



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8695

Transplantatie van humane hepatocyten: Klinische indicaties, therapeutische waarde, vergelijking met levertransplantatie en kwaliteitsnormen

6 april 2011

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft op 29 september 2010 een adviesaanvraag van mevrouw de minister Laurette Onkelinx ontvangen inzake het klinisch gebruik van hepatocyten. De HGR is verzocht om een advies te geven met betrekking tot:

1. de klinische indicatiestelling voor het toedienen van hepatocyten;
2. de eventuele therapeutische waarde voor elke indicatie;
3. de positionering ervan in vergelijking met levertransplantatie;
4. de bijzondere normen inzake kwaliteit en vigilantie.

Het principe van een hepatocytentransplantatie (HT) berust op het feit dat een hepatocyt op celniveau in staat is autonoom alle metabole leveractiviteiten uit te oefenen. Als bron van hepatocyten wordt bij deze behandeling gebruik gemaakt van levers die in principe niet in aanmerking komen voor een "klassieke" levertransplantatie. De hepatocyten worden na isolatie uit de lever onmiddellijk bij de patiënt toegediend of eventueel enige tijd ingevroren bewaard, in afwachting van klinisch gebruik.

Dit advies heeft enkel betrekking op primair geïsoleerde en ingevroren mature hepatocyten en dus niet op hepatocytenprecursoren of op hepatocyten die *in vitro* zijn afgeleid uit precursoren.

Om op de gestelde vragen te kunnen antwoorden werd er een ad- hoc werkgroep opgericht, bestaande uit deskundigen in de volgende disciplines: hepatologie, levermetabolisme, pediatrie, celtherapie, cel- en weefselbanking.

2. CONCLUSIES

Op de vragen van Mevrouw de Minister formuleert de HGR volgende antwoorden:

Klinische indicaties en hun therapeutische waarde (vragen 1 en 2)

1) Metabole aandoeningen

Op basis van *case reports* en wat meer algemeen wordt aanbevolen door internationale experts beschouwt de werkgroep de volgende indicaties aanvaardbaar voor HT (als brug naar levertransplantatie):

- 1) de ziekte van Crigler-Najjar type I;
- 2) stoornissen in de ureumcyclus.

Bijkomende indicaties kunnen in beschouwing genomen worden maar de werkgroep adviseert in dit geval HT te beperken tot patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie en waarvoor eerst een gunstig advies werd bekomen van een nationale expertencommissie zoals BliC (*Belgian liver intestine Committee*). Binnen deze commissie zouden naast hepatologen ook pediaters moeten aangesteld worden.

Daarnaast kunnen nieuwe klinische indicaties opgenomen worden na klinische studies of na nieuwe literatuur gegevens. In het bijzonder wanneer er nieuwe indicaties komen, waaronder aandoeningen waarvoor geen levertransplantatie noodzakelijk/wenselijk is, wordt huidig advies I door de HGR herbekeken.

2) Acuut, chronisch en fulminant leverfalen

De toepassing van HT is voor deze indicaties tot dusver voornamelijk theoretisch en de evaluatie verkeert nog in een experimenteel stadium. Meer klinisch-wetenschappelijk onderzoek is dus nodig om de therapeutische waarde te kunnen evalueren.

Positionering hepatocytentransplantatie ten opzichte van levertransplantatie (vraag 3)

Op dit ogenblik zijn er geen studies die lever- en hepatocytentransplantatie hebben vergeleken. Zowel voor fulminant leverfalen, acuut en chronisch leverfalen als bij metabool leverlijden, lijkt op dit ogenblik orthotopie levertransplantatie nog steeds een meerwaarde te hebben t.o.v. HT. Tot dusver kan een HT vooral als een “overbruggingsbehandeling” naar een klassieke levertransplantatie worden gezien.

HT wordt nog als experimenteel aanzien maar meer wetenschappelijk onderzoek en het opstarten van gerandomiseerde klinische studies (om HT en levertransplantaties te vergelijken) moeten zeker aangemoedigd worden.

Het mag nooit voorkomen dat door het gebruik van levers voor HT, er levers niet kunnen gebruikt worden voor een standaard orthotopie levertransplantatie (OLT).

De HGR stelt voor dat de reden voor het niet-transplanteren van de donorlever die gebruikt is voor isolatie van hepatocyten, aan de bank medegedeeld wordt en dat deze documentatie bij de bank bewaard blijft.

Elke geëxplanteerde lever dient aangeboden te worden aan Eurotransplant. Pas wanneer het orgaan niet kan toegewezen worden door Eurotransplant, kan de lever gebruikt worden voor HT. De HGR adviseert om aan het BliC te vragen een standaard procedure uit te werken om de rekrutering en het gebruik van deze organen voor HT in België te maximaliseren.

