



# CUSTODIOL® -CE

## Bretschneider HTK<sup>1</sup>-oplossing Voor conservering van nieren, lever, pancreas en hart

### Beschrijving

#### Samenstelling

1.000 ml CUSTODIOL® -CE bevat:

0,8766 g	natriumchloride	=	15,0	mmol/l
0,6710 g	kaliomchloride	=	9,0	mmol/l
0,1842 g	kaliumpwaterstof-2-ketoglutaaraat	=	1,0	mmol/l
0,8132 g	magnesiumchloride · 6 H <sub>2</sub> O	=	4,0	mmol/l
3,7733 g	histidine · HCl · H <sub>2</sub> O	=	18,0	mmol/l
27,9289 g	histidine	=	180,0	mmol/l
0,4085 g	tryptofaan	=	2,0	mmol/l
5,4651 g	mannitol	=	30,0	mmol/l
0,0022 g	calciumchloride · 2 H <sub>2</sub> O	=	0,015	mmol/l

in steriel water voor injectie

Anion: Cl<sup>-</sup> 50 mEq

### Fysische eigenschappen

pH 7,02 – 7,20 bij 25 °C [pH 7,4 – 7,45 bij 4 °C]

Osmolaliteit: 290 mosmol/kg

### Indicaties

CUSTODIOL® -CE HTK-oplossing is geïndiceerd voor perfusie en spoelen van donornieren, -lever, -pancreas en -hart voorafgaand aan of onmiddellijk na verwijdering bij de donor. De oplossing blijft aanwezig in de vasculatuur van het orgaan tijdens de hypotherme bewaring en het transport naar de ontvanger.

### Waarschuwingen en voorzorgen

Waarschuwing: De perfusie van nieren, lever, pancreas en/of hart moet worden uitgevoerd met een maximale hydrostatische druk van 120 mmHg.

Waarschuwing: CUSTODIOL® -CE is niet geïndiceerd voor intraveneuze of intra-arteriële toediening. De oplossing is enkel geïndiceerd voor selectieve perfusie van nieren, lever, pancreas en hart, en voor oppervlaktekoeling, met name voor de conservering van het donororgaan tijdens het transport van donor naar ontvanger. CUSTODIOL® -CE mag niet gebruikt worden voor een systemische infusie.

Waarschuwing: Buiten het bereik van kinderen houden.

Waarschuwing: Niet gebruiken wanneer de steriele verpakking is beschadigd.

Waarschuwing: CUSTODIOL® -CE mag niet hergebruikt worden omwille van contaminatie van de oplossing door lichaamsvloeistoffen. Herbewerking en hersterilisatie zijn niet mogelijk.

Opgelet: Het product moet gebruikt worden vóór de uiterste houdbaarheidsdatum die vermeld staat op de verpakking.

Opgelet: Het product moet bewaard worden volgens de aanbevelingen voorafgaand aan het gebruik.

### Bijwerkingen

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen die aan dit product zouden kunnen toegeschreven worden.

<sup>1</sup>H=histidine, T=tryptofaan, K=ketoglutaarzuur

## Interacties met geneesmiddelen

Er zijn geen meldingen van interacties met therapeutische middelen zoals glycosiden, diuretica, nitraten, antihypertensiva, bètablokkers en calciumantagonisten, die perioperatief gebruikt worden.

## Overdosering (symptomen, tegenmaatregelen)

Wanneer de HTK-oplossing de algemene circulatie binnendringt, treedt er slechts een zeer geringe verandering op in de natrium- en calciumconcentratie. Na controle van de natrium- en calciumconcentratie in de extracorporale circulatie dienen beide elektrolyten, indien nodig, te worden aangevuld.

## Instructies voor gebruik (aanbevelingen)

Benodigde apparatuur:

- Perfusieset met Y-stuk
- Perfusiecanule van 2,5 tot 3 mm
- Slangklem
- Perfusiestandaard met stelhoogte tot 200 cm, met schaalverdeling
- Koelinstallatie (5 tot 8 °C)
- Perfusieslang met 6 mm binnendiameter
- Transportcontainer met steriele zak voor het transport van het gekoelde orgaan van donor naar ontvanger

Filtratie van CUSTODIOL® -CE is niet noodzakelijk of aanbevolen.

### Ischemietolerantie van de nier

De nier kan met ijskoude CUSTODIOL® -CE-oplossing bij ongeveer 2 tot 4 °C gedurende een (koude) ischemietijd van maximaal 48 uur bewaard worden. De warme ischemietijd, m.a.w. de gemiddelde tijdsduur die nodig is om de bloedvaten te verbinden, bedraagt doorgaans 30 minuten. Wanneer deze tijdsduur als basis wordt genomen, herstelt het orgaan volledig met een optimale directe functie binnen 24 uur.

### Ischemietolerantie van de lever

De lever kan met ijskoude CUSTODIOL® -CE-oplossing bij ongeveer 2 tot 4 °C gedurende een (koude) ischemietijd van maximaal 15 uur bewaard worden. De warme ischemietijd, m.a.w. de gemiddelde tijdsduur die nodig is om de bloedvaten te verbinden, bedraagt doorgaans 30 minuten. Wanneer deze tijdsduur als basis wordt genomen, herstelt het orgaan volledig met een optimale directe functie binnen 24 uur.

### Ischemietolerantie van de pancreas

De pancreas kan met ijskoude CUSTODIOL® -CE-oplossing bij ongeveer 2 tot 4 °C gedurende een (koude) ischemietijd van maximaal 15 uur bewaard worden. De warme ischemietijd, m.a.w. de gemiddelde tijdsduur die nodig is om de bloedvaten te verbinden, bedraagt doorgaans 30 minuten.

### Ischemietolerantie van het hart

Het hart kan met ijskoude CUSTODIOL® -CE-oplossing bij ongeveer 2 tot 4 °C gedurende een (koude) ischemietijd van maximaal 4-6 uur met een perfusievolume van minimaal 2 l bewaard worden.

## Introductie van nierperfusie

Na een succesvolle laparotomie wordt de nier voorbereid door middel van ligatuur van de capsulaire vaten. De perfusiekatheter voor selectieve nierperfusie wordt bevestigd in de nierarterie met behulp van een tourniquet. Koude perfusie (2-4 °C) wordt uitgevoerd onder hydrostatische druk (maximaal 120 mmHg). Binnen de eerste minuut van de perfusie wordt de vena renalis geïncideerd en afgeklemd ter hoogte van de vena cava. Het perfusaat dat ontsnapt, wordt uit de buikholte verwijderd. Na een perfusie van ongeveer 10 minuten wordt de nier geresceerd voor transplantatie.

