spelen vooral op de kinderleeftijd (zie par. 22.6). Bij volwassenen gaat het bijvoorbeeld om familiale amyloïdotische polyneuropathie. In zulke gevallen waarbij de lever op één enzym na normaal is, kan soms een donornlevertransplantatie plaatsvinden (zie par. 22.3.5). Bij hemochromatose, de ziekte van Wilson of alfa-1-antitrypsinedeficiëntie is het leverfalen bij cirrose meestal de reden van levertransplantatie, al kan de ziekte van Wilson zich als acuut leverfalen presenteren.^[20]

22.1.5 Retransplantatie

Ongeveer 10 procent van de levertransplantaties is een retransplantatie. Dit kan nodig zijn bij falen van een transplantatielever of bij recidiverende sepsis vanuit de donorlever, bijvoorbeeld bij galwegstricturen met cholangitis. In de eerste twee weken na de eerste levertransplantatie komt dit vooral door primaire non-functie of bij een arteria hepatica-trombose. Later na transplantatie kan dit komen door bijvoorbeeld non-anastomotische stricturen in de galwegen of terugkeer van de oorspronkelijke ziekte. Bij een vroeg falen van een transplantaat is er een hoge mortaliteit op korte termijn en mag een hoogurgente retransplantatie plaatsvinden; meer dan twee weken na een eerste levertransplantatie kan dit alleen in uitzonderingsgevallen. De eenjaarsoverleving van retransplantatie is lager (ongeveer 50%) dan van eerste levertransplantatie; dit komt vooral door de slechtere overleving bij vroege retransplantaties.

22.2 Contra-indicaties

Levertransplantatie is tijdelijk of soms definitief niet mogelijk bij systemische infectie waarbij de infectiefocus niet in de lever ligt, bij extrahepatische maligniteit – tenzij follow-up genezing waarschijnlijk maakt – en bij andere aandoeningen die de prognose negatief beïnvloeden of kunnen leiden tot complicaties bij levertransplantatie (bijv. aandoeningen van hart of longen, zoals *acute respiratory distress*-syndroom, of extreme ondervoeding). Ook indien een patiënt medicatie niet juist kan innemen, medische voorschriften niet begrijpt of niet in staat is de risico's van de behandeling en eisen die gesteld worden te begrijpen, is een levertransplantatie niet mogelijk. Ook bij ernstige psychiatrie, actieve verslaving (uitgezonderd methadon), hersen-

dood (met name bij comateuze patiënten, bijv. door inklemming van de hersenstam bij acuut leverfalen) en ernstige niet-reversibele portopulmonale hypertensie wordt geen levertransplantatie uitgevoerd.^[20] Obesitas kan levertransplantatie moeilijker maken, maar heeft in afwezigheid van comorbiditeit geen invloed op de overleving en is dus geen absolute contra-indicatie.^[21] Coronairlijden, nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, obstructief longlijden (COPD) en bindweefselziekten verkleinen de overlevingskans na levertransplantatie.^[22] Ook bij een MELD-score van meer dan 30 daalt de overlevingskans na levertransplantatie vandaar dat levertransplantatie zo mogelijk voor dat moment moet plaatsvinden. Seropositiviteit voor HIV is een relatieve contra-indicatie (met name bij hepatitis C). Uitgebreide veneuze trombose tot in de vena mesenterica superior was vroeger een contra-indicatie, maar tegenwoordig zijn vaak oplossingen mogelijk in de vorm van renoportale anastomose of cavoportale transpositie.

Voordat iemand op de wachtlijst geplaatst wordt, is een uitvoerig vooronderzoek verricht en wordt alles in een multidisciplinair team besproken om de indicatie, de contra-indicaties en de timing goed af te wegen. De patiënt en zijn of haar naasten worden uitgebreid voorgelicht. Ook tijdens de wachtlijstperiode wordt de patiënt geregeld onderzocht om veranderingen waar te nemen, medicatie bij te sturen en alles te optimaliseren voor de transplantatie. Helaas overlijdt in Nederland momenteel ongeveer 15 procent van de patiënten op de wachtlijst voordat er een donorlever beschikbaar is.

22.3 Operatie

22.3.1 Donoroperatie en toewijzing

De donorlever wordt volgens een standaardprocedure door een hiervoor gecertificeerde chirurg verwijderd bij de donor. Dit is meestal een hersendode, *heart-beating* (HB) donor, soms een *non-heart-beating* (NHB) donor – ook *deceased from cardiac death* (DCD) donor genoemd.

De tijd tussen het bij de donor spoelen van de lever met koude bewaarvloeistof en het van het ijs halen van de lever bij de ontvangeroperatie heet de koude ischmietijd, de tijd tussen dit moment en de reperfusie met bloed van de ontvanger is de warme ischmietijd. De totale ischmietijd moet onder de 24 uur – en liefst minder – blijven; onder de 10 uur is optimaal. Bij NHB-donoren is er per definitie een hartstilstand, dus een extra eerste warme ischmietijd, die kan leiden tot extra ischemie en/of reperfusieschade aan de lever en galwegen. Door strenge selectie van donoren en het kort houden van ischmietijden kunnen even goede resultaten als met HB-donoren gehaald worden.^{[23][51]}

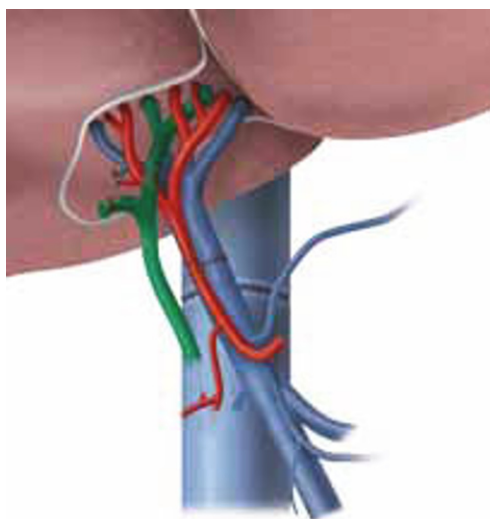
Voor implantatie wordt een donorlever uitgebreid nagekeken en voorbereid op implantatie. Ook vindt controle van de donor plaats op onder andere HIV en hepatitis B en C. De kwaliteit van donorlevens verschilt en kan bijvoorbeeld worden weergegeven in een donor risico-index.^[3] Eurotransplant

alloceert levers op naam naar bloedgroep en gewicht en in volgorde van de MELD-score, eerst binnen de regio (Nederland en België zijn ieder een regio) en daarna erbuiten. Bij hoge urgentie (acuut leverfalen of retransplantatie binnen twee weken) wordt direct volgens de Eurotransplant-wachtlijst (dus ook over de grenzen heen) gealloceerd. Het transplantatieteam beslist van tevoren of een door Eurotransplant aangeboden lever geaccepteerd kan worden voor deze patiënt, op grond van gegevens van zowel donor als ontvanger. Zo leidt een sterk vervette lever voor een oude ontvanger met hepatitis C tot een grote kans op complicaties.

22.3.2 Orthotope levertransplantatie

Meestal wordt bij de ontvanger de zieke lever verwijderd en vervangen door een gehele donorlever op dezelfde plaats (orthotope levertransplantatie, OLT).^[24] De operatie bij de ontvanger bestaat uit drie fasen: (1) resectie van de eigen lever (met galblaas) via een bilaterale subcostale incisie, (2) de anhepatische fase (zonder lever, waarin bloedingen gestopt worden en de nieuwe lever ingehecht wordt) en (3) de fase na reperfusie van de donorlever. De eerste fase kan moeilijk zijn, met name bij ernstige portocavale hypertensie. Soms is het nodig een tijdelijke portocavale shunt aan te leggen. Vroeger werd de vena cava inferior, die immers door de lever loopt, met de lever verwijderd; er was dan een perfusiecircuït nodig om het bloed van de onderste helft van het lichaam naar het hart terug te brengen (figuur 22.3). Tegenwoordig wordt de eigen lever van de vena cava ‘afgepeld’, waardoor deze cavo-cavale bypass niet meer nodig is. Dit scheelt operatietijd en leidt tot minder bloedverlies. Bij het inhechten wordt de onderzijde van de vena cava van de donor ‘afgestapeld’ en de bovenzijde van de vena cava wordt *side-to-side* of *end-to-side* op de vena cava van de ontvanger gezet, de zogenaamde *piggy-back*-methode (figuur 22.4).