Bijzondere normen inzake kwaliteit en vigilantie (vraag 4)

Voor het transplanteren van hepatocyten gelden thans de kwaliteits- en veiligheidsnormen zoals opgenomen in de wet van 19 december 2008 (en het uitvoeringsbesluit van 28 september 2009) alsook de algemene en specifieke kwaliteitsnormen van de HGR voor zover de handelingen in een ziekenhuisbank worden verricht. Zoniet is de Europese verordening 1394/2007 van toepassing.

Wanneer de hepatocyten worden uitgenomen met als doel producten voor geavanceerde therapie te bereiden, dient de geneesmiddelenregelgeving te worden toegepast.

Wanneer hepatocyten uit leverweefsel worden geïsoleerd met als doel de suspensie onmiddellijk te transplanteren dienen de vereiste serologische testen voor infectieopsporing alsook de bacteriologische en mycologische testen onmiddellijk te worden uitgevoerd. De resultaten van de testen dienen, van zodra beschikbaar, te worden meegedeeld aan alle aan de donor gerelateerde implanterende artsen en aan de betrokken transplantcoördinatoren. De gehanteerde *processing* dient gevalideerd te zijn en te gebeuren in een omgeving conform met de wet van 19 december 2008 (en het uitvoeringsbesluit van 28 september 2009) alsook de algemene en specifieke kwaliteitsnormen van de HGR.

3. DISCUSSIE EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

AOCLF	<i>Acute-on chronic liver failure</i> (Acuut onchronisch leverfalen)
BliC	<i>Belgian liver intestine Committee</i>
ELTR	<i>European Liver Transplant Registry</i>
FHF	<i>Fulminant hepatic failure</i> (Fulminant leverfalen)
GSD	<i>Glycogen storage disease</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
HT	Hepatocyten transplantatie
IS	Immunosuppressie
MARS	<i>Molecular adsorbents recirculating system</i>
MELD	<i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MSUD	<i>Maple syrup urine disease</i>
PKU	<i>Phenylketonuria</i>
OLT	Orthotope levertransplantatie
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>

3.1 Methodologie

HT wordt thans gebruikt voor de behandeling van patiënten met zeer zeldzame aandoeningen. Bijgevolg zijn er tot dusver weinig specifieke literatuurgegevens beschikbaar. Het advies van de HGR berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur (voornamelijk individuele case reports), gepubliceerde opinies van internationale expertpanels en de mening van de experts binnen de ad- hocwerkgroep. Dit advies kan in de toekomst herzien worden op basis van nieuwe, belangrijke klinisch-wetenschappelijke gegevens.

3.2 Discussie

3.2.1 De klinische indicatiestelling en de eventuele therapeutische waarde voor het toedienen van hepatocyten (vragen 1 en 2)

1) Metabole aandoeningen

Er bestaat een uitgebreide reeks metabole leveraandoeningen, veroorzaakt door een genetische deficiëntie die resulteert in de afwezigheid of het niet normaal functioneren van een enzym dat betrokken is in één of andere stap van een metabolisch proces binnen de cel. Het zijn zeldzame aandoeningen die zeer ernstig kunnen zijn, met een hoog risico op mortaliteit. Zij vormen tot dusver het voornaamste toepassingsgebied voor HT.

Er is voor HT nog geen klinische efficiëntie op lange termijn aangetoond maar er zijn wel literatuurgegevens die aantonen dat de behandeling op middellange termijn efficiënt kan zijn. HT zou daarom moeten aanzien worden als een “overbruggingsbehandeling” naar een andere (curatieve) behandeling. Een typische indicatie is een erg onstabiele patiënt die op de wachtlijst staat voor een levertransplantatie. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn stoornissen in de ureumcyclus, organische acidurie, sommige aminozuurziekten met acute decompensaties (e.g., MSUD) en stollingsfactor deficiënties.

HT kan ook als “overbruggingsbehandeling” beschouwd worden indien hiermee een ernstige ziekte (tijdelijk) onder controle kan gebracht worden met verbetering van de lange termijn prognose, uitstel in het optreden van complicaties en verbetering van de levenskwaliteit van de patiënt en zijn/haar familie (niet langer of minder dieetrestrictie, anorexia, voeding via maagsonde, frequente hospitalisaties, sociale isolatie,...). Hierdoor kan een klassieke levertransplantatie uitgesteld worden tot het moment dat de patiënt in betere fysieke en psychologische conditie verkeert. Dit geldt voor aandoeningen zoals ernstige Crigler-Najjar ziekte en *glycogen storage disease* (GSD) type Ia. Andere situaties waarbij een dergelijke

“overbruggingsbehandeling” aangewezen kan zijn is bij patiënten die (nog) te klein of te ondervoed zijn voor een klassieke levertransplantatie (lichaamsgewicht lager dan 6 kg) alsook bij patiënten die risico lopen op bijkomende orgaanschade (bv. neurologische schade) omdat er op het vereiste tijdstip geen klassieke levertransplantatie kan uitgevoerd worden door tekort aan compatibele levende donoren.

