

TABEL VII. VERGELIJKING RESULTATEN VAN VERSCHILLENDE TYPEN DONORS

Donor	Aantal ontvangers	Periode* (maanden)	Creatinineklaring* (ml/min.)	Prednison* (mg/dag)	Aantal afstotingsreacties*
Familieelid	6	13 (2-29)	70 (50-100)	16 (25-40)	2 (1-3)
Postmortale donor	9	9 (1½-18)	77 (45-100)	17 (10-45)	2 (0-5)

*Gemiddelde en uiterste waarden.

klein en de postoperatieve periode in de meeste gevallen nog te kort om een oordeel mogelijk te maken over de betekenis die de typering van de leukocyten groepen van donoren en ontvangers in dit verband heeft gehad. Wel kan worden gezegd, dat het dank zij de bovengenoemde computermethode mogelijk was, bij twee van de negen transplantaties waarbij de nier van een overledene werd gebruikt, identiteit van donor en ontvanger te verwezenlijken. Bij één patiënt (nr. 2) werd na de transplantatie eveneens identiteit met de donor vastgesteld. Deze patiënt toonde geen enkele afstotingsreactie, de beide anderen echter wel, nl. nr. 6 driemaal en nr. 15 éénmaal.

Bij vijf patiënten vond de transplantatie langer dan een jaar geleden plaats. Zij verkeren allen in goede toestand. De dosis prednison varieert van 2,5 tot 15 mg, de dosis azathioprine van 100-200 mg per dag. Drie patiënten ontvingen de nier van een familieelid, twee van een overledene. Het is nog niet mogelijk, te voorspellen hoe het verdere beloop zal zijn. Wel kan worden vermeld, dat van de 46 patiënten bij wie

Levertransplantatie

DOOR DR. M. N. VAN DER HEYDE, TE ARNHEM

In toenemende mate worden wij sinds enige tijd benaderd door collegae die ons patiënten voorstellen, met de vraag of deze niet in aanmerking zouden kunnen komen voor een levertransplantatie. Het betreft in de eerste plaats kinderartsen, geconfronteerd met de behandeling van een patiëntje met een atresie van de galwegen. Voor deze afwijking is slechts bij hoge uitzondering chirurgische therapie mogelijk; slechts een levertransplantatie zou hier enige kans op herstel bieden. Toch hebben wij tot op heden nog niet kunnen besluiten, tot klinische toepassing van deze ingreep over te gaan. Eén van de redenen hiervoor is, dat wij weliswaar over voldoende ervaring bij proefdieren beschikken, doch dat er een aantal problemen overblijven, die pas in het klinische experiment kunnen worden opgelost. Tot voor kort is slechts in enkele incidentele gevallen langdurige observatie van een patiënt, levend met een getransplanteerde lever, mogelijk geweest. Onze terughoudendheid werd dus in de eerste instantie bepaald door het feit dat wij nog

Naar een voordracht, gehouden voor het Ledencongres van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst, te Groningen, 4-5 oktober 1968.

STARZL in de periode 1962-1963 niertransplantatie verrichtte, waarbij gebruik werd gemaakt van de nier van een familieelid, 31 patiënten na één jaar nog in leven waren. In de daaropvolgende 4-5 jaar overleden van deze 31 patiënten slechts drie. Bij één patiënt vond een retransplantatie plaats. Over het verdere beloop op langere termijn bij het gebruik van nieren van overledenen is nog te weinig bekend.

In dit verband moge tenslotte met nadruk worden gesteld, dat het mislukken van een niertransplantatie niet hoeft te betekenen dat de patiënt overlijdt. Indien, om welke reden dan ook, de functie van een getransplanteerde nier dreigt verloren te gaan, aarzele men niet, deze nier te verwijderen en de patiënt weer met intermitterende hemodialyse te behandelen. Het is o.a. door HUME aangetoond, dat het na een wachttijd van enkele maanden mogelijk is, opnieuw een transplantatie te verrichten. Er zijn nu reeds tientallen patiënten bekend, bij wie pas na een tweede of zelfs derde transplantatie een goed resultaat werd verkregen.