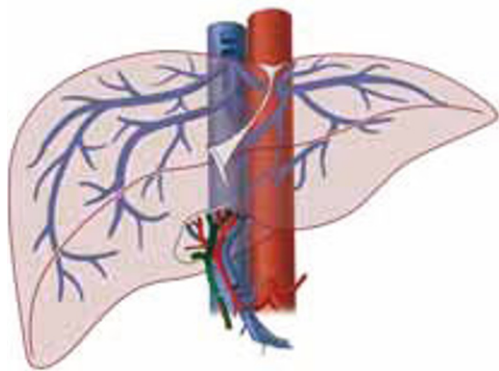
Na de cavo-cavale en de porto-portale anastomose volgt reperfusie. In deze fase kunnen grote hemodynamische schommelingen en verschuivingen in elektrolyten (bijv. kalium), het zuur-base-evenwicht



Figuur 22.3
Schematische weergave anastomosen met interpositie van de vena cava.

Figuur 22.4

Orthotope levertransplantatie met piggy-back-anastomose.



22.4

Figuur 22.5

Auxiliaire levertransplantatie met reno-portale anastomose (Leiden).

Met de haken opzij gehouden: native lever, G: transplantaat. (Tekening door Jan-Hein van Dierendonck)



22.5

en de stolling en kan fibrinolyse optreden. Na de reperfusie wordt de arteriële anastomose gemaakt, meestal op de eigen leverarterie, soms via een conduit op de aorta. De ductus choledochus wordt vervolgens op de eigen ductus choledochus gezet, of – indien dat niet mogelijk is – op een Roux- en-Y-darmlis. Bij de resectie is de galblaas verwijderd; de ontvanger krijgt geen galblaas terug, daar dit leidt tot infecties en steenvorming.

Tijdens de operatie worden vele laboratoriumwaarden frequent bewaakt. De stolling wordt integraal bewaakt met trombo-elastografie (TEG) op de operatiekamer. Zonodig wordt medicatie tegen hyperfibrinolyse gegeven. Ook is een *rapid infusion system* aangesloten om bij veel bloedverlies in korte tijd veel bloed te kunnen transfunderen. Zonodig worden met de *cell-saver* de cellen uit het verloren bloed gecentrifugeerd en met plasma van de bloedbank als autotransfusie teruggegeven. Tegenwoordig is er meestal slechts weinig transfusie nodig. Aan het eind van de vier tot tien uur durende operatie is te zien of de donorlever functioneert aan de stolling, het zuurstofverbruik en de functietesten.

22.3.3 Auxiliaire levertransplantatie

Bij metabole ziekten en acuut leverfalen kan het bij hemodynamisch stabiele jongere patiënten aantrekkelijk zijn de eigen lever niet geheel te verwijderen en er een halve of hele donorlever naast te zetten. Met een dergelijke auxiliaire levertransplantatie, worden bij geselecteerde patiënten goede resultaten bereikt.^{[25][26]}

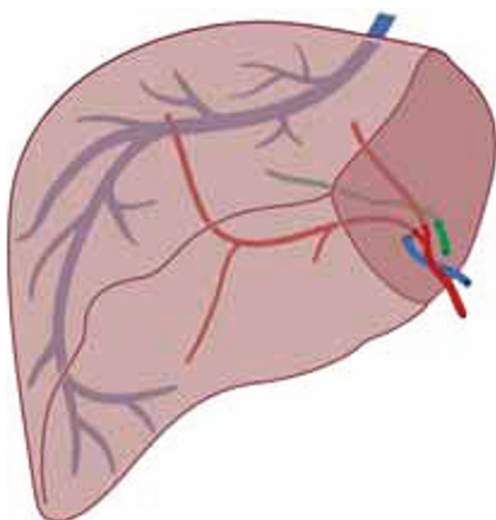
De oudere heterotopie auxiliaire levertransplantatie (HALT), waarbij een partieel transplantaat onder de eigen lever werd gezet, is grotendeels verlaten. Tot nu toe wordt bij auxiliaire levertransplantatie in veel centra de auxiliair partieel orthotope levertransplantatie (APOLT) gebruikt, met arteriali-

satie van de vena portae, waarbij een deel van de eigen lever verwijderd wordt. Recentelijk werd een verdere verbetering van de techniek ontwikkeld: de auxiliaire levertransplantatie met reno-portale anastomose (REPALT) (figuur 22.5).^[27] Hierbij komt de portaalveneuze inflow van het transplantaat uit de niervene van de ontvanger, en is vrijwel geen resectie van de eigen lever nodig, wat een aantal voordelen heeft.

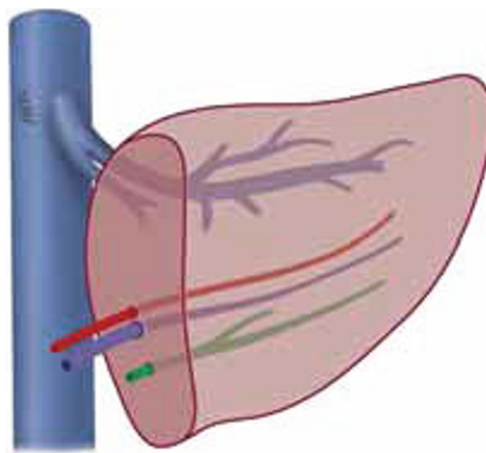
Het blijkt dat bij twee derde van de overlevenden van auxiliaire levertransplantatie regeneratie van de eigen lever optreedt.^[26] De donorlever kan dan weer worden verwijderd – en soms zelfs hergebruikt – of de donorlever atrofieert door de afweerdrukende medicatie uit te sluipen.^[28] Het voordeel van auxiliaire levertransplantatie voor de patiënt is dat deze zonder de riskante immuussuppressie verder door het leven kan.^[29] Bij een hemodynamisch instabiele patiënt kan OLT – of auxiliaire levertransplantatie met een grote resectie van de native lever^[30] – beter zijn omdat resectie van de necrotische lever het *toxic liver*-syndroom – door cytokines – kan tegengaan.

22.3.4 Split levertransplantatie

Soms kan een lever van een donor die ouder is dan 40 jaar, meer dan 40 kg weegt en minder dan vijf dagen op de ICU gelegen heeft, gesplitst worden voor een volwassene (rechterkwab, figuur 22.6) en een kind (de kleinere linkerkwab, figuur 22.7).^[31] Dit wordt een split levertransplantatie genoemd. Ook kan in sommige gevallen een grote lever gesplitst worden voor twee volwassen ontvangers.^[32] Een nadeel van split levertransplantatie is dat de extra ischemietijd en het resectievlak leiden tot meer complicaties en een iets lagere overlevingskans dan bij OLT. Als dit overlijden op de wachtlijst te-



22.6



22.7

Figuur 22.6
Split levertransplantatie:
rechterleverheft.

Figuur 22.7
Split levertransplantatie:
linkerleverheft.

gengaat (momenteel 15% van de potentiële ontvangers) kan zo'n extra risico gerechtvaardigd zijn.