Er zijn op dit ogenblik weinig gegevens over de therapeutische waarde van HT aangezien er maar enkele tientallen *case reports* en kleine *case series* gerapporteerd zijn. Er werd aangetoond dat getransplanteerde donor hepatocyten zich nestelen in de lever. Tot nu toe werd er geen effect van HT op de overleving aangetoond. Er zijn wel enkele gevallen van verbeterde leverfunctie na celtransplantatie gerapporteerd en zelfs van volledig herstel.

Hoewel in een retrospectieve analyse van 7 explantlevers na HT geen *engraftment* van donor hepatocyten in het leverparenchym (Quaglia et al., 2008) kon aangetoond worden, zijn er *case reports* waarin voldoende donorcel *engraftment* werd vastgesteld, gebruik makend van *state-of-the-art* technieken (Stéphenne. et al., 2006; Meyburg et al., 2009). Bovendien is er in verschillende *case reports* een tijdelijke klinische en biochemische verbetering aangetoond (Muraca, 2011). Het betreft patiënten met:

- bilirubineconjugatie in Crigler-Najjar;
- afname van *orotic acid* en NH_3 and toename van ureaproductie in stoornissen in de ureumcyclus;
- verminderde afhankelijkheid voor factor VII toediening in factor VII deficiëntie.

Experts in het domein zijn het er over eens dat *case reports*, kleine retrospectieve series en één prospectieve kleine trial (4 patiënten) die tot dusver werden gepubliceerd (iets meer dan 50 patiënten in totaal, tot dusver beschreven) wel degelijk het *proof-of-concept* van HT hebben aangetoond. De resultaten van een recente publicatie betreffende 4 transplantaties met ingevroren hepatocyten bleken voldoende basis te bieden om een klinische trial te rechtvaardigen (Meyburg et al., 2009). Deze trial loopt thans in Europa en de V.S. (Cytonet-trial), met als enige inclusie-indicatie stoornissen in de ureumcyclus. Er zijn geen formele gerandomiseerde klinische studies in dit domein tot dusver gepubliceerd.

Wanneer indicaties voor HT in beschouwing worden genomen, dient men rekening te houden met diverse, vaak nog onvoldoende gekende aspecten die het succes van deze behandeling kunnen beïnvloeden:

- optimale bron van hepatocyten (neonatale lever, adulte lever; gezonde lever, “domino¹” lever., ingevroren cellen, verse cellen, zuiverheid van de celsuspensie, ...);
- optimale voorbereiding van de lever van de ontvanger (klinische studies met ischemie en radiotherapie van de lever, alvorens hepatocyten worden toegediend, zijn lopende) en de noodzaak om de lever voor te bereiden;
- optimale celdosis, optimale leefbaarheid van de cellen, optimaal aantal infusies, optimale immunosuppressieve therapie;
- duur en reproduceerbaarheid van het therapeutisch effect van HT;
- haalbaar percentage cel *engraftment* en percentage nodig voor compensatie of genezing van verschillende leveraandoeningen (sommige ziekten vereisen slechts een beperkte kleine correctie terwijl voor andere een grotere correctie van metabole activiteit nodig is).

Gezien er enkel data op basis van *case reports* en kleine *cases series* beschikbaar zijn, heeft de HGR zich gebaseerd op *expert opinion* van 3 grote en ervaren centra in Europa: King’s College in

¹ Bij een dominotransplantatie wordt de lever van de ontvanger van een nieuwe lever gebruikt voor een andere patiënt. Dit wil dus zeggen dat de zieke lever van een patiënt wordt getransplanteerd in een andere patiënt.

Londen, V.K., Ospedale Bambino Gesù in Rome, Italië, en Heidelberg University Children's Hospital in Duitsland.

Aanvaarde indicaties in VK (King's College London) (Quaglia et al., 2008)

- Crigler-Najjar;
- factor VII deficiëntie;
- stoornissen in de ureumcyclus.

Aanvaarde indicaties in Italië (Bambino Gesù, Rome) (Muraca, 2011)

- overbrugging naar levertransplantatie bij stoornissen in de ureumcyclus;
- *compassionate use* in individuele gevallen.