Naschrift

Na de afsluitingstermijn van 1 augustus 1968 werd nog bij drie patiënten een nier getransplanteerd, die in alle gevallen van een overledene afkomstig was. Bij twee herstelde de nierfunctie zich vlot. De derde patiënt overleed vijf dagen na de transplantatie aan een toxisch infectieuze shock ten gevolge van een septicemie door *Klebsiella*, nadat de nier reeds tekenen van herstel had getoond. De „porte d'entrée" van deze foudroyante infectie is nog niet bekend.

niet konden steunen op de ervaring van anderen. Wij wachtten tot, zoals BARNARD het uitdrukte, „anderen de sprong in het koude water hadden aangedurfd".

Dit zou misschien een reden voor U kunnen zijn om ons van lafheid te beschuldigen. Moge ik daarom in het navolgende trachten, U een indruk te geven van de problemen waarvoor de levertransplantatie ons ook nu, na een experimentele ervaring van meer dan twaalf jaar, nog stelt.

Het uitvoeren van een levertransplantatie bij een patiënt is toelaatbaar wanneer kan worden voldaan aan de volgende eisen. Men moet beschikken over een bruikbaar transplantaat en over een methode van implantatie, die garandeert dat de ontvanger een aanvaardbare kans heeft om de ingreep te overleven. Tenslotte moet men voldoende zekerheid hebben dat het transplantaat na de implantatie zo blijft functioneren dat het leven van de ontvanger erdoor wordt verlengd en veraangenaamd.

Het eerste vereiste stelt in het bijzonder met betrekking tot de lever hoge eisen aan de conservering van het orgaan gedurende de ischemische periode die aan de revascularisatie voorafgaat; het tweede dwingt

ons te streven naar een methode van transplantatie, die een zo gering mogelijk risico voor de patiënt meebrengt. Het behoud van de functie van het transplantaat tenslotte is bij de lever niet alleen afhankelijk van het succes van de toegepaste immunosuppressie, doch wellicht in de eerste plaats van de vraag of het resultaat van de gevolgde chirurgische techniek zo is dat de omstandigheden waarin het orgaan komt te verkeren, gunstig genoeg zijn om zijn voortbestaan mogelijk te maken.

Daar de eisen die aan de conservering worden gesteld, bij de verschillende implantatiemethoden niet dezelfde zijn, zal ik beginnen met een bespreking van de chirurgische techniek.

Over het algemeen geldt bij orgaantransplantatie dat men de reïmplantatie op twee manieren kan uitvoeren: orthotoop of heterotoop. Orthotope implantatie wil zeggen: implantatie op de plaats waar het orgaan zich hoort te bevinden, terwijl bij de heterotope implantatie het orgaan op een andere plaats wordt aangebracht. Wat de lever betreft, is van beide mogelijkheden zowel in het laboratorium als in de kliniek gebruik gemaakt.

Een orthotope implantatie is slechts mogelijk indien in dezelfde zitting van de ingreep de eigen lever van de ontvanger verwijderd is. Dit is op zichzelf reeds een tijdrovende en traumatiserende procedure, die wij een patiënt slechts zouden willen aandoen indien dit absoluut noodzakelijk is. De patiënt die deze grote ingreep heeft overleefd, is dan terstond hierna ten volle afhankelijk van het transplantaat. Ik herinner U eraan dat wij hier te maken hebben met de transplantatie van een bij een overleden donor verkregen orgaan; de ervaring bij de kadaverniertransplantatie heeft ons geleerd dat het meestal enige tijd duurt voordat er een volledig functieherstel is ingetreden: soms zijn herhaalde dialyses noodzakelijk.