22.3.5 Dominolevertransplantatie

Als iemand wegens een stofwisselingsdefect in de lever een levertransplantatie moet ondergaan, kan de verwijderde lever soms hergebruikt worden voor een andere – meestal urgente – ontvanger. Dit kan bijvoorbeeld bij familiale amyloïdotische polyneuropathie; het duurt dan ongeveer tien jaar voor de nieuwe ontvanger verschijnselen van polyneuropathie krijgt en gerecentreerd moet worden.^[33]

22.3.6 Levende donor

Donatie bij leven is in Japan ontwikkeld, aanvankelijk als donatie van de linkerkwab van een ouder aan een kind. Later werd ook de grotere rechterkwab gedoneerd van volwassene aan volwassene. Uiteraard moeten potentiële donoren een uitgebreide beoordeling ondergaan.^[34] Dan nog gaat donatie van een rechterkwab gepaard met ongeveer 1 à 2 procent mortaliteit en 20 procent morbiditeit. Bij donatie van segment 2 en 3, van bijvoorbeeld volwassene aan kind, ligt het donatierisico een factor 10 lager. Het is bij volwassen ontvangers meestal nodig de rechterkwab te doneren omdat zowel de ontvanger als de donor voldoende levermassa over moeten houden (dat is als de lever > 0,8% van het lichaamsgewicht is). Is dit niet het geval, dan treedt het *small-for-size*-syndroom (SFS) op, met icterus en leverfalen. Dit is voor een deel het gevolg van hyperperfusie wat leidt tot beschadiging van sinusoidaal endotheel en een belemmerde afvoer. Ook als de grote levervenen niet op de circulatie van de ontvanger worden aangesloten, kan een belemmerde afvoer en daardoor een functioneel SFS ontstaan. Sinds kort worden ook twee linkerkwabben van twee donoren samen in een ontvanger getransplanteerd.^[35] Dit garandeert voldoende levervolume bij de ontvanger én de donoren.

In Azië, de Verenigde Staten en sommige centra in Europa maakt levertransplantatie met een levende donor een substantieel percentage van het aantal levertransplantaties uit. In Nederland is levertransplantatie met een levende donor begonnen, al is er voorsnog terughoudendheid vanwege de risico's voor de donor.^[36] De resultaten bij de ontvangers zijn zeker even goed als bij OLT met een postmortale donor en mogelijk beter indien de overleving op de wachtlijst meegeteld wordt.^[37]

22.3.7 Post-operatief beleid

Tijdens de operatie en daarna levenslang wordt immuunsuppressie gegeven om afstoting van de donorlever te voorkomen.^[1] Dit treedt nog maar bij ongeveer 20 procent van de patiënten op. De dosering kan na ongeveer drie maanden omlaag naar een onderhoudsdosis. Meestal wordt begonnen met corticosteroiden, een calcineurineremmer (tacrolimus of cyclosporine) en eventueel mycofenolaatmofetil. Ook wordt vaak in de eerste dagen na levertransplantatie een infuus met anti-CD25, bijvoorbeeld basiliximab, gegeven. Verder is het gebruikelijk de corticosteroiden tussen drie en zes maanden verder af te bouwen en zo mogelijk te stoppen.

Rond de operatie geven de meeste centra intraveneus antibiotica, bijvoorbeeld gedurende 24 uur. Sommige geven selectieve darmdecontaminatie met niet-resorbeerbare antibiotica – eventueel aangevuld met norfloxacin. In de eerste dagen wordt frequent laboratoriumonderzoek verricht en echografie van de buik verricht, onder andere om arteriahepaticatrombose uit te sluiten. Ook wordt gelet op vochtcollecties (eventueel diagnostische punctie met granulocyttel en microbiologisch onderzoek) en op galwegdilatatie (al is dat een laat optredend fenomeen bij afvoerbelemmering). Meestal wordt in de eerste week een CT-abdomen verricht met dezelfde doelstellingen. De medicatie wordt ingesteld en aangepast op bloedspiegels; eventuele resectie

wordt behandeld. Voeding en revalidatie verdienen veel aandacht.

Sommige centra verrichten leverbiopsie per protocol, andere doen dit voornamelijk op indicatie. De opname op de intensive care duurt meestal een à twee dagen, maar soms langer bij complicaties. Soms is nog enige tijd nierdialyse of beademing nodig. Meestal volgt ontslag naar huis na twee à drie weken, indien zich complicaties voordoen is het verblijf langer. Daarna volgt geregelde controle op de polikliniek.

22.4 Complicaties

Nabloeding of gallekkage kunnen redenen zijn voor relaparotomie. Zo mogelijk wordt geprobeerd de patiënt eerst te stabiliseren. Leverschade door ischemie en/of reperfusie leidt meestal tot een ASAT- en ALAT-piek in de eerste drie dagen als gevolg van necrose in zone 3; meestal dalen de aminotransferasen snel in de eerste dagen en herstelt deze schade. Aminotransferasen boven 1500 in de eerste drie dagen zijn vaak een uiting van ernstige leverschade door ischemie en/of reperfusie en zo'n aminotransferasepiek kan gevolgd worden door een periode van intrahepatische cholestase.

Behalve de bekende complicaties van grote operaties zoals nierfalen, acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) en hemodynamische instabiliteit, zijn er een aantal specifiek aan levertransplantatie gekoppelde problemen.

22.4.1 Primaire non-functie of primaire graft-disfunctie

Primaire non-functie (PNF) komt bij 3 tot 5 procent van de levertransplantatie voor, primaire graft-disfunctie (PGD) of initiële slechte functie (IPF) bij 10 procent. Manifestaties zijn: slechte stolling, bloeden uit buikdrains, hoge aminotransferasen, oplopend bilirubinegehalte, hypoglykemie en geen galuitvoer (al wordt dit niet vaak meer gezien nu er meestal geen externe galdrain gebruikt wordt). Systemische uitingen zijn icterus, encefalopathie, hemodynamische instabiliteit, acidose en nierfalen. Het wordt veroorzaakt door ischemie en/of reperfusieschade, soms bovenop al aanwezige schade in de donorlever door onder andere steatose, celoeedem, hersendood van de donor en shock.^[38]

Er zijn enkele bekende risicofactoren voor PNF en PGD, zoals een hogere leeftijd van de donor, een sterk vervette donorlever, een hoog serumnatrium van de donor en de duur van IC-verblijf. Bij de ontvanger zijn dit het creatinine- en bilirubinegehalte, de *life support* en de urgentiestatus op de wachtlijst. Verder zijn er intraoperatieve factoren zoals de koude ischamietijd, de hoeveelheid bloedtransfusie en de warme ischamietijd.^[39] Aanvankelijke berichten dat infusie van prostaglandine E1 tegen PNF en PGD zou beschermen, konden niet worden bevestigd. Bij NHB-donoren geven een leeftijd onder 45 jaar, warme ischemie bij de donor van minder dan 15 minuten en een koude ischamietijd van minder

dan 10 uur bij een niet-urgente ontvanger een uitkomst die vergelijkbaar is met die bij HB-donoren.^[23]

22.4.2 Trombose van de arteria hepatica of vena portae

Trombose van de arteria hepatica (HAT) komt bij ongeveer 1 procent van de levertransplantaties voor, met name bij aanwezigheid van arteriële varianten en vooral in de eerste dagen na transplantatie. HAT uit zich meestal doordat ASAT en ALAT plotseling zeer fors stijgen. Vervolgens ontstaan necrotische gebieden in de lever en/of galwegstricturen. Een aneurysma ter hoogte van de arteriële anastomose kan het gevolg zijn van een lokale (mycotische) infectie. HAT of schade aan de arteriële plexus kan ook leiden tot intrahepatische cholestase door *down-regulatie* van galzuurtransporters in de hepatocytmembraan, alvorens stricturen van de grotere galwegen optreden.^[40] Bij een deel van de patiënten kan een HAT die maanden tot jaren na levertransplantatie optreedt met opmerkelijk weinig symptomen gepaard gaan, maar in de acute fase kan alleen snelle interventie een retransplantatie voorkomen. Soms is er een arteriële stenose die met een stent behandeld kan worden.^[41] Bij de donor wordt zo nodig een arteriële reconstructie verricht. De noodzaak voor zo'n reconstructie en een hogere donorleeftijd zijn risicofactoren voor HAT. Zonodig wordt via een conduit een anastomose rechtstreeks op de aorta gemaakt. Meestal wordt een end-to-end-anastomose op de arteria hepatica gemaakt. Direct na levertransplantatie en de volgende dag – en bij verdenking op HAT – wordt de doorgankelijkheid van de arteria hepatica met echo-doppler gecontroleerd. Als geen arterieel signaal gezien wordt, moet direct een CT-angiografie verricht worden.