Aanvaarde indicaties in Duitsland (Heidelberg) (Meyburg et al., 2009)

- individuele gevallen worden geëvalueerd door het medische team en moeten door een ethisch comité goedgekeurd worden;
- stoornissen in de ureumcyclus (enkel in studieverband);
- *limited evidence in humans* on Crigler-Najjar type 1 en primaire hyperoxalurie type 1.

Besluit

Op basis van *case reports* en wat meer algemeen wordt aanbevolen door expertopinions beschouwt de HGR de volgende indicaties aanvaardbaar voor HT:

- 1) de ziekte Crigler-Najjar type I;
- 2) stoornissen in de ureumcyclus.

Bijkomende indicaties kunnen in beschouwing genomen worden maar de werkgroep adviseert in dit geval HT te beperken tot patiënten die in aanmerking komen voor een levertransplantatie en waarvoor eerst een gunstig advies werd verkregen van een nationale expertencommissie zoals BliC (*Belgian liver intestine Committee*). Binnen deze commissie zouden naast hepatologen ook pediaters moeten aangesteld worden.

Daarnaast kunnen nieuwe klinische indicaties opgenomen worden na klinische studies of na nieuwe literatuur gegevens. In het bijzonder wanneer er nieuwe indicaties komen, ook voor aandoeningen waarvoor geen levertransplantatie noodzakelijk/wenselijk is wordt huidig advies door de HGR herbekeken.

2) Acuut/ chronisch /fulminant leverfalen

In theorie zijn deze indicaties ideaal: door het toedienen van (al dan niet ingevroren) hepatocyten kan de zieke lever herstellen of kan de patiënt overleven tot er een geschikt orgaan voor transplantatie gevonden wordt. Na recuperatie van de leverfunctie zijn de toegediende hepatocyten niet meer onontbeerlijk en kan immunosuppressie gestopt worden. Deze therapeutische benadering kan ook in zekere mate het tekort aan donororganen opvangen.

Wat HT betreft, vermeldt de literatuur enkel *case reports* (14 volwassenen en 10 kinderen). Gezien het karakter van de literatuur (beschrijvend, meestal HT in de wachttijd voor een OLT met zeer variabele wachttijd) kan men niets concluderen over de impact op de mortaliteit door deze behandeling. Men zag (in een aantal casussen) een verbetering van bv. encefalopathiegraden, doch dit kan men bij een spontane evolutie ook observeren

Bij fulminant leverfalen moet een groot aantal hepatocyten getransplanteerd worden om de leverfunctie voldoende over te nemen. De massa hepatocyten die in de vena porta kan ingespoten worden is gelimiteerd door het optreden van portale hypertensie. Alternatieven zijn intrasplenische en intraperitoneale injecties.

3) Samenvatting

A. **Metabole aandoeningen**

Toegevoegde therapeutische waarde → “overbruggingsbehandeling” naar levertransplantatie

- i. Aanvaarde indicaties (case reports / opinie expertenpanels)
 - 1) de ziekte Crigler-Najjar type I
 - 2) stoornissen in de ureumcyclus
- ii. Bijkomende indicaties in het kader van een voorziene levertransplantatie en met positief advies van een nationale expertencommissie (bv. BliC)
- iii. Bijkomende indicaties na klinisch studies en advies van de HGR

B. **Acuut, chronisch en fulminant leverfalen**

Theoretische indicaties: therapeutische waarde niet gekend.

3.2.2 *De positionering ervan in vergelijking met levertransplantatie*

1) Fulminant leverfalen (FHF)

Fulminant leverfalen heeft een dramatische prognose met een spontane overleving die niet hoger is dan 10 %. King's College criteria en de Clichy criteria worden in de kliniek toegepast als beslissingsmodel wie op een wachtlijst te plaatsen voor levertransplantatie. In deze indicatie is de onmiddellijke beschikbaarheid van cryogepreserveerde cellen een groot voordeel t.o.v klassieke orgaantransplantatie waar gewacht moet worden op een geschikt orgaan. Zelfs met de hoogste prioriteit op de transplant wachtlijst (de wachttijd voor deze indicatie is binnen Eurotransplant tussen de 24 en 72 uren) is er dikwijls geen orgaan tijdig beschikbaar en de mortaliteit van deze patiënten is hoog tijdens de wachttijd. HT zou kunnen gebruikt worden om deze wachperiode te overbruggen, de patiënten in een betere conditie naar een OLT (orthotope levertransplantatie) te brengen en idealiter een OLT te vermijden. Alternatieven voor de overbrugging van deze wachttijd zijn het gebruik van leverdialyse (MARS of Prometheus), waar men slechts in een beperkte groep patiënten een verbetering van de overleving kon observeren (RCT). Deze RCT hebben echter aangetoond dat in deze indicatie er wel degelijk onderzoek mogelijk is om een geldig antwoord te verkrijgen. Met andere woorden, een RCT waarbij HT vergeleken wordt met de *standard of care* dient het antwoord te geven. Zolang deze data niet voorhanden zijn, lijkt het gebruik van HT bij FHF experimenteel. Vanuit theoretisch standpunt lijkt HT wel heel interessant en zou enkel dienen als overbrugging tot spontane volledige recuperatie van de eigen lever, te vergelijken met auxiliaire levertransplantatie. Het voordeel zou zijn dat er geen chronische immunosuppressie (IS) moet gegeven worden en dat er geen complicaties zijn van een urgente OLT.