## Introductie van leverperfusie

De donor moet voldoende hepariniseerd worden waarna de aorta of de iliaca bifurcatie en de poortader worden vrijgemaakt. De perfusieslang moet een zo groot mogelijke diameter hebben en de canules moeten een binnendiameter van minstens 5 mm hebben. Omwille van de lage viscositeit van de oplossing wordt de perfusie uitsluitend onder hydrostatische druk (maximaal 120 mmHg) uitgevoerd. De perfusie van de poortader kan worden uitgevoerd door de vena mesenterica superior of inferior te canuleren en de katheter vervolgens op te voeren naar de oorsprong van de poortader. Na de canulatie, het afklemmen van de aorta en het openen van de vena cava, wordt de luchtbelvrije perfusie via beide lijnen gelijktijdig opgestart. Als algemene regel geldt dat 8-12 liter HTK bij 2-4 °C moet worden geperfundeed (ongeveer 300 ml per kg lichaamsgewicht). Dit duurt ongeveer 10 minuten.

Als het centrum beslist om de zogenaamde techniek van eenmalig spoelen van de aorta te gebruiken, wordt de totale hoeveelheid van de benodigde bewaaroplossing enkel via de aortalijs geperfundeed. Nogmaals, een infusie onder druk is niet noodzakelijk of aanbevolen. Het wordt aanbevolen om een perfusiesysteem met Y-stuk te gebruiken evenals een perfusieslang met de grootst mogelijke diameter en een perfusiecanule met een binnendiameter van minstens Charrière 15 (5 mm). De perfusieduur is in dit geval ongeveer 5 minuten langer.

Op de plaats van implantatie bestaat de voorbereiding op een apart tafeltje ('back-table') uit de reperfusie van ongeveer 500 ml koude HTK-oplossing. De perfusie wordt stopgezet zodra de anastomosen van de vena cava inferior zijn voltooid na afloop van de tweede warme ischemietijd. Gezien de flow-eigenschappen en de lage kaliumconcentratie van de HTK-oplossing is het toelaatbaar om de HTK-oplossing zelf te gebruiken om, indien nodig, het orgaan door te spoelen of de anastomosen op lekkage te controleren. Hiervoor kan eender welke standaardspoeloplossing worden gebruikt. Het heeft de voorkeur om de reperfusie gelijktijdig via de arterie en de poortader uit te voeren, hoewel primaire reperfusie via de poortader alleen aanvaardbaar is.

## Introductie van pancreasperfusie

Er zijn twee belangrijke overwegingen in verband met perfusie van de pancreas. Ten eerste is de pancreas een orgaan met een lage circulatie en kan het beschadigd worden door hyperperfusie. Ten tweede kunnen zelfs zeer voorzichtige handelingen een oedeem veroorzaken. Wanneer geen rekening wordt gehouden met deze factoren, kan dit niet alleen leiden tot een verminderde endocriene functie, maar – en dit is wellicht een ernstiger probleem – ook tot aantasting van de exocriene functie met reperfusiepancreatitis als mogelijk gevolg.

Wanneer de pancreas wordt verwijderd, moet de chirurg eerst en vooral zorgen dat er voldoende arteriële perfusie plaatsvindt via de truncus coeliacus, de arteria lienalis en de pancreaticodorsale arterie (indien aanwezig), samen met de arteria mesenterica superior en de gastroduodenale arteriën. Vervolgens moet de veneuze afvoer worden gewaarborgd door opening van de poortader, de vena mesenterica inferior of de vena lienalis ter hoogte van de hilus lienalis, of door fysiologische outflow naar het uitstroombied van de poortader. In de praktijk wordt het raadzaam geacht om na voldoende dissectie en vrijmaken van de aorta abdominalis, de vena cava en de aorta boven de truncus coeliacus, de arteria mesenterica inferior tussen de ligaturen te klieven, de aorta onder het diafragma af te klemmen en om vervolgens een totale hoeveelheid van 10 liter HTK door het distale deel van de aorta te laten stromen om zo de lever, pancreas en nieren te perfunderen. De oplossing wordt onder invloed van de zwaartekracht geperfundeed waarbij het vloeistofniveau 1,5 meter boven het hart wordt gehouden. In dit stadium mag de radix mesenterii niet distaal tegen een thoracoabdominale staple-naad gekleefd worden, zodat de lever, door perfusie van de dunne darm via de poortader, kan worden geperfundeed. Dit zorgt niet alleen voor een versnelde koeling van de lever, maar vrijwaart tevens de pancreas tegen overperfusie. Na het klieven van de radix mesenterii kan de chirurg de mesocolon en het ligamentum splenicolum klieven, waardoor de volledige dunne en dikke darm caudaal van elkaar gescheiden worden. Dit zorgt ervoor dat de oppervlaktekoeling nog doeltreffender wordt.

## Introductie van hartperfusie

Door het hart te inactiveren, wordt het gevoelig voor verrekking. Daarom moet bij aanvang van cardioplegie het linkerventrikel ontlast worden. Voor een volwassen hart geldt de volgende aanbeveling: De oplossing, die gekoeld is tot 5 à 8 °C, wordt in de coronaire arteriën geperfundeed met een hydrostatische druk van 100 mmHg (overeenkomend met een initiële hoogte van de perfusieflus boven het hartniveau van 140 cm). Na intreden van de hartstilstand (binnen de eerste minuut na aanvang van de perfusie) moet men de perfusieflus tot ongeveer 50-70 cm boven het hartniveau laten zakken, wat overeenkomt met 40-50 mmHg. Bij patiënten met uitgesproken coronaire stenose zijn een hogere perfusiedruk (ongeveer 50 mmHg) en een wat langere perfusietijd vereist. De totale perfusietijd moet 6-8 minuten bedragen om een homogene equilibratie te verzekeren. Zelfs voor een klein hart is een perfusiesnelheid van 1 ml/min./gram geschat hartgewicht met een perfusiedruk van 40-50 mmHg vereist en moet een perfusietijd van 6-8 min. volstaan om equilibratie te verzekeren. Vervolgens kan worden overgegaan tot excisie van het hart. Het hart zou een koude ischemietijd van maximaal 4-6 uur moeten kunnen verdragen.