HAT en trombose van de vena portae (PVT) kunnen gepaard gaan met infectie of uitingen van leverfalen zoals genoemd in paragraaf 22.4.1. PVT en het Budd-Chiari-syndroom na levertransplantatie zijn zeldzaam en vooral het gevolg van technische complicaties.

22.4.3 Rejectie

Terwijl vroeger een acute cellulaire rejectie bij 70 procent van de patiënten na levertransplantatie voorkwam, is dat nu – met de verbeterde immuunsuppressie – nog maar 20 procent. Vroeger trad rejectie meestal in de eerste twee weken na levertransplantatie op, tegenwoordig ook wel later na het verlagen van de immuunsuppressie, na conversie naar een ander immuunsuppressivum of bij onjuiste inname van de medicatie.

Rejectie uit zich eerst door oplopende leverenzymen, daarna door vermoeidheid, drukgevoel in de rechterbovenbuik, en soms laat door koorts en icterus.^[42] Bij verdenking op rejectie moeten andere oorzaken uitgesloten worden en wordt een leverbiopsie verricht die deze diagnose ondersteunt: een portaal lymfocytair infiltraat, endotheeliitis en even-

tueel cholangitis. Meestal worden daarvoor de Banff-criteria aangehouden.

Behandeling met hoge doses corticosteroïden gedurende enkele dagen, in combinatie met het optimaliseren van de onderhoudsimmuunsuppressie, waarbij tijdelijk serumspiegels als vlak na levertransplantatie gehanteerd worden, is bijna altijd succesvol.

Onbehandelde rejectie leidt tot chronische rejectie met verlies van galgangen in de portadriehoekjes, ductopenie. Waar rond 1990 nog bij 10 procent van de levertransplantaties chronische ductopene rejectie optrad, is dat nu nog bij 1 procent van alle levertransplantaties het geval, vooral bij niet-herkende late rejectie onder te lage immuunsuppressie of soms bij interferontherapie voor hepatitis C. Chronische ductopene rejectie uit zich als cholestase en meestal is retransplantatie de enige optie.

22.4.4 Infectie

Bij een grote buikoperatie kunnen gemakkelijk infecties optreden, zeker bij een zieke patiënt die zware immuunsuppressie krijgt. Infecties zijn belangrijke veroorzakers van morbiditeit en mortaliteit na levertransplantatie.^{[43][44]} Bacteriële en soms mycotische infecties vlak na levertransplantatie veroorzaken vooral peritonitis, pneumonie, cholangitis en urineweginfecties. Geïnfecteerde vochtcollecties of hematomen in de bovenbuik komen met name geregeld voor. De natuurlijke immuniteit van donor en ontvanger spelen een rol bij de kans op infecties na levertransplantatie.^[45] Bij koorts of andere tekenen van infectie is snelle diagnostiek (soms inclusief ascitespunctie of bronchoscopische lavage) en behandeling nodig.^[46] Door selectieve darmdecontaminatie is waarschijnlijk een verschuiving van gramnegatieve naar meestal minder heftig verloopende grampositieve infecties te bewerkstelligen en door gerichte profylaxe is het aantal gistinfecties te verminderen.^[47]

Ook virale infecties kunnen optreden, bijvoorbeeld primo-infectie met of reactivatie van het cytomegalovirus (CMV). In het eerste jaar vindt geregelde controle van CMV-DNA in het bloed plaats, met pre-emptieve therapie met (val)gancyclovir zodra deze test positief wordt. Bij combinatie van een seropositieve donor en een seronegatieve ontvanger met betrekking tot IgG-anti-CMV wordt (val)gancyclovir profylactisch gegeven gedurende drie maanden.^[48] Het Epstein-Barr-virus (EBV) kan (bij 1% van de levertransplantaties) leiden tot posttransplantatielymfomen (PTLD); die zijn tegenwoordig vaak curatief te behandelen en voor een deel mogelijk te voorkomen door EBV-DNA-metingen in het eerste jaar, met zonodig aanpassen van de immuunsuppressie.^[49]

Als een patiënt zich na levertransplantatie presenteert met koorts moet onmiddellijk diagnostiek op de spoedeisende hulp plaatsvinden en wordt direct gestart met intraveneuze antibiotica (bijv. combinatie van cefuroxim en gentamycine). Als na 48 uur de kweken negatief blijven, kan daarmee vaak gestopt worden en anders worden de antibiotica

daarna gericht op geleide van de kweek. Als een cholangitis de oorzaak kan zijn, kan een ERCP nodig zijn ter uitsluiting en behandeling van galwegstricturen.

22.4.5 Galwegcomplicaties

Galwegcomplicaties uiteten zich vaak door cholestase en cholangitis. Bij galwegstricturen zijn er bij echografie vaak geen uitgezette galwegen zichtbaar, mogelijk doordat de patiënt zich onder immuunsuppressie snel met cholangitis presenteert. Diagnostiek vindt plaats met behulp van MRCP of ERCP.

Kort na levertransplantatie kan er een gallek op de anastomose zijn, meestal met een galcollectie ernaast, een biloom. Een klein gallek is vaak via ERCP met papillotomie en het plaatsen van een endoprothese te behandelen (figuur 22.8). Soms, met name bij een biliodigestieve anastomose, is percutane transhepatische cholangiografische (PTC) galwegdrainage nodig; deze kan tegenwoordig gedeeltelijk door ERCP met de dubbelballonendoscoop vervangen worden. Bij een biloom wordt dan meestal tevens een percutane drain in het biloom geplaatst, met kweek van de inhoud en bij infectie tijdelijk behandeling met antibiotica. Een groot gallek vereist soms chirurgie (reanastomose of conversie naar biliodigestieve anastomose met een Roux-en-Y-lis).

De oorzaak van een gallek is vaak de matige doorbloeding van het onderste deel van de ductus choledochus van de donor. Dit is ook de oorzaak van anastomotische stenosen. Die treden vooral op in het eerste halfjaar na levertransplantatie en zijn meestal goed via ERCP of PTC met dilatatie en endoprothese of percutane drainage te behandelen. Ook hiervoor is soms reoperatie nodig.^[50]