2) Acuut en Chronisch leverfalen (AOCLF)

Ervaring met HT in AOCLF is beperkt (rapportering via case reports van 8 volwassenen en 2 kinderen). HT zou moeten fungeren als overbrugging van de wachttijd naar een levertransplantatie of levertransplantatie overbodig maken. Vijf van hen zijn overleden, 2 werden getransplanteerd na respectievelijk 2 en 4 dagen en 4 patiënten recupereerden. Deze laatste 4 waren allemaal patiënten met een alcoholisch leverlijden, waarvan kan verondersteld worden dat het stoppen van het alcoholverbruik op zich een belangrijke gunstige impact kon gehad hebben op de evolutie van het ziekteproces. Daarnaast werden er in deze cohorte van patiënten een complicatie van HT vermeld: een *vena portae* trombose door de infusie intraportaal van hepatocyten. Daarnaast kan HT zorgen voor een verhoging van de reeds bestaande portale hypertensie (met hoger risico op gastro-intestinale bloeding uit varices, ontstaan van ascites, moeilijker te controleren ascites en het ontstaan van hepatorenaal syndroom). Deze complicaties op zich kunnen niet enkel het leverlijden negatief beïnvloeden maar kunnen een latere levertransplantatie bemoeilijken of zelfs onmogelijk maken. Terug, in deze cohorte van AOCLF patiënten zijn reeds RCT gepubliceerd (MARS dialyse, Prometheus dialyse, gebruik van

groeifactoren...). Met andere woorden, ook in deze populatie is het aangetoond dat een RCT mogelijk is. Zolang geen resultaten via deze weg voor HT in AOCLF zijn gegenereerd moet deze transplantatievorm in deze indicatie als experimenteel beschouwd worden.

3) Metabole aandoeningen.

Metabole aandoeningen (in het bijzonder Crigler-Najjar en stoornissen in de ureumcyclus) zijn dermate zeldzame aandoeningen dat vergelijkende studies tussen hepatocyten transplantatie en levertransplantatie actueel niet voorhanden zijn (en vermoedelijk nooit zullen gegenereerd worden in de toekomst). Daarom kan men zich enkel baseren op een aantal theoretische verschillen tussen de 2 mogelijke behandelingen. Zij worden kort weergegeven in onderstaande tabel en nadien besproken.

Tabel 1: Belangrijkste verschillen tussen levertransplantatie en hepatocyten transplantatie

Parameters	Levertransplantatie	Hepatocyten transplantatie
Peroperatief risico	++	+
Toegankelijkheid	+	++
Herstel metabool defect	Volledig	Partieel
Gebruik van immuunsuppressie	+	+
Duur van de genezing	Definitief	Tijdelijk (m.a.w. ofwel herhaling nodig ofwel als brug naar transplantatie)
Langetermijn complicaties	1) Risico's gerelateerd met de immuunsuppressie 2) Anatomische problemen (bilair, vasculair)	1) Risico's gerelateerd met de immuunsuppressie 2) ?
Ervaring	++	beperkt

Peroperatief risico

Levertransplantatie heeft een belangrijk peroperatief risico in het bijzonder bij portale hypertensie. De *European Liver Transplant Registry* (ELTR) database (5 / 1998 – 6 / 2009) rapporteerde 272 / 3.060 (9 %) OLT voor metabole aandoeningen voor kinderen onder de 2 jaar en 984 / 3.935 (26 %) OLT voor metabole aandoeningen voor kinderen tussen de 2-15 jaar. Overleving op 1 jaar bedroeg 89 %, overleving op 10 jaar bedroeg 80 % voor die kinderen met een metabole aandoening. Het directe risico voor HT is beperkt tot afwezig.