Over het equivalent hiervan beschikken wij niet bij een falende leverfunctie. De ontvanger wordt hiermee dus aan een tweede ernstig risico blootgesteld. Een derde belangrijk risico tenslotte is de zeer reële kans dat er een tijdelijk verlies van leverfunctie intreedt als gevolg van een acute afstotingsreactie.

Primair van de lever uitgaande tumoren zijn in Nederland zeldzaam. De indicatie tot het uitvoeren van een levertransplantatie zal dan ook slechts bij hoge uitzondering worden gevormd door de noodzaak, bij een patiënt een totale hepatectomie te verrichten. Veeleer zullen wij te maken hebben met patiënten bij wie de eigen lever niet meer voldoende functioneert, en die dus een nieuwe lever nodig hebben, doch zonder risico de oude kunnen behouden. De mogelijkheid om de patiënt een dergelijke hulplever te geven, wordt ons geboden door de heterotope transplantatie. Het is om deze reden dat wij ons in Nederland op de bestudering van de mogelijkheid tot klinische toepassing van deze vorm van levertransplantatie hebben toegelegd.

Er werd hierbij uitgegaan van een methode voor heterotope transplantatie van de lever, die door mij werd bewerkt in het laboratorium van C. STUART

WELCH. Het betreft hier een methode waarbij niet de gehele lever, doch slechts de linkerhelft van het orgaan wordt getransplanteerd. Op technische details wil ik hier niet ingaan, doch ik wil U wel wijzen op een belangrijk principe. Zoals U weet, heeft onder normale omstandigheden de lever twee afferente bloedvaten: de arteria hepatica en de vena portae. Het zal U duidelijk zijn dat het chirurgisch-technische gedeelte van de levertransplantatie in hoge mate vereenvoudigd wordt wanneer bij de revascularisatie van het transplantaat wordt afgezien van het herstel van de portale circulatie. Bij het tot stand komen van de door mij beschreven techniek is dan ook doelbewust afgezien van pogingen om de portale doorstroming van het transplantaat te herstellen. Doelbewust, omdat het in het experiment bij de hond technisch weliswaar niet moeilijk is, het transplantaat te laten doorstromen met het portale bloed van de ontvanger, maar dit bij de mens, wanneer van heterotope implantatie gebruik wordt gemaakt, zeer moeilijk zou zijn.

Ter toetsing van de waarde van onze methode richtten wij bij een aantal honden waarbij wij een transplantatie uitgevoerd hadden, gelijktijdig een hepatectomie. Het bleek dat het heterotope partiële levertransplantaat, dat niet voorzien was van een verbinding met het portale stelsel van de ontvanger, in staat was het proefdier in leven te houden.

Inmiddels waren wij niet de enigen die zich bezighielden met experimentele heterotope transplantaties van de lever. Ook STARZL uit Denver in de Verenigde Staten, die in de jaren tussen 1960 en 1963 een reeks bewonderenswaardige resultaten had bereikt met orthotope transplantaties, had zeer wel ingezien dat aan deze methode ernstige bezwaren kleven. Ook hij had zich gerealiseerd dat een heterotoop transplantaat zonder porta-bloed de meest ideale oplossing voor de klinische praktijk zou bieden. Zijn experimenteel onderzoek op dit gebied leverde echter een onrustbarende conclusie op. Hij stelde vast, dat een heterotoop ingebrachte lever die niet met porta-bloed wordt doorstroomd, in 10-14 dagen atrofieert. Wordt echter een anastomose tot stand gebracht tussen het transplantaat en het portale stelsel van de ontvanger, en al diens portale bloed door het transplantaat geleid, dan blijft het transplantaat intact en atrofieert de eigen lever van de gastheer.