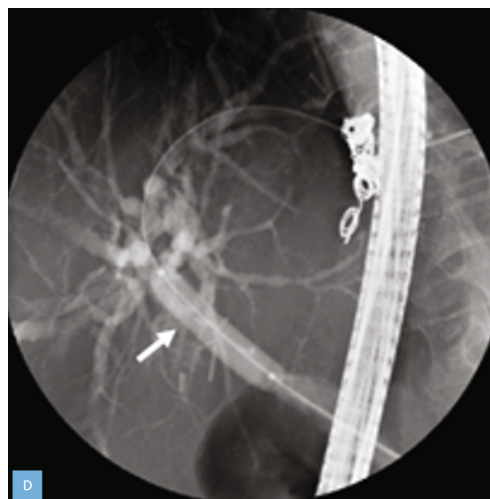
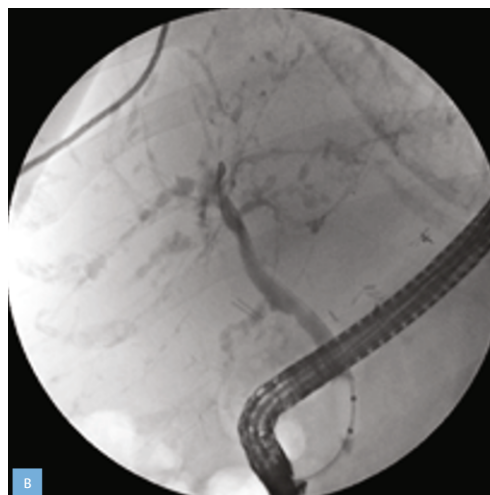
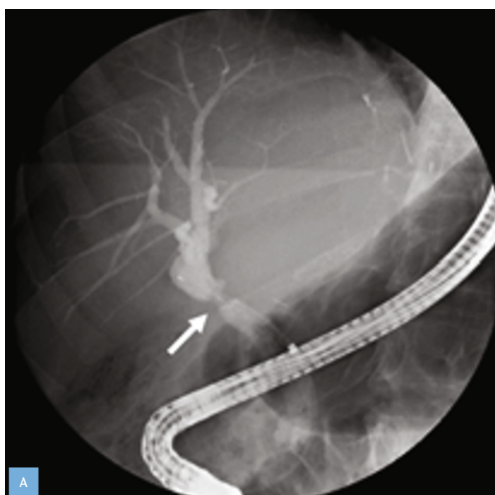
Niet-anastomotische galwegstricturen kunnen alleen de donorcholedochus betreffen (type A), de bifurcatie (type B), ook het gebied daarboven (type C) of de gehele lever (type D). Ze worden ook wel *ischemic-type biliary lesions* (ITBL) genoemd, omdat de meeste van deze niet-anastomotische stricturen in het eerste halfjaar ontstaan en vooral aan ischemie en/of reperfusieschade gerelateerd lijken te zijn. Latere stricturen lijken meer aan CMV en bijvoorbeeld terugkerende scleroserende cholangitis gerelateerd te zijn.^[51] Stricturen van type A en type B zijn vaak wel via ERCP of PTC te behandelen, bij type C en type D kan retransplantatie nodig zijn, al kunnen sommige patiënten met onderhoudsantibiotica langdurig vrij van cholangitis blijven. Bij OLT met een lever van een harddode donor treden meer galwegstricturen op, al kan de patient- en transplantatoeverleving bij goede selectie van donoren hetzelfde zijn als bij OLT met een lever van een hersendode donor.^[52]

22.4.6 Tumoren

Vaker dan posttransplantatielymfomen komen huidtumoren voor na levertransplantatie. Als de immuunsuppressie een mTOR-remmer (sirolimus of everolimus) bevat, komen minder huidtumoren

Figuur 22.8

Galwegstricturen na levertransplantatie. A Anastomotische strictuur (pijl). B Niet-anastomotische stricturen intrahepatisch. C Niet-anastomotische strictuur in ductus hepaticus communis van de donor en ductus choledochus van de donor (pijl). D Dilatatie van strictuur van C met ballon (pijl) via ERCP.



voor. Patiënten die levertransplantatie hebben ondergaan wegens door alcoholgebruik veroorzaakte cirrose, hebben een verhoogde kans op orofarynx- en slokdarmtumoren. Na levertransplantatie wegens primaire scleroserende cholangitis en bij inflammatoire darmziekte is de kans op colonkanker sterk verhoogd en wordt jaarlijkse colonoscopie met biopsieën ter uitsluiting van dysplasie aangeraden. Ook van andere tumoren is de incidentie enigszins hoger na levertransplantatie dan in de gewone populatie.

22.4.7 Terugkeer van de oorspronkelijke ziekte in de transplantatielever

Het hepatitis B-virus (HBV) moet bij een HBsAg-positieve patiënt onderdrukt worden tegen terugkeer van actieve HBV-infectie in de nieuwe lever. Hiervoor wordt een combinatie van anti-HBs-antistoffen en replicatierepressoren gebruikt, waarmee dit meestal goed lukt. Het is wel nodig de HBV-DNA-load te vervolgen en zonodig de HBV-medicatie aan te passen.

Als hepatitis C nog aanwezig is ten tijde van levertransplantatie, kan dit in 60 procent van de gevallen leiden tot enige mate van chronische hepati-

tis na levertransplantatie; ongeveer 10 procent van de patiënten krijgt actieve hepatitis C en ontwikkelt versneld cirrose in het transplantaat, leidend tot een verminderde overleving en retransplantatie.

Ook auto-immunhepatitis, primaire biliare cirrose en PSC kunnen in het transplantaat terugkeren. Mogelijk kan de activiteit daarvan met veranderde immuunsuppressie en ursodeoxycholzuur verminderd worden. Ook een aantal andere aandoeningen, waaronder hepatocellulair carcinoom, kan terugkeren in de getransplanteerde lever.

22.4.8 Bijwerkingen van medicatie

De calcineurineremmers cyclosporine en tacrolimus kunnen leiden tot chronisch nierfalen en hypertensie. Om deze reden staan schema's waarbij in het eerste jaar van een calcineurineremmer naar een mTOR-remmer gegaan wordt momenteel in de belangstelling. Bij cyclosporine kan haargroei in het gelaat optreden, bij tacrolimus – vooral in combinatie met prednison – komt vaker diabetes mellitus voor. Corticosteroiden kunnen osteopenie en osteoporose verergeren of doen ontstaan en leiden tot cosmetische bezwaren, water- en zoutretentie, hypertensie en soms psychische klachten. Azathiopri-

ne en mycopenolaat-mofetil kunnen leiden tot maagklachten en de laatste ook tot diarree en beide kunnen cytopenie geven. mTOR-remmers (sirolimus, everolimus) kunnen leiden tot huidklachten of – bij hoge doses – mondulcera. Dit zijn slechts enkele voorbeelden.

Vaak zijn bijwerkingen de reden om de immuunsuppressie te wijzigen, soms moet medicatie bijgegeven worden wegens bijwerkingen (antihypertensiva, orale antidiabetica, insuline). Verhoogde gevoeligheid voor infectie blijft een van de belangrijkste bijwerkingen van immuunsuppressie. Immunsuppressie verhoogt de kans op maligniteiten, meestal van de huid, in ongeveer 1 à 2 procent van de OLT's treden lymfomen op. Dit zijn vaak aan het EBV-virus gerelateerde lymfomen waarbij met verlagen van immuunsuppressie, anti-CD20 en eventueel chemotherapie vaak volledige remissie te bereiken is. Keel- en slokdarmkanker bij ex-alcoholisten en colonkanker bij OLT voor PSC zijn reeds genoemd. Wellicht zijn in de toekomst schema's die immuuntolerantie opwekken mogelijk, waardoor minder immuunsuppressie benodigd zal zijn.

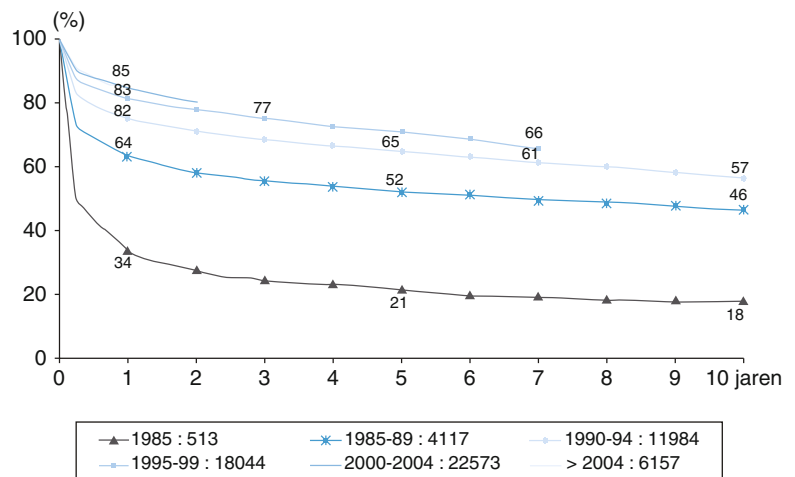
22.5 Resultaten op de lange termijn

In figuur 22.9 is de verbetering van de patiëntoverleving na levertransplantatie in de loop er jaren weergegeven. Momenteel is er een goede patiëntoverleving in gespecialiseerde centra: een jaar na levertransplantatie is dat 90 procent en na vijf, tien en vijftien jaar respectievelijk 80, 75 en 70 procent.^[53] De overleving van het transplantaat (*graft survival*) ligt meestal ongeveer 10 procent lager.