## Introductie van een donororgaan

Voor het transport van een donororgaan naar de ontvanger wordt een steriele zak met de juiste afmetingen voor het orgaan gebruikt, waarin het orgaan met een ijskoude CUSTODIOL® -CE-oplossing wordt geplaatst. Het orgaan moet volledig omgeven zijn met de oplossing. De zak wordt met kleefband afgesloten en wordt vervolgens in een tweede container geplaatst die eveneens gevuld is met CUSTODIOL® -CE-oplossing om te voorkomen dat de isolatie en de koeling worden aangetast door ingesloten lucht. Het orgaan, verpakt in twee zakken, wordt vervolgens in een steriele plastic container geplaatst die met een stevig deksel wordt afgesloten. De plastic container wordt vervolgens in een met ijs gevulde transportcontainer geplaatst voor het transport. Informatie over de donor, kopieën van de laboratoriumresultaten en bloedstalen van de donor worden ook bijgevoegd. De duur van het transport van het donororgaan in CUSTODIOL® -CE-oplossing moet zo kort mogelijk zijn.

## Klinische ervaring

In wetenschappelijke artikelen wordt CUSTODIOL® -CE doorgaans beschreven als HTK of HTK-oplossing.

### Niertransplantatiestudies

In Europa werd een grote, multicentrische, prospectieve, gerandomiseerde klinische studie uitgevoerd waarin drie perfusie- en bewaarplossingen werden vergeleken voor gebruik bij niertransplantaties.<sup>2</sup> De drie oplossingen waren CUSTODIOL® HTK-oplossing, Belzer UW-oplossing en EuroCollins (EC)-oplossing. Zevenenvoertig centra namen deel aan deze studie en volgden een strikt protocol. Meer dan duizend nieren werden in deze studie geïncubeerd. De studie ter vergelijking van HTK en UW telde 342 donoren en 611 transplantaties (de UW-groep telde 168 donoren en 297 transplantaties, en de HTK-groep telde 174 donoren en 314 transplantaties). De studie ter vergelijking van HTK en EC telde 317 donoren en 569 transplantaties (de EC-groep telde 155 donoren en 277 transplantaties, en de HTK-groep telde 162 donoren en 292 transplantaties).

In deze studie werd de nieroverleving in de HTK-groep direct vergeleken met de UW-groep en ook de EC-oplossing. De studie toonde aan dat voor niertransplantaties de HTK-oplossing over het algemeen even doeltreffend was als de UW-oplossing en significant beter was dan de EC-oplossing wat initiële non-functie betreft. De gemiddelde koude ischietijd in de studie met HTK versus UW bedroeg 25,8 uur in de HTK-groep en 25,5 uur in de UW-groep. In de studie met HTK versus EC bedroeg de gemiddelde koude ischietijd 24,1 uur in de HTK-groep en 24,2 uur in de EC-groep. De percentages van totale nieroverleving in de studie met 47 centra voor HTK versus UW en HTK versus EC op vier meetpunten waren:

	HTK	UW	HTK	EC
1 maand	91%	91%	85%	86%
12 maanden	83%	82%	80%	74%
24 maanden	77%	74%	76%	71%
36 maanden	74%	68%	70%	67%

Het percentage voor vertraagde transplantaatfunctie waarvoor twee of meer dialysesessies nodig waren in de eerste week bedroeg 20% (107/544) in de gepoolde HTK-groepen, 25% (66/266) voor de UW-groep en 32% (85/268) voor de EC-groep. Initiële non-functie (INF) trad op bij 33% van de nieren in zowel de HTK- als de UW-groep en in de andere studie trad INF op bij 29% van de HTK-groep en 43% van de EC-groep.

### Levertransplantatiestudies

Er zijn meldingen van verschillende klinische studies waarin de doeltreffendheid van CUSTODIOL® -CE HTK-oplossing werd onderzocht bij levertransplantaties. In deze studies werden gegevens verzameld met betrekking tot overlevingspercentages en andere uitkomstmaten. Het primaire bewijs voor doeltreffendheid is afkomstig van een prospectieve, klinische studie in vier centra die werd uitgevoerd onder de auspiciën van de Eurotransplant-organisatie te Leiden in Nederland. De vier centra bevonden zich in Essen, Innsbruck, Göttingen en Wenen. Het resultaat van deze en andere studies wordt hieronder besproken.

Gubernatis vatte de ervaring samen die werd opgedaan in de Kliniek voor abdominale en transplantatiechirurgie van de Medizinische Hochschule te Hannover met levers bewaard in UW-oplossing en HTK-oplossing. Dit was een retrospectieve studie van transplantaties die in Hannover werden uitgevoerd in de periode tussen 1988 en 1996. In deze periode werden 515 levertransplantaties uitgevoerd met het gebruik van de UW-oplossing en 232 met het gebruik van HTK-oplossing. Deze transplantaties werden bij 416 patiënten met UW uitgevoerd en bij 197 patiënten met HTK (sommige waren hertransplantaties). De overlevingscurves voor alle patiënten tot vijf jaar na transplantatie waren op zich niet te onderscheiden en verschilden zeker niet op statistisch significante wijze. Een update van de ervaring in Hannover tot en met 1999 toonde aan dat 461 levers bewaard werden met HTK-oplossing en 607 met UW-oplossing. Prof. Gubernatis herhaalde zijn eerdere conclusie dat de twee oplossingen evenwaardig waren in hun vermogen om een lever voor transplantatie te bewaren.

In een gerandomiseerde, prospectieve studie georganiseerd onder leiding van Prof. J. Erhard in Essen werden 30 levers bewaard met HTK-oplossing vergeleken met 30 levers bewaard in UW-oplossing. Er waren twee gevallen van initiële non-functie (INF) in de UW-groep en één geval van INF in de HTK-groep. De transplantaatoverleving na 3 maanden bedroeg 87% in de HTK-groep en 80% in de UW-groep (p=0,21). Na 30 maanden bedroeg de patiëntoverleving 77% in de HTK-groep en 74% in de UW-groep.

In Europa werd een multicentrische, prospectieve klinische studie uitgevoerd om de doeltreffendheid van de HTK-oplossing te onderzoeken bij levertransplantaties.<sup>3</sup> Er namen vier transplantatiecentra deel. In deze studie werden 228 levers geïncubeerd (205 waren eerste transplantaties, 23 waren hertransplantaties). Deze studie werd uitgevoerd in de periode 1996-1999 onder de auspiciën van Eurotransplant. De vier

transplantatiecentra die deelnamen, waren het transplantatiecentrum van Innsbruck, het transplantatiecentrum van Wenen, het universitair ziekenhuis van Essen en het universitair ziekenhuis van Göttingen. Het percentage voor (patiënt)overleving na één jaar bedroeg in deze studie 82,5%. De volgende tabel geeft de patiëntoverleving weer op verschillende tijdpunten in de directe vergelijkingsstudie van Essen, de prospectieve studie met vier centra en de retrospectieve studie in Hannover. Deze gegevens tonen aan dat de percentages van patiëntoverleving voor levers die met HTK bewaard werden vergelijkbaar zijn met die voor levers die met UW bewaard werden.