De conclusie lag voor de hand dat het voortbestaan van hetzij het transplantaat, dan wel de eigen lever bepaald wordt door een zich in het porta-bloed bevindende factor: een nog niet geïdentificeerde hepatotrope substantie. Het bestaan van een dergelijke factor werd, mede als gevolg van de bovengenoemde experimenten, jarenlang in de Verenigde Staten als vaststaand beschouwd. Aangezien men — evenals wij — zich er van bewust was, dat het bij de mens bijzonder moeilijk zou zijn, een heterotoop levertransplantaat op adequate wijze van porta-bloed te voorzien, meende men dat er voor deze vorm van transplantatie geen toekomst bestond.

Het is echter de vraag of de conclusies die STARZL

en zijn medewerkers hebben getrokken uit de waarnemingen bij hun experimenten, stand houden. Onze landgenoot SCHALM kwam op theoretische gronden tot een afwijkende interpretatie, die wij inmiddels in het dierexperiment hebben kunnen waarmaken. SCHALM was van mening dat wij bij de waargenomen atrofie van het niet met porta-bloed doorstroomde, heterotopie, auxilliaire levertransplantaat te maken hebben met een gevolg van een fenomeen, dat hij functionele competitie heeft genoemd. Gezien het bijzondere belang dat dit verschijnsel ook bij de klinische toepassing van levertransplantaties zal hebben, wil ik er hier zeer in het kort op ingaan.

Dit door SCHALM en medewerkers beschreven fenomeen bestaat in het volgende: wanneer van twee delen van de lever het ene ten opzichte van het andere in een nadelige positie wordt gebracht, atrofieert dit eerste deel, terwijl het tweede deel in gelijke mate hypertrofieert. In het experiment kan zo atrofie van een deel van de lever worden verkregen, door hiervan de afvoerende galweg of de bijbehorende tak van de vena portae te onderbinden. Het resterende deel van de lever, dat functioneel bevoordeeld is, hypertrofieert tezelfdertijd, zodat de totale hoeveelheid functionerend leverweefsel voldoende blijft. De atrofie is dus een luxe die de lever zich kan veroorloven omdat het functioneel bevoordeelde gedeelte er door hypertrofie voor zorg draagt dat er geen tekort ontstaat. Dit principe toepassende op de situatie na een auxilliaire transplantatie bij een proefdier met een intacte eigen lever, redeneerde SCHALM als volgt: wij hebben hier te maken met een overtollige hoeveelheid leverweefsel, waarvan een gedeelte functioneel in het nadeel is, namelijk door de afwezigheid van doorstroming met porta-bloed. Het is dus te verwachten dat een gedeelte van de totale hoeveelheid leverweefsel zal atrofieren nl. het deel dat zich in de minst gunstige omstandigheden bevindt. Het porta-bloed heeft dus naar deze opvatting geen absolute doch slechts een relatieve betekenis.

In een serie experimentele onderzoeken hebben wij deze hypothese van SCHALM kunnen waarmaken. Zoals is gezegd, atrofieert een auxilliair levertransplantaat dat niet met het portale stelsel van de ontvanger is verbonden, binnen twee weken. Wordt echter de eigen lever van de ontvanger functioneel in het nadeel gebracht ten opzichte van het transplantaat, dan kan men hierdoor de atrofie voorkomen.

In het experiment hebben wij om dit te kunnen aantonen, bij onze proefdieren de galwegen van de eigen lever onderbonden, en tevens of een porta-cavale shunt aangelegd — waardoor dus ook de eigen lever geen porta-bloed krijgt — dan wel de arteria hepatica onderbonden. Willen wij nu de heterotopie transplantatie in de kliniek toepassen, dan zal ook hier rekening moeten worden gehouden met het competitieprincipe. Anders dan in het experiment zullen wij hier het transplantaat inbrengen bij iemand van wie de lever verre van gezond is. Bij iemand met atresie van de galwegen gaan wij na de transplantatie uit van een situatie waarbij de eigen lever bovendien nog een