De grootste risico's op overlijden liggen in de eerste drie maanden na levertransplantatie, en dit houdt verband met de genoemde complicaties. Veel patiënten voelen zich vanaf drie maanden na de levertransplantatie veel beter dan gedurende lange tijd daarvoor, al is de kwaliteit van leven niet altijd optimaal. Zo komt vermoeidheid vaak voor na levertransplantatie waarvoor diverse oorzaken kunnen zijn, zoals bijwerkingen van medicatie en stress. Velen kunnen sporten, de helft van de patiënten gaat na levertransplantatie werken. Als mensen zich beter voelen is het belangrijk het nut van goede inname van medicatie, onthouding van alcohol, geregelde controles en het direct ondernemen van actie bij koorts nog eens te onderstrepen.

22.6 Levertransplantatie bij kinderen

Levertransplantatie bij kinderen verschilt van die bij volwassenen met betrekking tot indicaties, pretransplantatiezorg ten aanzien van optimaliseren van groei en ontwikkeling, operatietechnische aspecten en epidemiologie van postoperatieve complicaties, zoals posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (PTLD).



Figuur 22.9

Verbetering van patiëntoverleving na levertransplantatie in de loop der jaren (Europese Lever Transplantatie Registratie).

22.6.1 Indicaties

Cholestatische leverziekte is bij 50 tot 75 procent van de kinderen de indicatie voor levertransplantatie. Andere belangrijke indicaties zijn metabole ziekten en acuut leverfalen (elk 10-15%). Eindstadium cholestatische leverziekte ten gevolge van biliaire atresie is wereldwijd verantwoordelijk voor ongeveer de helft van alle levertransplantaties bij kinderen. Biliaire atresie (galgangatresie) heeft een incidentie van 1 op 18.000-20.000, hetgeen voor Nederland betekent dat de diagnose jaarlijks bij tien nieuwe patiënten wordt gesteld. Andere cholestatische leverziekten die bij kinderen een indicatie voor levertransplantatie kunnen betekenen, zijn onder andere de ziekte van Alagille (een autosomaal dominante aandoening met gelaatsafwijkingen (dysmorphie), congenitale hartafwijkingen, cholestatische geelzucht en botafwijkingen), congenitale leverfibrose, vormen van progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC) en neonatale hepatitsyndromen.

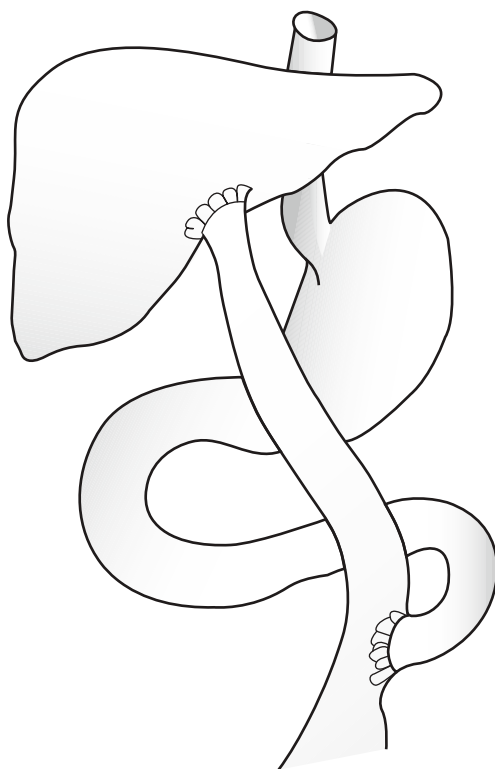
22.6.1.1 Galgangatresie als indicatie voor levertransplantatie

Galgangatresie is een ernstige, potentieel fatale leverziekte. De aandoening is gekenmerkt door een progressieve, inflammatoire destructie van de extrahepatische en soms ook van de intrahepatische galwegen. Meestal wordt de ziekte op de leeftijd van 4 tot 6 weken ontdekt bij overigens vaak (nog) goed gedurende zuigelingen die worden onderzocht wegens geelzucht, ontkleurde ontlasting en donkere urine. Een belangrijke valkuil is het klinisch sluipende beloop waarbij er in de eerste fase geen ontkleurde ontlasting en/of donkere urine behoeven te zijn. Onbehandeld leidt galgangatresie tot terminaal leverfalen op de leeftijd van 6 maanden tot 2 jaar.

De oorzaak is onopgehelderd. Bij 10 tot 15 procent van de kinderen gaat de aandoening gepaard met

Figuur 22.10

De Kasai-operatie waarbij het atretische extrahepatische galwegsysteem geresecteerd wordt tot op het niveau van de porta hepatis. Vervolgens wordt een jejunumlis (Roux-en-Y lis) via een anastomose verbonden met de opengelegde porta hepatis.



andere structurele variaties, zoals asplenie, polysplenie en situs inversus (de zogenaamde congenitale vorm). Op grond van klinische en histologische kenmerken wordt verondersteld dat de verworven vorm berust op een progressieve, immuungemedieerde destructie en obliteratie van de galwegen als gevolg van blootstelling aan een exogene, mogelijk virale noxe.

Hepatoporto-enterostomie volgens Kasai is de enige potentieel correctieve operatie voor biliaire atresie. Bij deze operatie wordt het atretische extrahepatische galwegsysteem geresecteerd tot op het niveau van de porta hepatis. Vervolgens wordt een jejunumlis (Roux-en-Y lis) via een anastomose verbonden met de opengelegde porta hepatis, waarbij er in elk geval extrahepatisch weer continuïteit is tussen lever en darm (figuur 22.10). Beschadiging en atresie van intrahepatische galwegen kunnen echter niet chirurgisch gecorrigeerd worden. Bij 40 procent van de geopereerde patiënten herstelt de galaf-

vloed zich en verdwijnt de geelzucht. Uiteindelijk is echter bij meer dan 90 procent van de patiënten op termijn een levertransplantatie geïndiceerd, meestal op de kinderleeftijd. De prognose ten aanzien van overleving met de eigen lever verbetert naarmate de Kasai-operatie vroeger verricht wordt.

22.6.1.2 Overige indicaties voor levertransplantatie

Metabole ziekten die een indicatie kunnen vormen voor levertransplantatie zijn bij kinderen gedeeltelijk dezelfde als bij volwassenen (bijv. de ziekte van Wilson en cystic fibrose). Andere metabole aandoeningen kunnen op jonge leeftijd echter dermate levensbedreigend zijn dat de patiënt de volwassen leeftijd zonder levertransplantatie niet zou bereiken. Voorbeelden hiervan zijn citrullinemie, tyrosinemie, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie en verschillende vormen van progressieve familiale intrahepatische cholestase (PFIC).

22.6.2 Pretransplantatiezorg

Bijna de helft van de levertransplantaties bij kinderen vindt plaats voor de leeftijd van 2 jaar. Het grootste gedeelte van deze patiënten heeft een eindstadium van een cholestatische leverziekte, hetgeen meestal gepaard gaat met ernstige ondervoeding en ontwikkelingsachterstand. Ernstige groeiachterstand is een risicofactor op pre- en postoperatieve morbiditeit en mortaliteit. Pretransplantatiezorg behelst daarom een agressief voedingsbeleid, waarbij de kinderen hypercalorisch worden gevoed, zonodig via continue sondevoeding.