	HTK-Ess	UW-Ess	HTK (4-Ctr)	HTK-Han	UW-Han
1 maand	87%*	80%*			
3 maanden			82,5%		
12 maanden				71%	72%
30 maanden	77%	74%		69%	67%

\*Transplantaatoverleving

### Pancreastransplantatiestudies

In *Transplantation*<sup>4</sup> rapporteerden Fridell, et al. over een klinische studie aan de *Indiana University School of Medicine* met betrekking tot pancreastransplantatie waarin HTK- en UW-oplossingen werden vergeleken. Op 1 mei 2003 schakelde het transplantatiecentrum over van UW-oplossing naar HTK-oplossing en de laatste tien opeenvolgende pancreassen die met UW werden bewaard, werden vergeleken met de eerste tien opeenvolgende pancreassen die met HTK werden bewaard. De studie toonde geen verschil in vroege transplantaatfunctie of transplantaatoverleving tussen de twee oplossingen. Na 30 dagen bevonden de 20 patiënten en pancreassen zich in een goede toestand. Alle parameters van transplantaatfunctie waren vergelijkbaar in de eerste week, na 14 dagen en na 30 dagen. De auteurs concludeerden het volgende: "Binnen dit bereik van koude ischietijd [11 ± 4 uur] vertonen UW en HTK een vergelijkbare werkzaamheid bij bewaring van de pancreas".

Aan het *Thomas E. Starzl Transplantation Institute* van de universiteit van Pittsburgh werd een retrospectieve studie van 33 pancreastransplantaties uitgevoerd in de periode van september 2002 tot oktober 2003.<sup>5</sup> Zeventien van de pancreassen werden bewaard met UW-oplossing en 16 met HTK. De gevallen werden geanalyseerd voor initiële transplantaatfunctie en complicaties in de eerste 30 dagen. Er waren geen significante verschillen in donoreigenschappen tussen beide groepen, met uitzondering van de donorleeftijd, die 21,9 bedroeg in de HTK-groep en 29,5 in de UW-groep. Dit was een statistisch significant verschil, maar was niet klinisch betekenisvol.

Alle patiënten leefden nog na 30 dagen, maar één pancreas in de HTK-groep ging verloren door een infectie afkomstig van de donor (de patiënt kreeg een succesvolle hertransplantatie). De transplantaatoverleving na één jaar was vergelijkbaar in beide groepen. De markers van de transplantaatfunctie werden gemeten op dag 1 en dag 10. Er waren geen significante verschillen, met uitzondering van het feit dat de gemiddelde serumcreatinineconcentraties op dag 10 2,42 ± 0,48 mg/dl bedroegen in de HTK-groep en 1,77 ± 0,46 mg/dl in de UW-groep. Dit resultaat was statistisch significant. De ervaring met de eerste 100 pancreastransplantaties waarbij HTK werd gebruikt, had gelijkaardige resultaten opgeleverd wat complicatiepercentages, serumcreatinine en transplantaatoverleving betreft, vergeleken met hun eerdere ervaring met UW.

Riege, et al.<sup>6</sup> rapporteerden over een studie van 100 pancreastransplantaties die werd uitgevoerd aan de *Chirurgische Klinik* van de *Ruhr-Universität*. In 95 gevallen werd UW-oplossing gebruikt en in vijf gevallen HTK. Voor elk van de 100 transplantaties was een initiële toediening van insuline vereist. In de HTK-groep was geen enkel geval van primaire non-functie, vasculaire trombose of hemodialyse, en was er één geval van transplantaatpancreatitis. De vergelijkbare aantallen in de veel grotere UW-groep waren 0, 7, 1 en 3. De patiëntoverleving na één jaar bedroeg 93% in de gecombineerde groepen, terwijl de transplantaatoverleving ongeveer 75% bedroeg (differentiële percentages werden niet gemeld).

Becker, et al.<sup>7</sup> rapporteerden over hun ervaring met 16 gelijktijdige nier- en pancreastransplantaties aan de *Medizinischen Hochschule* in Hannover in de periode 1999-2001, waarbij HTK als koude bewaarplossing werd gebruikt voor alle transplantaties. Eén pancreastransplantaat ging verloren door trombose en één nier-pancreastransplantaat ging verloren door acute afstoting. Na één jaar bedroeg de pancreastransplantaatoverleving 87% en de nieroverleving 93%. Alle patiënten leefden nog na één jaar. Bij één pancreas werd initiële non-functie en bij één patiënt werd initiële disfunctie vastgesteld. Er vonden vier afstotingsepisodes plaats.

<sup>4</sup>Fridell JA, Agarwal A, Milgrom ML, Goggins WC, Murdock P, Prescovita MD (2004). Comparison of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution for organ preservation in clinical pancreas transplantation. *Transplantation*, **77**: 1304-1306.

<sup>5</sup>Potdar S, Malek S, Eghtesad B, Shapiro R, Basu A, Patel K, Broznick B, Fung J (2004). Initial experience using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in clinical pancreas transplantation. *Clinical Transplantation*, **18**: 661-665.

<sup>6</sup>Riege R, Büsing M, Kozuschek (1999). Preservation of the pancreas for transplantation. *Transplant Proceedings*, **31**:2095-2096

<sup>7</sup>Becker T, Lück R, Lehner F, Höppler J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. *Acta Chir Austriaca*, **33** (Suppl to No. 174): 1-1.

<sup>2</sup>de Boer J, De Meester J, Smits JMA, Doxiadis IIN, Groenewoud AF, Persijn GG (1999). Eurotransplant randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with HTK, UW, and EC. *Transplantation* in press, publicatie omstreeks december 1999.

<sup>3</sup>Pokorny H, Grünberger T, Rockenschaub S, Windhager T, Rosensting A, Lange R, et al (2000). Preservation of the liver with HTK--a multicenter experience. Poster voorgesteld op het *International Congress of the Transplant Society*, Rome, Italië.

## Harttransplantatiestudies

Er zijn meldingen van verschillende klinische studies die de doeltreffendheid van CUSTODIOL® HTK-oplossing bij harttransplantaties onderzochten. In deze studies werden gegevens verzameld met betrekking tot overlevingspercentages en andere uitkomstmaten.