aantoonbare handicap heeft: er is geen normale galafvoer. Gewoonlijk bestaat er bij deze patiëntjes in het stadium waarin wij een transplantatie zouden overwegen, reeds een duidelijke cirrose, dus ook de portale doorstroming van de eigen lever is gestoord. Toch blijft het een onbeantwoorde vraag of het transplantaat, dat voortdurend blootgesteld is aan de immunologische afweer van de ontvanger, in staat zal zijn zich te handhaven in aanwezigheid van een niet antigene eigen lever. Dit is één van de vragen waarop ik in het begin van deze voordracht doelde, die slechts in het klinisch experiment zal kunnen worden beantwoord.

Een tweede vraag die wij wel experimenteel hebben trachten te benaderen, is, of het porta-bloed nu wel of niet onmisbaar is voor het levertransplantaat. Zoals ik reeds zei, is men er in het bijzonder in de Verenigde Staten dusdanig van overtuigd dat dit wel het geval is, dat men op deze grond de heterotopie transplantatie verwerpt. Nu wij hebben kunnen aantonen dat de vroege atrofie van het transplantaat dat geen porta-bloed ontvangt, voorkomen kan worden door rekening te houden met het competitieprincipe, komt het probleem anders te liggen. De vraag is nu of een lever die niet wordt doorstroomd met porta-bloed ook op de lange duur levensvatbaar is. Wij kennen deze situatie bij patiënten met een porta-cavale shunt, en bij degenen met een op jeugdige leeftijd zich voordoende trombose van de vena portae. De ervaring leert dat deze mensen in leven blijven. Of de lever nu wel of niet optimaal functioneert, is naar onze mening niet relevant: met onze transplantatie willen wij immers, voorlopig althans, alleen het leven van de patiënt verlengen. Tenslotte kan ik U mededelen dat er op dit ogenblik nog een hond in leven is, waarbij anderhalf jaar geleden de linkerhelft van de lever naar rechts onder de buik werd getransplanteerd, zonder enige verbinding met het portale stelsel, terwijl de rechterhelft werd verwijderd. Een biopt van deze lever kan ik U niet tonen, maar ik vind dit ook niet ter zake doende, want belangrijk is alleen dat deze hond leeft met een heterotoop, niet van porta-bloed voorzien levertransplantaat.

Onder het genoemde voorbehoud, dat wij niet weten welke betekenis het ziek-zijn van de eigen lever enerzijds, en het onderhevig zijn aan immunologische agressie van het transplantaat anderzijds, heeft in het spel van de functionele competitie, zou ik hier willen stellen dat wij nu in Nederland beschikken over een in het experiment ruimschoots beproefde methode voor transplantatie van de lever, die wij, wat de omvang van de ingreep betreft, verantwoord aan een patiënt kunnen voorstellen.

Het eerste vereiste voor een verantwoorde transplantatie is dat men moet beschikken over wat ik heb genoemd een bruikbaar transplantaat. Wij komen hiermee op het gebied van de orgaanconservering. Het is zonder meer duidelijk dat wij voor het verrichten van een levertransplantatie slechts zullen kunnen beschikken over organen, verkregen van reeds overleden donors. Ook bij de niertransplantatie wordt hiervan

in toenemende mate gebruik gemaakt. De ervaring hierbij heeft geleerd dat een eenmaal schoongespoelde en gekoelde nier uren kan worden bewaard zonder aan bruikbaarheid in te boeten. Zo sprak ik onlangs in Zweden met een patiënte die zich zeer wel bevond met een nier die zeven uur ischemisch was geweest voordat de circulatie was hersteld.

Het is bij de nier, althans binnen redelijke grenzen, niet zozeer de totale duur van de ischemie die de prognose bepaalt, alswel de periode waarin het orgaan, zonder te zijn afgekoeld, in het lichaam van de donor verblijft. Voor de lever geldt weliswaar hetzelfde, de beschikbare tijd is echter aanzienlijk korter.