22.6.3 Chirurgische aspecten

Een belangrijk verschil tussen levertransplantaties bij kinderen en bij volwassenen is het feit dat de meeste postmortale orgaandonoren volwassenen zijn. Hierdoor kan bij kinderen slechts zelden gebruikgemaakt worden van een volledige (kinder)donorlever. Als alternatief werd daarom eind jaren tachtig van de vorige eeuw in Parijs de leverreductietechniek (*reduced size*-levertransplantatie) geïntroduceerd, door Bismuth en Houssin.^{[54][55]} Bij deze techniek wordt een deel van een volwassen donorlever af gehaald, op zo'n manier dat het resterende

Figuur 22.11

Voorbeeld van een volledige kinderdonorlever (A) en een split-levertransplantaat (linkslaterale segmenten) afkomstig van een volwassen postmortale donor (B). Het splitsingsvlak van de splitlever is bedekt met fibrinelijm en een collageenmatje ter voorkoming van bloedingen en gallekkage. (Foto's beschikbaar gesteld door dr. P.M.J.G. Peeters, UMCG.)



deel klein genoeg is om bij een kind te kunnen worden geïmplant. Hoewel hiermee de kans op tijdige levertransplantatie voor kinderen wordt vergroot, is het nadeel van deze techniek dat hierdoor potentiële donoren onttrokken worden aan de pool voor volwassen patiënten ten voordele van de kinderen. Ook wordt een potentieel bruikbaar en functioneel deel van de lever bij deze techniek niet gebruikt. Daarom werd de reduced size-techniek al snel verder verfijnd, waardoor ook het andere deel geschikt kon blijven voor transplantatie. Zo ontstond de split levertransplantatietechniek (figuur 22.11, zie ook par. 22.3.4).^[56] Voor het splitsen van donorlevers wordt gebruikgemaakt van chirurgische technieken die ook worden gebruikt bij leverresecties en die ervaring met leverchirurgie en goede kennis van de leveranatomie vereisen.

Behalve transplantatie van gereduceerde en gesplitste levers bestaat er sinds een aantal jaren ook de mogelijkheid van donatie door een levende donor.^[57] Vaak is de donor een van de ouders van het zieke kind. Bij de levende donor wordt een resectie verricht van de linkslaterale segmenten van de lever, die vervolgens gebruikt worden voor transplantatie bij het kind.

22.6.4 Postoperatieve zorg

De postoperatieve situatie bij kinderen verschilt op een aantal punten van die bij volwassenen. In de eerste plaats is er bij jonge kinderen die een cholestatische leverziekte hadden vaak sprake van een ernstige groeiachterstand. In de jaren na transplantatie kan meestal een forse inhaalgroei bereikt worden. Desondanks blijkt uit eigen historische gegevens dat ongeveer de helft van de getransplanteerde kinderen uiteindelijk een lengte bereikt die lager is dan $-1,3$ SD van hun 'targetlengte'.^[58] Het is aannemelijk dat een deel van deze achterblijvende groei kan worden toegeschreven aan het gebruik van corticosteroiden als immuunsuppressie. De laatste jaren is het corticosteroidengebruik in de verschillende immunosuppressieve schema's sterk verlaagd.

Een tweede specifieke situatie na kinderlevertransplantatie is de verhoogde kans op een primo-infectie met het Epstein-Barr-virus (EBV) en het hieraan gekoppelde verhoogde risico op posttransplantatie-immunoproliferatieve ziekte (PTLD). De meeste kinderen worden op jonge leeftijd getransplanteerd, op een moment dat zij immunonaïef zijn tegen EBV. Zij lopen dan ook een hoge kans op het ontwikkelen van een primo-infectie met EBV onder immuungesupprimeerde omstandigheden.^[59] De EBV-bron kan het getransplanteerde orgaan zijn, het virus kan afkomstig van EBV-positieve oudere kinderen of volwassenen of er kan sprake zijn van een normale nosocomiale besmetting. PTLD wordt in eerste instantie behandeld met het verlagen of volledig staken van de immuunsuppressie, met de hierbij horende risico's op resectie van de lever. Bij onvoldoende effect kunnen andere middelen noodzakelijk zijn, inclusief monoklonale antilichamen (anti-CD20) en chemotherapie.

Een derde aandachtspunt na levertransplantatie

bij kinderen is de ontwikkeling. Enerzijds kan de ontwikkeling vertraagd zijn geraakt door een langdurige ziekteperiode voor de transplantatie. Anderzijds blijkt postoperatief de periode van puberteit en adolescentie tot psychologische druk te leiden in het gezin. In deze fase kan extra begeleiding nodig zijn om de autonomie van zorg en medicijngebruik succesvol van de ouders aan het kind over te dragen.

22.6.5 Uitkomsten op de lange termijn

De langetermijnoverleving na levertransplantatie bij kinderen is goed. Het overlevingspercentage een jaar na transplantatie bedraagt 85 tot 90 procent en dit percentage blijft in de daaropvolgende jaren redelijk stabiel. De tienjaarsoverleving bij kinderen na levertransplantatie bedraagt 75 tot 80 procent.

Uit Groningse ervaringen is gebleken dat circa 7 procent van de kinderen binnen tien jaar na de (eerste) levertransplantatie een retransplantatie nodig heeft vanwege fibrose en uiteindelijk cirrose van het transplantaat. De pathogenese van dit transplantaatverlies is niet geheel duidelijk en onderwerp van nader onderzoek.

Tot slot kan het niet genoeg benadrukt worden dat levertransplantatie bij kinderen vaak niet alleen maar levensreddend is; de kwaliteit van overleven maakt het meestal mogelijk om 'gezonde' levensdoelen te realiseren in termen van relaties, gezinsvorming, opleiding en werk.

Literatuur

- 1 Killenberg P, Clavien P-A. Medical care of the liver transplant patient: Total pre-, intra- and postoperative management. 3rd ed. London: Wiley-Blackwell, 2006.
- 2 Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797-805.
- 3 Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *AJT* 2006;6(4):783-90.
- 4 Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant* 2008;8(2):419-25.
- 5 Freeman RB Jr. The model for end-stage liver disease comes of age. *Clin Liver Dis* 2007;11(2):249-63.
- 6 Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, De Las Heras D, Navasa M, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Arroyo V, Ginès P. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56(9):1283-90.
- 7 Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O'Grady J, Burroughs A, Hudson M. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252-7.
- 8 Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of