In de periode 1989-2002 werden in het transplantatiecentrum van Bad Oeynhausen 1.233 harten bewaard met HTK-oplossing. 19 harten werden met andere oplossingen bewaard. De gegevens die hier worden weergegeven, vertegenwoordigen de volledige ervaring van het centrum, waarbij geen enkel geval werd uitgesloten. De volgende tabel geeft een samenvatting van de ervaring in Bad Oeynhausen:

### Ervaring met harttransplantatie in Bad Oeynhausen

	HTK-oplossing	Andere oplossingen*
Aantal patiënten	1.233	19
<i>Leeftijd donor</i>		
Mediaan	33,8	36,2
Minimum	0	16
Maximum	72	65
<i>Doodsoorzaak donor</i>		
Traumatische bloeding	501	6
Spontane bloeding	491	9
Hypoxie	97	2
Schotwond	33	1
Domino	1	1
Cerebrale ischemie	43	
Hersentumor	31	
Intoxicatie	18	
Andere	18	
<i>Koude ischemietijd</i>		
Mediaan	194,6	213,1
Standaarddeviatie	42,3	43,1
Minimum	68	108
Maximum	340	289
<i>Geslacht ontvanger</i>		
Man	1.014 (82,2%)	17 (89,5%)
Vrouw	219 (17,8%)	2 (10,5%)
<i>Leeftijd ontvanger</i>		
Mediaan	50,4	53,9
Standaarddeviatie	17,0	13,3
Maximum	77,9	66,4
Minimum	0	15,5
<i>Diagnose ontvanger</i>		
Cardiomyopathie	625	8
Coronaire hartziekte	479	9
Klepaandoening	65	1
Congenitale aandoening	37	
Hertransplantatie	21	1
Acute myocarditis	2	
Andere aandoeningen	4	

\*De andere oplossingen waren UW, Roe, Ringerlactaat, normale zoutoplossing, Plasmalyte A, Plegisol, Carmichael en Stanford.

<i>Doodsoorzaken na transplantatie</i>		
Transplantaatafstoting	52	1
MOF	25	
Transplantaatvasculopathie	3	
Acute bloeding	1	
Infectie	49	2
Acuut linkerventrikelfalen	11	
Rechtere ventrikelfalen	13	
Neurologische complicaties	13	2
Pulmonale complicaties	3	
Abdominale complicaties	6	
Perioperatieve complicaties	8	
Primair transplantaatfalen	23 (1,9%)	0
Overlijdens in het eerste jaar	248 (21%)	7 (37%)
Overlijdens in den eerste drie maanden	184 (16%)	5 (27%)

Wieselthaler et al.<sup>8</sup> rapporteerden over een gerandomiseerde, prospectieve studie uitgevoerd aan de universiteit van Wenen waarin CUSTODIOL®-oplossing vergeleken werd met Celsior, een andere koude bewaaroplossing gebruikt voor het hart. 48 patiënten werden naar de CUSTODIOL® groep of naar de Celsior-groep gerandomiseerd. Dit zijn de resultaten van deze studie:

	HTK	Celsior
Aantal proefpersonen	24	24
Perioperatief transplantaatfalen	2/24 (8,3%)	2/24 (8,3%)
Patiëntoverleving na 30 dagen	22/24 (91,7%)	23/24 (95,8%)
Transplantaatoverleving na 30 dagen	22/25 (88,0%)	23/25 (92,0%)
Spontaan stabiel hartritme onmiddellijk na opening van de aortakruisklem*	9/24 (37,5%)	19/24 (79,2%)
<i>Koude ischemietijd (min.)</i>		
Gemiddelde	199	183
Standaarddeviatie	54	43
Minimum	96	165
Maximum	290	282
<i>Leeftijd donor (jaar)</i>		
Gemiddelde	38	38
Standaarddeviatie	12	11
<i>Leeftijd ontvanger (jaar)</i>		
Gemiddelde	55	57
Standaarddeviatie	9	11
Hartdisfunctie bij donor	7/24	2/24
<i>Oorzaken eerste transplantaatfalen</i>		
Infectie		1
Acuut transplantaatfalen	2	1
Overlijdens na hertransplantatie	1/1	0/1

\*In de studie waarover Wieselthaler et al. rapporteerden, hernamen slechts 9/24 harten die met CUSTODIOL® bewaard werden onmiddellijk een normaal sinusritme, na reperfusie, vergeleken met 19/24 bij de harten die met Celsior bewaard werden. In de grotere studie uitgevoerd door Reichenspurner et al. hernam echter 87% van de 137 harten die met CUSTODIOL® bewaard werden onmiddellijk een normaal sinusritme. Het is niet duidelijk waarom deze twee studies dergelijke uiteenlopende resultaten gaven, hoewel dit deels te wijten zou kunnen zijn aan het grotere aantal gevallen van donohartdisfunctie in de HTK-groep.

<sup>8</sup>Wieselthaler GM, Chevtchik O, Konetschny, Moidl R, Mllinger E, Mares P, Griessmacher A, Grimm M, Wolner E, Laufer G (1999). Improved graft function using a new myocardial preservation solution: Celsior. Preliminary data from a randomized prospective study. *Transplantation Proceedings*, 31: 2067-2070

Een klinische studie met Celsior-oplossing werd uitgevoerd gedurende een periode van 13 maanden, van mei 1997 tot en met mei 1998, en gerapporteerd door Vega et al.<sup>9</sup> De gegevens van Bad Oeynhausen (hierboven besproken) die betrekking hebben op dezelfde periode van 13 maanden werden opnieuw geanalyseerd, maar afzonderlijk van de grotere populatie met het oog op een vergelijking met Celsior. In die periode ondergingen 79 patiënten een transplantatie in Bad Oeynhausen. In de tabel hieronder worden de overlevingswaarden na 7 en 30 dagen weergegeven voor Celsior en de controleoplossingen in de Vega-studie, samen met de gegevens van dezelfde periode in Bad Oeynhausen. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het centrum in Bad Oeynhausen bepaalde donorharten aanvaardt die doorgaans in andere centra zouden worden geweigerd. De gegevens worden weergegeven met en zonder zogenaamde "kritische" donorharten (bijv. met een koude ischamietijd van meer dan 240 min., met een donorleeftijd van meer dan 50 jaar, enz.). Zonder de "kritische" gevallen zijn de inclusiecriteria voor de Celsior-studie en de niet-kritische gevallen in Bad Oeynhausen gelijkwaardiger.