De warme ischemische periode, dat wil zeggen de tijdsduur tussen het overlijden van de donor en het beginnen van de koeling van de lever, mag bij dit orgaan niet meer dan tien tot vijftien minuten bedragen. Zonder bijzondere maatregelen kan ook de gekoelde lever niet langer dan een goed uur worden bewaard. Het zal U duidelijk zijn dat het ten enen male onmogelijk is, in een dergelijk kort tijdsbestek een levertransplantatie uit te voeren. Het tijdsinterval tussen de dood van de donor en het ogenblik waarop bij de ontvanger de circulatie van het transplantaat kon worden hersteld, is afhankelijk van een aantal factoren: één hiervan is de gevolgde methode. Zoals is gezegd, moet bij een orthotope transplantatie een hepatectomie bij de ontvanger voorafgaan, waardoor de ischemische periode naar alle waarschijnlijkheid aanzienlijk wordt verlengd. Bij de heterotope implantatie kan de duur van dat deel van de ingreep dat aan de revascularisatie voorafgaat, korter zijn, doch wij hebben berekend dat wij ook bij deze methode nog rekening moeten houden met een tijdsduur van 3-4 uur.

Experimentele en klinische ervaringen van anderen hebben geleerd dat een niet doeltreffend tegen langdurige ischemie beschermd lever na reïmplantatie niet alleen zoals de nier, zijn functie verliest, maar bovendien ook een directe bedreiging oplevert voor het leven van de ontvanger. Er kan een onbehandelbare stoornis ontstaan in de bloedstolling, met als gevolg dat de ontvanger op de operatietafel verbloedt, terwijl er zich ook zonder bloedverlies een irreversibele bloeddruk daling kan voordoen.

Nadat afdoende was aangetoond dat de lever een te transplanteren orgaan is, dat door adequate immunosuppressie ten minste even goed als de nier tegen afstoting beschermd kan worden, is men zich in verschillende centra intensief gaan bezighouden met het bestuderen van methoden van conservering, waarbij de lever geïsoleerd wordt doorstroomd, hetzij met bloed of met bloedvervangingsmiddelen, hetzij normotherm of in gekoelde toestand, terwijl bovendien door een aantal onderzoekers het gebruik maken van hyperbare zuurstof wordt aanbevolen. Na kennis te hebben genomen van de destijds toegepaste methoden zijn wij enige jaren geleden in het Leidse laboratorium voor chirurgie begonnen met een experimenteel onderzoek; de voornaamste doelstelling hiervan was, te komen tot een zo ongecompliceerd mogelijke conserveringstech-

niek die toepasbaar zou zijn voor de kliniek. De resultaten van dit onderzoek worden uitvoerig beschreven in het proefschrift van SCHALM Jr. Hij presenteert hierin een methode die aan de gestelde eisen voldoet, en die er in het kort op neer komt dat het transplantaat door middel van een infusie via de vena portae binnen tien minuten na de dood van de donor wordt gekoeld en schoongespoeld met een speciaal hiervoor samengestelde vloeistof, en vervolgens, na het inbrengen van een tweede vloeistof, weer via de vena portae, in gekoelde toestand wordt bewaard. De experimentele resultaten met deze methode zijn van dien aard, dat wij menen er ook in de kliniek gebruik van te kunnen maken, zij het met het voorbehoud, dat er sprake is van heterotope transplantatie. Hoewel de methode reeds door CALNE met succes werd toegepast in de kliniek, zouden wij er niet voor willen instaan dat deze ook bij orthotope implantatie verantwoord is. Hierbij zal over het algemeen van de meer ingewikkelde perfusietechnieken moeten worden gebruik gemaakt. Dit is een reden te meer waarom wij menen ons te moeten blijven concentreren op de heterotope transplantatie.