Toegankelijkheid

OLT wordt beperkt door een onvoldoend aantal donoren. België heeft, naast Spanje, het hoogst aantal donoren in Europa (26 donoren op 1 miljoen inwoners). Naast volledige OLT (gans de lever) bestaat er nog de optie tot split levertransplantatie (linker kwab of segment 2 en 3 van de lever) en de optie tot levende levertransplantatie (met een verwante als donor). Eurotransplant hanteert het MELD-systeem om de rangorde op de wachtlijst te bepalen (hoge MELD-scores korte wachttijd, lage MELD-score lange wachttijd). Patiënten met metabole aandoeningen hebben vaak een lage MELD-score waardoor het risico op lange wachttijden bestaat. Eurotransplant ziet dit probleem in waardoor voor bepaalde indicaties (bv. hyperoxalurie...) een automatische verhoging van de MELD-score wordt toegestaan en waar voor andere indicaties een vraag kan gesteld worden aan een onafhankelijk audit comité dat beslist over een verhoging van deze MELD-score. De combinatie van deze mogelijkheden zorgt ervoor dat een patiënt met een metabole aandoening zeldzaam niet kan beschikken over een tijdige transplantatie. Voor kleine jonge kinderen (minder dan 10 kg) kan er een technisch probleem zijn waardoor de kleinere anatomie een OLT moeilijk toelaat en er ruimte zou kunnen zijn voor een alternatieve benadering met HT. Hepatocyten voor HT worden verkregen uit diverse bronnen (erg jonge donoren, *non heart beating* donoren, getraumatiseerde levers, split levers die niet gebruikt worden). Er moet heel attent omgegaan worden met deze selectiecriteria voor deze hepatocyten donoren. Het mag nooit voorkomen dat door het gebruik van levers voor deze indicatie, er levers niet kunnen gebruikt worden voor een standaard OLT. De HGR stelt voor dat

de reden voor het niet-transplanteren van de lever aan de bank meegedeeld wordt en dat deze documentaie bij de bank bewaard blijft.

Daarnaast zijn deze diverse bronnen ook schaarser aan het worden waardoor er mogelijks ook hier een tekort aan organen specifiek bruikbaar voor HT zou kunnen ontstaan. Voornamelijk ook omdat het effect van HT tijdelijk is en waarschijnlijk dient herhaald te worden. HT kan voorlopig niet gezien worden als een oplossing die finaal een OLT niet meer noodzakelijk maakt, waardoor voor 1 patiënt er misschien 2 (of meer) donoren dienen voorzien te worden (1 of meer voor HT, 1 later voor OLT).

Wanneer men daarnaast ook patiënten zou gaan behandelen met HT die men eigenlijk voorheen geen OLT zou aanbieden zou de vraag wel groter kunnen worden dan die actueel is.

De HGR adviseert aan het BliC een standaard procedure uit te werken om de rekrutering en het gebruik van deze organen voor HT in België te maximaliseren. Hij suggereert dat elke geëxplanteerde lever aan Eurotransplant aangeboden wordt. Pas wanneer het orgaan niet kan toegewezen worden door Eurotransplant kan de lever gebruikt worden voor HT.

Herstel metabool effect

Bij een OLT is dit herstel volledig, terwijl bij een HT dit slechts partieel is.

Gebruik van immunosuppressie (IS)

Wanneer men geen autologe hepatocyten gebruikt, dienen er zowel bij OLT als HT immuun suppressie gebruikt te worden. De monitoring van het correct gebruik van de IS is goed gedocumenteerd bij OLT (dalspiegels en leverbiopt), maar slechts onvolledig bestudeerd en gekend bij HT. Over- of onder IS vormt hier een risico.

Duur van de genezing

Bij OLT is de genezing definitief. Bij HT worden in de literatuur enkel tijdelijke vormen van genezing gerapporteerd of wordt HT gebruikt als brug naar OLT.

Langetermijncomplicaties

Zowel OLT als HT patiënten hebben nood aan IS, waardoor men IS gerelateerde complicaties in beide populaties zal kunnen observeren. Zoals reeds hoger vermeld, is de IS beter gekend en daardoor ook beter gestuurd bij OLT dan bij HT, waardoor in deze laatste behandeling het risico op overimmunosuppressie en het risico op langetermijncomplicaties (lymfomen, infecties, cardiovasculair risico, nierfalen...) hoger zouden kunnen zijn.

OLT heeft uiteraard een hoger risico op langetermijncomplicaties gelieerd met de ingreep. Deze zijn voornamelijk bilair en komen voor in 15 - 25 % van de patiënten.

Ervaring

De ervaring met OLT is reeds gedurende decaden opgebouwd. De ervaring met HT is recent en daardoor meer beperkt.

4) Besluit

Op dit ogenblik zijn er geen studies die lever- en hepatocyten transplantatie hebben vergeleken. Zowel voor fulminant leverfalen, acuut en chronisch leverfalen als bij metabool leverlijden, lijkt op dit ogenblik orthotope levertransplantatie nog steeds een meerwaarde te hebben t.o.v.HT. Tot dusver kan een HT vooral als een “overbruggingsbehandeling” naar een klassieke levertransplantatie worden gezien.