Groep	Overleving na 7 dagen	Overleving na 30 dagen
Gegevens afkomstig van de Celsior-studie - harten bewaard met Celsior	62/64 (96,9%)	60/64 (93,7%)
Gegevens afkomstig van de Celsior-studie - harten bewaard met controleoplossing*	63/67 (94,0%)	59/67 (88,1%)
Gegevens in dezelfde periode van 13 maanden afkomstig van Bad Oeynhausen voor HTK, alle patiënten geïncludeerd (n=79)	75/79 (94,9%)	70/79 (88,6%)
Gegevens in dezelfde periode van 13 maanden afkomstig van Bad Oeynhausen voor HTK, niet-kritische donoren geïncludeerd (n=51)	50/51 (98,0%)	47/51 (92,2%)

\* De "controlegroep" in de Vega-studie bestond uit de gepoolde gegevens van verschillende bewaaroplossingen – eender welke oplossing die het centrum gebruikte voorafgaand aan de studie. De oplossingen waren UW, Roe, Ringerlactaat, normale zoutoplossing, Plasmalyte A, Plegisol, Carmichael, Stanford en andere oplossingen.

## Bijwerkingen waargenomen in de klinische studies

### Nierstudies

Er waren geen onverwachte bijwerkingen in deze klinische studies. De bijwerkingen die optraden, waren te verwachten omwille van de aard van de transplantatie. Er wordt verondersteld dat geen van de bijwerkingen beïnvloed werd door een van de oplossingen.

De percentages van nierfalen gedurende de eerste 48 uur waren vergelijkbaar in alle groepen: UW 15/297 en HTK 18/314; EC 15/277 en HTK 13/272.

In de HTK-UW nierstudie traden acute afstotingsepisodes op bij 99/314 (32%) in de HTK-groep en bij 105/297 (35%) in de UW-groep. In de HTK-EC studie traden acute afstotingsepisodes op bij 99/292 (34%) in de HTK-groep en bij 108/277 (39%) in de EC-groep.

### Leverstudies

Er waren geen onverwachte bijwerkingen in deze klinische studies. De bijwerkingen die optraden, waren te verwachten omwille van de aard van de transplantatie.

In de multicentrische studie bedroeg het percentage voor primaire disfunctie (PDF) 10,3% terwijl het percentage voor primaire non-functie (PNF) 3,6% bedroeg. Bij 19% van de transplantaties werden complicaties van de galwegen waargenomen. Dit is vergelijkbaar met de gegevens afkomstig van Eurotransplant voor de UW-oplossing: PDR 15,2% en PNR 7,8%.

### Pancreasstudies

Er waren geen onverwachte bijwerkingen in deze klinische studies. De bijwerkingen die optraden, waren te verwachten omwille van de aard van de transplantatie.

In de klinische studie aan de universiteit van Indiana waren er geen verschillen in initiële transplantaatfunctie of transplantaatoverleving of patiëntoverleving na 30 dagen.

<sup>9</sup>Vega JD, Ochsner JL, Valluvan J, McGiffin DC, McCurry KR, et al. (2001). A multicenter randomized, controlled trial of Celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts. *Ann. Thorac. Surg.* 71: 1442-1447.

In de klinische studie aan de universiteit van Pittsburgh faalde één van de 17 pancreassen omwille van een infectie afkomstig van de donor (de patiënt kreeg een succesvolle hertransplantatie). De markers van transplantaatfunctie werden gemeten op dag 1 en dag 10. Er waren geen significante verschillen, met uitzondering van het feit dat op dag 10 de gemiddelde serumcreatinineconcentraties  $2,42 \pm 0,48$  mg/dl bedroegen in de HTK-groep en  $1,77 \pm 0,46$  mg/dl in de UW-groep. Dit was een statistisch significant resultaat. Na 100 transplantaties met HTK in dit centrum was er echter geen significant verschil in serumcreatinineconcentratie vergeleken met de concentraties die met UW waren vastgesteld.

Becker, et al.<sup>10</sup> rapporteerden over hun ervaringen in de Medizinischen Hochschule van Hannover met 16 gelijktijdige nier- en pancreastransplantaties in de periode 1999-2001, waarbij telkens HTK als koude bewaaroplossing werd gebruikt. Eén pancreastransplantaat ging verloren omwille van trombose en één nier-pancreastransplantaat ging verloren omwille van acute afstoting. De pancreastransplantaatoverleving na één jaar bedroeg 87% en de niertransplantaatoverleving bedroeg 93%. Alle patiënten leefden nog na één jaar. Bij één pancreas werd initiële non-functie gezien en bij één patiënt werd initiële disfunctie gezien. Er traden vier afstotingsepisodes op.

### Hartstudies

Er waren geen onverwachte bijwerkingen in deze klinische studies. De bijwerkingen die optraden, waren te verwachten omwille van de aard van de harttransplantatie.

In Bad Oeynhausen bedroeg het percentage voor primaire disfunctie (PNF) 1,9%.











### Afleveringsvorm

Zakken van 1000 ml (REF 235923)  
Zakken van 2000 ml (REF 235928)  
Zakken van 5000 ml (REF 235922)

Bewaren bij +2 °C tot +8 °C en beschermen tegen licht.

### Symbolen

Symbolen en definities overeenkomstig ISO 15223:

-  Niet bestemd voor intraveneuze infusie
-  Uitsluitend heldere oplossingen gebruiken
-  Niet hergebruiken
-  Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is
-  Bewaren ter bescherming tegen zonlicht
-  Bewaartemperatuur
-  Gesteriliseerd door stoom
-  CUSTODIOL® -CE-oplossing mag niet gebruikt worden na de uiterste houdbaarheidsdatum die vermeld staat op de verpakking
-  Batchnummer
-  Catalogusnummer

### Farmaceutisch bedrijf en fabrikant

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH  
Werner-von-Siemens-Str. 14-28  
D-64625 Bensheim  
Tel.: +49 6251 1083-0  
Fax: +49 6251 1083-146  
www.koehler-chemie.de  
info@koehler-chemie.de

 0297 CE-markering en shortcut van aangemelde keuringsinstantie DQS Medizinprodukte GmbH, Frankfurt, Duitsland

<sup>10</sup>Becker T, Lück R, Lehner F, Höppner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. *Acta Chir Austriaca*, 33 (Suppl to No. 174): 1-1.