- small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693-9.
- 9 Walzer N, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: latest developments. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):312-9.
 - 10 Heimbach JK. Successful liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24(3):384-8.
 - 11 Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008;14(2):179-88.
 - 12 Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008;47(4):1401-15.
 - 13 Blei AT. Brain edema in acute liver failure. *Crit Care Clin* 2008;24(1):99-114, ix.
 - 14 Cholongitas E, O'Beirne J, Betrosian A, Senzolo M, Shaw S, Patch D, Burroughs AK. Prognostic impact of lactate in acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14(1):121-2.
 - 15 Macquillan GC, Seyam MS, Nightingale P, Neuberger JM, Murphy N. Blood lactate but not serum phosphate levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl* 2005;11(9):1073-9.
 - 16 Dhiman RK, Jain S, Maheshwari U, Bhalla A, Sharma N, Ahluwalia J, Duseja A, Chawla Y. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. *Liver Transpl* 2007;13(6):814-21.
 - 17 Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(4):441-8.
 - 18 Petrasek J, Jirsa M, Sperl J, Kozak L, Taimr P, Spicak J, Filip K, Trunicka P. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl* 2007;13(1):55-61.
 - 19 Vaquero J, Butterworth RF. Mild hypothermia for the treatment of acute liver failure – what are we waiting for? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(10):528-9.
 - 20 Hoek B van, et al. Protocol indicatiestelling en selectie voor levertransplantatie bij volwassenen in Nederland. *Herziene versie 2002*. www.hepatologie.org.
 - 21 Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. *Am J Transplant* 2008;8(3):667-72.
 - 22 Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson Comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1515-20.
 - 23 Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006;82(12):1683-8. Erratum in: *Transplantation* 2007;83(4):521.
 - 24 Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2004;6(2):69-75.
 - 25 Puppi J, Tan N, Mitry RR, Hughes RD, Lehec S, Mieli-Vergani G, Karani J, Champion MP, Heaton N, Mohamed R, Dhawan A. Hepatocyte transplantation followed by auxiliary liver transplantation – a novel treatment for ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Transplant* 2008;8(2):452-7.
 - 26 Hoek B van, Boer J de, Boudjema K, Williams R, Cor-smit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. *European Auxiliary Liver Transplant Registry. J Hepatol* 1999;30(4):699-705.
 - 27 Ringers J, Baranski AG, Dubbeld J, Sarton E, Veenendaal RA, Schaapherder AF, Linden E van der, Terpstra OT, Hoek B van. A novel technique for auxiliary partial liver transplantation with reno-portal anastomosis and avoidance of the hepatoduodenal ligament. *Am J Transplant* 2006;6(11):2802-8.
 - 28 Ringers J, Dubbeld J, Baranski AG, Coenraad M, Sarton E, Schaapherder AF, Hoek B van. Reuse of auxiliary liver grafts in second recipients with chronic liver disease. *Am J Transplant* 2007;7(11):2615-8.
 - 29 Belghiti J, Sommacale D, Dondéro F, Zinzindohoué F, Sauvanet A, Durand F. Auxiliary liver transplantation for acute liver failure. *HPB (Oxford)* 2004;6(2):83-7.
 - 30 Lodge JP, Dasgupta D, Prasad KR, Attia M, Toogood GJ, Davies M, Millson C, Breslin N, Wyatt J, Robinson PJ, Bellamy MC, Snook N, Pollard SG. Emergency subtotal hepatectomy: a new concept for acetaminophen-induced acute liver failure: temporary hepatic support by auxiliary orthotopic liver transplantation enables long-term success. *Ann Surg* 2008;247(2):238-49.
 - 31 Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Amersi F, Goss J, Chen P, Dawson S, Lerner S, Nissen N, Imagawa D, Colquhoun S, Arnout W, McDiarmid SV, Busuttill RW. Predictors of survival after in vivo split liver transplantation: analysis of 110 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232(3):312-23.
 - 32 Broering D, Schulte Am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2004;6(2):76-82.
 - 33 Wilczek HE, Larsson M, Yamamoto S, Ericzon BG. Domino liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(2):139-48.
 - 34 Tamura S, Sugawara Y, Kokudo N. Donor evaluation and hepatectomy for living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15(2):79-91.
 - 35 Soejima Y, Taketomi A, Ikegami T, Yoshizumi T, Uchiyama H, Yamashita Y, Meguro M, Harada N, Shimada M, Maehara Y. Living donor liver transplantation using dual grafts from two donors: a feasible option to overcome small-for-size graft problems? *Am J Transplant* 2008;8(4):887-92.
 - 36 Sevmis S, Karakayali H, Karakayali F, Savas NA, Akkoc H, Haberal M. Postsurgical complications in living-related liver donors. *Transplant Proc* 2008;40(1):245-7.
 - 37 Berg CL, Gillespie BW, Merion RM, Brown RS Jr, Abecassis MM, Trotter JF, Fisher RA, Freise CE, Ghobrial RM, Shaked A, Fair JH, Everhart JE, A2ALL Study Group. Improvement in survival associated with adult-to-adult living donor liver transplantation. *Gastroenterology* 2007;133(6):1806-13.
 - 38 McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mullhaupt B, Weber M, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg* 2007;246(6):940-6; discussion 946-8.

- 39 Pertejo MA, Torres JG, Gillem PG, Jiménez JC, Rodríguez FS, Argente GR, Aleixandre IS. Initial poor function in the age of old donors: prognostic factors. *Transplant Proc* 2007;39(7):2109-11.
- 40 Hoekstra H, Tian Y, Jochum W, Stieger B, Graf R, Porte RJ, Clavien PA. Dearterialization of the liver causes intrahepatic cholestasis due to reduced bile transporter expression. *Transplantation* 2008;85(8):1159-66.
- 41 Boyvat F, Aytekin C, Harman A, Sevmiş S, Karakayali H, Haberal M. Endovascular stent placement in patients with hepatic artery stenoses or thromboses after liver transplant. *Transplant Proc* 2008;40(1):22-6.
- 42 Eksteen B, Neuberger JM. Mechanisms of disease: the evolving understanding of liver allograft rejection. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5(4):209-19.
- 43 Piselli P, Zanfi C, Corazza V, Ferretti S, Scuderi M, Arana MG, Secchia SB, Lauro A, Dazzi A, Pinna A, Ettorre GM, Vennarecci G, Santoro R, Ferretti G, Gusman N, Berloco PB, Grossi P, Angeletti C, Bellelli S, Costa AN, Ippolito G, Girardi E, Serraino D. Incidence and timing of infections after liver transplant in Italy. *Transplant Proc* 2007;39(6):1950-2. Erratum in: *Transplant Proc* 2007;39(9):2930.
- 44 Bedini A, Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, Di Benedetto F, Venturelli C, Masetti M, Prati F, Mussini C, Borghi V, Girardis M, Gerunda GE, Rumpianesi F, Esposito R. Gram-positive bloodstream infections in liver transplant recipients: incidence, risk factors, and impact on survival. *Transplant Proc* 2007;39(6):1947-9.
- 45 Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, Knijff P de, Hoek B van, Verspaget HW, Berger SP, Daha MR, Frölich M, Slik AR van der, Doxiadis II, Roep BO, Schaapherder AF. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology* 2005;129(2):408-14.
- 46 Mark W, Graziadei I, Bargehr D, Vogel W, Boesmueller C, Tabarelli W, Pomaroli A, Ladumer R, Steurer W, Koenigsrainer A, Margreiter R, Bonatti H. Infectious complications limit the outcome of liver transplantation in medical urgency code 2 patients. *Transplant Proc* 2005;37(2):1224-6.
- 47 Hellinger WC, Bonatti H, Yao JD, Alvarez S, Brumble LM, Keating MR, Mendez JC, Kramer DJ, Dickson RC, Harnois DM, Spivey JR, Hughes CB, Nguyen JH, Steers JL. Risk stratification and targeted antifungal prophylaxis for prevention of aspergillosis and other invasive mold infections after liver transplantation. *Liver Transpl* 2005;11(6):656-62.
- 48 Shah T, Lai WK, Mutimer D. Impact of targeted oral ganciclovir prophylaxis for transplant recipients of livers from cytomegalovirus-seropositive donors. *Transpl Infect Dis* 2005;7(2):57-62.
- 49 Koch DG, Christiansen L, Lazarchick J, Stuart R, Willner IR, Reuben A. Posttransplantation lymphoproliferative disorder – the great mimic in liver transplantation: appraisal of the clinicopathologic spectrum and the role of Epstein-Barr virus. *Liver Transpl* 2007;13(6):904-12.
- 50 Holt AP, Thorburn D, Mirza D, Gunson B, Wong T, Haydon G. A prospective study of standardized non-surgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 2007;84(7):857-63.
- 51 Verdonk RC, Buis CI, Jagt EJ van der, Gouw AS, Limburg AJ, Slooff MJ, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haagsma EB. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007;13(5):725-32.
- 52 Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, Baranski AG, Kazemier G, Coenraad MJ, Berg AP van den, Hoek B van. Similar graft and patient survival in liver transplantation with brain death and controlled cardiac death donors with restrictive acceptance criteria. *Aangeboden*.
- 53 Pfitzmann R, Nüssler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21(3):234-46.
- 54 Bismuth H, Houssin D. Reduced size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984;95:367-70.
- 55 Porte RJ. Split-levertransplantatie. In: Duin F van, Haase B, Hoitsma A, Porte RJ, redactie. *Organ- en weefseldonatie en transplantatie*. Nederlandse Transplantatie Vereniging, 2007.
- 56 Pichelmayer R, Ringe B, Gubernatis G, et al. Transplantation einer Spenderleber auch bei zwei Empfänger (Splittingtransplantation): eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegmenttransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:127-30.
- 57 Slooff MJH, Kazemier G. Levertransplantatie met een levende donor. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:2257-9.
- 58 Scheenstra R, Gerver WJ, Odink RJ, Soest H van, Peeters PMJG, Verkade HJ, Sauer PJJ. Growth and final height after liver transplantation during childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:165-71.
- 59 Scheenstra R, Verschuuren EAM, Haan A de, Slooff MJH, The TH, Bijleveld CMA, Verkade HJ. The value of prospective monitoring of EBV DNA in blood samples of pediatric liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2004;6:15-22.