HT wordt nog als experimenteel aanzien maar meer wetenschappelijk onderzoek en het opstarten van gerandomiseerde klinische studies (om HT en levertransplantaties te vergelijken) moet zeker aangemoedigd worden.

Volgens de geconsolideerde Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon is een experiment op de menselijke persoon elke op de menselijke persoon uitgevoerde proef, studie of onderzoek, met het oog op de ontwikkeling van kennis eigen aan de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen zoals bedoeld in KB n°78 van 10 november 1967 betreffende de

uitoefening van de gezondheidsberoepen. In die zin is deze Wet ook toepasbaar wanneer hepatocyten onder experimentele omstandigheden worden toegepast op de mens.

Het mag nooit voorkomen dat door het gebruik van levers voor HT, er levers niet kunnen gebruikt worden voor een standaard OLT. De HGR stelt voor dat de reden voor het niet-transplanteren van de lever aan de bank medegedeeld wordt en dat deze documentie bij de bank bewaard blijft.

Elke geëxplanteerde lever dient aangeboden te worden aan Eurotransplant. Pas wanneer het orgaan niet kan toegewezen worden door Eurotransplant kan de lever gebruikt worden voor HT. De HGR adviseert aan het BliC een standaard procedure uit te werken om de rekrutering en het gebruik van deze organen voor HT in België te maximaliseren.

3.2.3 De bijzondere normen inzake kwaliteit en vigilantie

1) De kwaliteits- en veiligheidsnormen die momenteel van toepassing zijn op het transplanteren van hepatocyten:

1. Wet 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek.
2. Koninklijk besluit 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen.
3. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 7691-1 van 6 juni 2007. Gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn Herziening 2007.
4. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr. 8318 van 7 november 2007. Specifieke kwaliteitsnormen voor humane cellen waarvoor geen andere specifieke kwaliteitsnormen bestaan en die voor toepassing op de mens bestemd zijn.

2) Wanneer de hepatocyten worden uitgenomen teneinde producten voor geavanceerde therapie te bereiden, dient de geneesmiddelenregelgeving te worden toegepast

5. Verordening (EG) Nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004.
6. Verordening (EC) Nr. 668/2009 van de Commissie van 24 juli 2009 tot uitvoering van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad betreffende de beoordeling en certificering van de kwalitatieve en niet-klinische gegevens in verband met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ontwikkeld door kleine, middelgrote en micro-ondernemingen.

Voor wat de producten voor geavanceerde therapie betreft die humane cellen of weefsels bevatten zijn tevens punten 1 t/m 4 toepasbaar voor wat het luik donatie, wegnemen, verkrijgen en testen van de cellen en weefsels betreft.

3) Wanneer de hepatocyten uit leverweefsel worden geïsoleerd met als doel de celsuspensie onmiddellijk te transplanteren

- Dienen de vereiste serologische testen voor infectieopsporing alsook de bacteriologische en mycologische testen onmiddellijk te worden uitgevoerd in overeenstemming met punten 1 t/m 4. De resultaten van de testen dienen, van zodra beschikbaar, te worden meegedeeld aan alle aan de donor gerelateerde implanterende artsen en aan de betrokken transplantcoördinatoren.
- De gehanteerde *processing* dient gevalideerd te zijn en te gebeuren in een omgeving conform punten 1 t/m 4.

4) Besluit

Voor het transplanteren van hepatocyten gelden thans de kwaliteits- en veiligheidsnormen zoals opgenomen in de wet van 19 december 2008 (en het uitvoeringsbesluit van 28 september 2009) alsook de algemene en specifieke kwaliteitsnormen van de HGR voor zover de handelingen in een ziekenhuisbank worden verricht. Zoniet is de Europese verordening 1394/2007 van toepassing.

Wanneer de hepatocyten worden uitgenomen teneinde producten voor geavanceerde therapie te bereiden, dient de geneesmiddelenregelgeving te worden toegepast.

Wanneer de hepatocyten uit leverweefsel worden geïsoleerd met als doel de suspensie onmiddellijk te transplanteren dienen de serologische testen voor infectieopsporing alsook de bacteriologische en mycologische testen te worden uitgevoerd. De resultaten van de testen dienen, van zodra beschikbaar, te worden meegedeeld aan alle aan de donor gerelateerde implanterende artsen en aan de betrokken transplantcoördinatoren. De gehanteerde *processing* dient gevalideerd te zijn en te gebeuren in een omgeving conform met de wet van 19 december 2008 (en het uitvoeringsbesluit van 28 september 2009) alsook de algemene en specifieke kwaliteitsnormen van de HGR.