Een volgende reden hiervoor is, dat er naar onze mening nog te weinig bekend is omtrent het verloop van de immunologische afstotingsreactie van het levertransplantaat bij de mens. Wel bestaat er een ruime ervaring op dit gebied door het dierexperiment, waarbij vrijwel steeds van honden gebruik gemaakt is. Globaal kan men zeggen dat het zich laat aanzien, dat de immunosuppressie bij het levertransplantaat zeker niet méer problemen zal opleveren dan bij de nier. Het gebruik van antilymfocytenserum zal vermoedelijk een aanwinst betekenen bij levertransplantatie, omdat bekend is dat het tot op heden meest gebruikte immunosuppressivum (azothioprine) een toxische werking op de lever heeft. De ervaring leert dat er bij de ontvanger die gelijktijdig met antilymfocytenserum wordt behandeld, met relatief lage doseringen azothioprine kan worden volstaan.

Ik hoop U in het voorafgaande te hebben aangevoeld dat er aan de levertransplantatie zeer veel technische problemen kleven, doch dat wij een deel ervan op bevredigende wijze hebben opgelost. De vraag kan dus nu weer aan de orde komen of er op dit ogenblik in Nederland tot klinische toepassing van deze ingreep moet worden overgegaan. Met opzet zeg ik hier „moet” worden overgegaan. Immers, wij moeten ons zeer goed realiseren dat er een tijd komt, waarin wij — en dit geldt ook voor de verschillende orgaantransplantaties — moeten gaan spreken van operaties die wij onze patiënten niet langer mogen onthouden. Er is zoals ik reeds eerder zei, een groep van patiënten die zonder enige twijfel in aanmerking komen voor een levertransplantatie: de kinderen met een galwegatresie. Deze patiëntjes worden slechts bij hoge uitzondering ouder dan twee jaar, en met onze huidige mogelijkheden staan wij hier volkomen machteloos tegenover.

Het spreekt vanzelf dat wij ons bij het nemen van de beslissing om tot klinische levertransplantaties over

te gaan, niet alleen zullen laten leiden door de min of meer gunstige resultaten van onszelf en anderen in het dierexperiment. Minstens even belangrijk is datgene wat de ervaring, opgedaan bij de tot nu toe bij patiënten uitgevoerde levertransplantaties, ons leert. Een jaar geleden was deze ervaring zo bedroevend dat er wel bijzondere moed voor nodig was om een hernieuwde poging te wagen. Het zou mij te ver voeren, U hier een overzicht te geven van de oorzaken die geleid hebben tot het mislukken van al de levertransplantaties die zijn verricht in de jaren tussen 1962 en 1967. Belangrijk is echter het volgende: een deel van de mislukkingen is te wijten geweest aan slechte conservering van het transplantaat in een periode dat men hierover nog onvoldoende was georiënteerd. Dit behoeft met de tegenwoordig beschikbare methoden niet meer te gebeuren. Een aantal patiënten is overleden aan complicaties die zonder meer moeten worden toegeschreven aan de toxiciteit van de gebruikte immunosuppressiva. De ervaring met deze middelen is in de afgelopen jaren toegenomen; bovendien beschikken wij nu over de mogelijkheid, antilymfocytenserum te gebruiken, waardoor de toxische middelen in lagere dosering kunnen worden gegeven. Tenslotte is te verwachten dat de prognose op langere duur voor het transplantaat kan worden verbeterd door gebruik te maken van een histocompatibiliteitsonderzoek bij het selecteren van donor en ontvanger. Door de grote ervaring op dit gebied van onze landgenoot VAN ROOD verkeren wij hier voor dit laatste in een zeer gunstige positie.