# CUSTODIOL® -CE

**Solution de Bretschneider ou HTK<sup>1</sup>**  
**Pour la conservation des reins, du foie, du pancréas et du cœur**

## Description

### Composition

1.000 ml de CUSTODIOL® -CE contiennent:

0,8766	g	de chlorure de sodium	=	15,0	mmol/l
0,6710	g	de chlorure de potassium	=	9,0	mmol/l
0,1842	g	de hydrogène-2-cétoglutarate de potassium	=	1,0	mmol/l
0,8132	g	de chlorure de magnésium · 6 H <sub>2</sub> O	=	4,0	mmol/l
3,7733	g	d'histidine · HCl · H <sub>2</sub> O	=	18,0	mmol/l
27,9289	g	d'histidine	=	180,0	mmol/l
0,4085	g	de tryptophane	=	2,0	mmol/l
5,4651	g	de mannitol	=	30,0	mmol/l
0,0022	g	de chlorure de calcium · 2 H <sub>2</sub> O	=	0,015	mmol/l

dans de l'eau stérile pour préparations injectables

Anions: Cl- 50 mEq

## Propriétés physiques

pH 7,02 – 7,20 à 25 °C [pH 7,4 – 7,45 à 4 °C]

Osmolalité: 290 mosmol/kg

## Indications

La solution HTK CUSTODIOL® -CE est indiquée pour la perfusion et le rinçage des reins, du foie, du pancréas et du cœur d'un donneur, avant ou immédiatement après leur prélèvement. La solution est laissée dans les vaisseaux de l'organe pendant la conservation hypothermique et le transport vers le receveur.

## Mises en garde et précautions

Mise en garde: La perfusion des reins, du foie, du pancréas et/ou du cœur doit être réalisée à une pression hydrostatique maximale de 120 mmHg.

Mise en garde: CUSTODIOL® -CE n'est pas indiqué pour l'administration intraveineuse ou intra-artérielle. Il n'est indiqué que pour la perfusion sélective des reins, du foie, du pancréas et du cœur, et pour le refroidissement de surface, c.-à-d. pour la conservation de l'organe du donneur pendant le transport du donneur vers le receveur. CUSTODIOL® -CE ne doit pas être utilisé en perfusion systémique.

Mise en garde: Tenir hors de la portée des enfants.

Mise en garde: Ne pas utiliser si l'emballage stérile est endommagé.

Mise en garde: CUSTODIOL® -CE ne doit pas être réutilisé en raison de la contamination de la solution par les liquides corporels. Toute nouvelle manipulation ou stérilisation est impossible.

Attention: Le produit doit être utilisé avant la date de péremption figurant sur l'emballage.

Attention: Le produit doit être conservé conformément aux recommandations avant son utilisation.

## Effets indésirables

Aucun effet indésirable susceptible d'être induit par ce produit n'a été observé.

## Interactions avec d'autres médicaments

Aucune interaction n'a été rapportée avec des agents thérapeutiques tels que les glycosides, les diurétiques, les dérivés nitrés, les antihypertenseurs, les bêtabloquants et les antagonistes du calcium, qui sont utilisés en péri-opératoire.

<sup>1</sup>H=histidine, T=tryptophane, K=acide cétoglutarique

## Surdosages (symptômes, mesures correctrices)

En cas de pénétration de la solution HTK dans la circulation générale, la variation des concentrations de sodium et de calcium qui en résulte est très faible. Après un contrôle des taux de sodium et de calcium dans la circulation extracorporelle, ces deux électrolytes doivent être ajoutés, si nécessaire.

## Instructions d'utilisation (recommandations)

Matériel nécessaire:

- set de perfusion avec un raccord en Y
- canule de perfusion de 2,5 à 3 mm
- clamp de tubulure
- pied à perfusion réglable en hauteur jusqu'à 200 cm avec toise
- système de refroidissement (5 °C à 8 °C)
- tubulure de perfusion d'un diamètre interne de 6 mm
- récipient pour le transport muni d'une poche stérile pour le transport de l'organe refroidi, du donneur vers le receveur

La filtration de CUSTODIOL® -CE n'est ni nécessaire ni recommandée.

## Tolérance du rein à l'ischémie

Le rein peut être conservé dans une solution glacée de CUSTODIOL® -CE à une température d'environ 2 °C à 4 °C pendant une durée d'ischémie (froide) de maximum 48 heures. La durée d'ischémie chaude, c'est-à-dire le temps moyen nécessaire pour terminer l'anastomose des vaisseaux, est habituellement de 30 minutes. En se basant sur ce temps, l'organe récupère complètement en cas de reprise de fonction immédiate optimale dans les 24 heures.

## Tolérance du foie à l'ischémie

Le foie peut être conservé dans une solution glacée de CUSTODIOL® -CE à une température d'environ 2 °C à 4 °C pendant une durée d'ischémie (froide) de maximum 15 heures. La durée d'ischémie chaude, c'est-à-dire le temps moyen nécessaire pour terminer l'anastomose des vaisseaux, est habituellement de 30 minutes. En se basant sur ce temps, l'organe récupère complètement en cas de reprise de fonction immédiate optimale dans les 24 heures.

## Tolérance du pancréas à l'ischémie

Le pancréas peut être conservé dans une solution glacée de CUSTODIOL® -CE à une température d'environ 2 °C à 4 °C pendant une durée d'ischémie (froide) de maximum 15 heures. La durée d'ischémie chaude, c'est-à-dire le temps moyen nécessaire pour terminer l'anastomose des vaisseaux, est habituellement de 30 minutes.

## Tolérance du cœur à l'ischémie

Le cœur peut être conservé dans une solution glacée de CUSTODIOL® -CE à une température d'environ 2 °C à 4 °C pendant une durée d'ischémie (froide) de maximum 4 à 6 heures, dans un volume de perfusion de minimum 2 l.

## Mise en place de la perfusion rénale

Après une laparotomie réussie, le rein est préparé par ligature des vaisseaux capsulaires. Le cathéter de perfusion destiné à la perfusion sélective du rein est fixé dans l'artère rénale à l'aide d'un garrot. La perfusion hypothermique (2 °C à 4 °C) est réalisée sous pression hydrostatique (maximum 120 mmHg). Au cours de la première minute de perfusion, la veine rénale est incisée et clampée à proximité de la veine cave. Le perfusé qui s'écoule est éliminé de la cavité abdominale. Après environ 10 minutes de perfusion, le rein est réséqué pour la transplantation.

## Mise en place de la perfusion hépatiques

Le donneur doit être correctement héparinisé et l'aorte ou la bifurcation iliaque et la veine porte doivent être mises à nu. Le diamètre de la tubulure de perfusion doit être le plus large possible et la canule doit avoir un calibre interne d'au moins 5 mm. En raison de la faible viscosité de la solution, la perfusion ne peut être réalisée que sous pression hydrostatique (maximum 120 mmHg). La perfusion de la veine porte peut être réalisée en cathétérisant la veine mésentérique supérieure ou inférieure et en faisant avancer le cathéter jusqu'à l'origine de la veine porte. Après la cathétérisation, le clamping de l'aorte et l'ouverture de la veine cave, la perfusion sans bulles est débutée simultanément au moyen des deux lignes. En général, 8 à 12 litres de solution HTK à une température comprise entre 2 °C et 4 °C doivent être perfusés (environ 300 ml par kg de poids corporel), ce qui nécessite environ 10 minutes.