4. REFERENTIES

- Belgisch Koninkrijk. Wet 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek . BS van 30 december 2008. p. 68774.
- Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen. BS van 23 oktober 2009. p. 69409.
- Bilir BM, Guinette D, Karrer F, Kumpe DA, Krysl J, Stephens J, et al. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000;6(1):32-40.
- EU – Europese Unie. Verordening (EG) Nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004
- EU – Europese Unie. Verordening (EG) Nr. 668/2009 van de Commissie van 24 juli 2009 tot uitvoering van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad betreffende de beoordeling en certificering van de kwalitatieve en niet-klinische gegevens in verband met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ontwikkeld door kleine, middelgrote en micro-ondernemingen.
- Fitzpatrick E, Mitry RR, Dhawan A. Human hepatocyte transplantation: state of the art. *J Intern Med* 2009;266(4):339-57.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Advies betreffende de gemeenschappelijke kwaliteitsnormen voor alle weefsels en cellen van menselijke oorsprong die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Brussel: HGR; 2007. Herziening 2007. Advies nr. 7691-1.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Advies betreffende de specifieke kwaliteitsnormen voor humane cellen waarvoor geen andere specifieke kwaliteitsnormen bestaan en die voor toepassing op de mens bestemd zijn. Brussel: HGR; 2007. Advies nr. 8318.
- Meyburg J, Das AM, Hoerster F, Lindner M, Kriegbaum H, Engelmann G, et al. One liver for four children: first clinical series of liver cell transplantation for severe neonatal urea cycle defects. *Transplantation* 2009;87(5):636-41.
- Meyburg J, Schmidt J, Hoffmann GF. Liver cell transplantation in children. *Clin Transplant* 2009;23 Suppl 21:75-82.
- Muraca M. Evolving concepts in cell therapy of liver disease and current clinical perspectives. *Dig Liver Dis* 2011;43(3):180-7.
- Quaglia A, Lehec SC, Hughes RD, Mitry RR, Knisely AS, Devereaux S, et al. Liver after hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders in children. *Cell Transplant* 2008;17(12):1403-14.
- Royaume de Belgique. Loi du 19 décembre 2008 relative à l'obtention et à l'utilisation de matériel corporel humain destiné à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique. MB du 30 décembre 2008. p. 68774.
- Royaume de Belgique. Arrêté royal du 28 septembre 2009 fixant les normes de qualité et de sécurité pour le don, le prélèvement, l'obtention, le contrôle, le traitement, le stockage et la distribution de matériel corporel humain, auxquelles les banques de matériel corporel humain, les structures intermédiaires de matériel corporel humain et les établissements de production doivent répondre. MB du 23 octobre 2009. p. 69409.
- Smets F, Najimi M, Sokal EM. Cell transplantation in the treatment of liver diseases. *Pediatr Transplant* 2008;12(1):6-13.
- Stephenne X, Najimi M, Sibille C, Nassogne MC, Smets F, Sokal EM. Sustained engraftment and tissue enzyme activity after liver cell transplantation for argininosuccinate lyase deficiency. *Gastroenterology* 2006;130(4):1317-23.

5. AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK

De HGR beveelt aan verdere onderzoeken te verrichten naar de therapeutische waarden van HT bij volgende indicaties: PKU en andere niet-gecontroleerde aminoacidopathieën, galactosemie, acute en fulminant leverfalen, acuut of chronisch leverlijden, glycogenose type I.

6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

CASSIMAN David	Interne geneeskunde, hepatologie, metabool geneeskunde	UZ Leuven
COLLE Isabelle	hepatologie	UZGent
GOYENS Philippe	kinderarts, metabool geneeskunde	HUDERF
PIRNAY Jean-Paul*	medische wetenschappen	LabMCT HCB-KA
REYNAERT Hendrik	hepatologie	UZ Brussel
VAN RIET Ivan*	medische wetenschappen, celtherapie	UZ Brussel
VAN VLIERBERGHE Hans	hepatologie	UZGent
VANDERKELEN Alain*	geneeskunde, algemene chirurgie	EHB
VERBEKEN Gilbert*	biologie, QA/QC/RA	LabMCT HCB-KA

De administratie werd vertegenwoordigd door:

BONTEZ Walter	coördinatie bloed, weefsels en cellen	FAGG
---------------	---------------------------------------	------

De volgende persoon werd gehoord:

SOKAL Etienne*	maag-darmchirurgie	UCL
----------------	--------------------	-----

Het voorzitterschap werd verzekerd door Ivan VAN RIET en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een referentiecomité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U zich abonneren op een mailing-list en/of een RSS-feed via volgende link: <http://www.hgr-css.be/rss>.