Het bovenstaande maakt theoretisch de kans op slagen onder de huidige omstandigheden groter dan deze enige jaren geleden was. Gezien in het licht echter van het feit dat er tot juli 1967 ongeveer veertig levertransplantaties bij patiënten zijn uitgevoerd, waarvan er geen enkele met langdurig succes is be kroond, zal het U duidelijk zijn dat er moed voor nodig was om de eerste te zijn die weer een poging waagde. Degene die deze moed heeft gehad, is dezelfde Amerikaanse chirurg die bij het uitvoeren van niertransplantaties op grote schaal de spits heeft afgebeten, THOMAS STARZL uit Denver, Colorado. Deze fenomenale operateur heeft in het afgelopen jaar orthotope levertransplantaties bij 10 patiënten uitgevoerd, van wie op het ogenblik dat dit geschreven wordt, nog zes in leven zijn. Met deze ongeëvenaarde prestatie zijn wij in een nieuwe fase gekomen en is de situatie betreffende de transplantatie van de lever op dit tijdstip vergelijkbaar geworden met die van de nier in de zomer van 1963. Ware de situatie inderdaad analoog, dan zou dus te verwachten zijn dat er in de nu komende vijf jaar overal in de wereld en zeker ook in Nederland op grote

schaal tot levertransplantaties bij patiënten wordt overgegaan.

Geheel analoog is de situatie echter helaas niet. Immers, doordat bij de nier de mogelijkheid bestond gebruik te maken van levende donors, die veelal een hoge mate van compatibiliteit met de ontvanger hadden, was het mogelijk, ervaring op te doen bij een relatief gunstige groep, voordat op grote schaal tot het transplanteren van kadavernieren werd overgegaan. Hierbij komt dan nog het reeds genoemde feit dat de lever aanzienlijk minder goed tegen zowel warme als koude ischemie bestand is dan de nier; daardoor worden dus niet alleen hoge eisen aan de conservering van een eenmaal verkregen orgaan gesteld, doch bovendien is dit verkrijgen zelf ook moeilijker. Een laatste factor tenslotte die zeker het op grote schaal uitvoeren van levertransplantaties in hoge mate zal belemmeren, is het feit dat wij hier met zeer jeugdige patiënten te maken hebben. Immers, zoals ik reeds zei, denken wij hierbij in eerste instantie aan zuigelingen met een atresie van de galwegen. Voor deze kleine recipiënten zijn wij dus ook aangewezen op kleine donors, en die zijn er — gelukkig, zou ik willen zeggen — niet veel.

Ik zou het bovenstaande nu zo willen samenvatten: het is te verwachten dat er in het komende jaar in de centra die op dit gebied ervaring uit het dierexperiment hebben, levertransplantaties zullen worden uitgevoerd. Dit zal echter nog op een zeer bescheiden schaal moeten gebeuren, en ik vrees dat er weinig hoop is dat er in dit laatste op korte termijn verandering komt, omdat wij afhankelijk blijven van het geringe aanbod van donors. Toch staat het voor mij vast dat het op den duur mogelijk moet zijn, iedere patiënt die een levertransplantaat nodig heeft, te helpen. Ik zie hiervoor maar één mogelijkheid: de heterotransplantatie. Deze mogelijkheid lijkt nu nog ver verwijderd te zijn, maar was dit vijf, zes jaar geleden niet eveneens het geval met de homologe transplantatie? De tijd ontbreekt om op dit boeiende onderwerp hier in te gaan. Ik wil echter wel professor CALNE in Cambridge noemen, één van de pioniers op het gebied van de immunosuppressie bij het niertransplantaat, die onlangs heeft ontdekt dat de lever van het varken beschikt over eigenschappen die veelbelovende aspecten bieden voor transplantatie bij andere proefdieren en wellicht ook bij de mens. Sinds kort hebben wij ook in Nederland een begin gemaakt met de experimentele studie van de heterotransplantatie. Ik zou dan ook deze voordracht willen beëindigen met het uitspreken van de hoop dat de Nederlandse onderzoekers de tijd en de gelegenheid zullen vinden, dit onderzoek voort te zetten, en dat de overheid er zijn steun niet aan zal onthouden.