Si le centre décide d'utiliser la technique dite du rinçage aortique in situ, la quantité totale de solution de conservation nécessaire n'est perfusée qu'au moyen de la ligne aortique. À nouveau, la perfusion sous pression n'est ni nécessaire ni recommandée. Il est recommandé d'utiliser un système de perfusion en Y en plus de la tubulure de perfusion du calibre le plus grand possible et des canules de perfusion ayant un calibre interne d'au moins 15 Charrière (5 mm). Le temps nécessaire pour la perfusion est prolongé d'environ 5 minutes.

Au centre de transplantation, la préparation sur table stérile ('back-table') inclut la reperfusion d'environ 500 ml de solution HTK froide. La perfusion est arrêtée lorsque les anastomoses de la veine cave inférieure sont terminées, à la fin de la seconde période d'ischémie chaude. En raison des propriétés rhéologiques et de la faible concentration

de potassium de la solution HTK, il est possible d'effectuer le rinçage de l'organe ou de tester l'absence de fuites au niveau des anastomoses avec la solution HTK elle-même, si nécessaire. Toute autre solution de rinçage standard peut également être utilisée. La reperfusion simultanée par l'artère et la veine porte est préférable, même si la reperfusion primaire par la veine porte seule est également acceptable.

#### Mise en place de la perfusion pancréatique

Deux caractéristiques importantes sont à prendre en considération pour la perfusion du pancréas. Tout d'abord, le pancréas est un organe à faible flux et il peut être endommagé en cas de perfusion excessive. Ensuite, même les manipulations les plus délicates peuvent provoquer un œdème. L'absence de prise en considération de ces facteurs peut non seulement entraîner une altération de la fonction endocrine, mais peut-être aussi, ce qui est plus grave, une altération de la fonction exocrine et une pancréatite de reperfusion.

Lorsqu'il prélève le pancréas, le chirurgien doit tout d'abord veiller à une perfusion artérielle suffisante par le tronc cœliaque, l'artère splénique et l'artère pancréatique dorsale (si elle est présente), ainsi que par l'artère mésentérique supérieure et l'artère gastroduodénale. Par ailleurs, le drainage veineux doit être préservé par l'ouverture de la veine porte, de la veine mésentérique inférieure ou de la veine splénique au niveau du hile splénique, ou par l'écoulement physiologique dans la zone de drainage de la veine porte. En pratique, on considère qu'il est conseillé, après la dissection adéquate et la mise à nu de l'aorte abdominale, de la veine cave et de l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, de diviser l'artère mésentérique inférieure entre les ligatures, pour clamper l'aorte en-dessous du diaphragme puis de faire circuler un total de 10 litres de solution HTK dans la partie distale de l'aorte, afin de perfuser ainsi le foie, le pancréas et les reins. La solution est perfusée par gravité, avec le niveau de liquide situé à 1,5 mètre au-dessus du cœur. À ce stade, la racine mésentérique ne doit pas être divisée à un niveau distal par rapport à une suture par agrafeuse chirurgicale TA, de manière à ce qu'en perfusant l'intestin grêle, le foie puisse être perfusé par l'intermédiaire de la veine porte. Non seulement, cette précaution accélérera le refroidissement du foie mais elle offrira également une protection contre une perfusion excessive du pancréas. Après avoir divisé la racine mésentérique, le chirurgien peut alors sectionner le mésocolon et le ligament spléno-colique, en séparant l'intégralité de l'intestin grêle et du côlon au niveau caudal. Cela augmentera encore l'efficacité du refroidissement de surface.

#### Mise en place de la perfusion cardiaque

L'inactivation du cœur le rend sensible à un étirement excessif. Une décompression du ventricule gauche doit donc être pratiquée au début de la cardioplogie. Pour les cœurs adultes, les recommandations suivantes sont d'application : la solution, refroidie à 5 °C - 8 °C, est perfusée dans les artères coronaires sous une pression hydrostatique de 100 mmHg (équivalent à une hauteur initiale du flacon de perfusion au-dessus du niveau du cœur égale à 140 cm). Après la survenue de l'arrêt cardiaque (au cours de la première minute suivant le début de la perfusion), le flacon de perfusion doit être abaissé à environ 50 à 70 cm au-dessus du niveau du cœur, ce qui équivaut à une pression de 40 à 50 mmHg. Chez les patients présentant une sténose coronarienne importante, une pression de perfusion plus élevée (environ 50 mmHg) sera nécessaire pendant une durée un peu plus longue. La durée totale de perfusion doit être de 6 à 8 minutes, afin d'assurer une équilibration homogène. Même pour les cœurs de petite taille, un débit de perfusion de 1 ml/min/g de poids cardiaque estimé, à une pression de perfusion de 40 à 50 mmHg et pendant une durée de perfusion de 6 à 8 minutes, devrait suffire pour assurer l'équilibration. Le cœur peut alors être excisé. Le cœur doit tolérer une durée d'ischémie froide de maximum 4 à 6 heures.

#### Transport d'un organe de donneur

Le transport d'un organe de donneur vers le receveur nécessite l'utilisation d'une poche stérile adaptée à la taille de l'organe, placée dans une solution glacée de CUSTODIOL®-CE. L'organe doit être entièrement recouvert par la solution. La poche est scellée au moyen d'un ruban adhésif et placée dans un deuxième récipient, qui est également rempli de solution CUSTODIOL®-CE. Afin de prévenir toute rupture du refroidissement et de l'isolation thermique en raison d'un emprisonnement d'air. L'organe dans son double emballage est placé dans un récipient stérile en plastique, fermé par un couvercle sécurisé. La poche plastique est ensuite placée dans un récipient de transport rempli de glace pour le transport. Les informations relatives au donneur, les copies des résultats biologiques et les échantillons de sang du donneur sont également inclus. Le transport de l'organe du donneur dans la solution CUSTODIOL®-CE. Doit s'effectuer le plus rapidement possible.

#### Expérience clinique

Dans les articles scientifiques, CUSTODIOL®-CE est généralement mentionné sous le nom de « HTK » ou de « solution HTK ».

#### Études sur la transplantation rénale

Une étude clinique de grande envergure, prospective, multicentrique et randomisée a été menée en Europe et a comparé trois solutions de perfusion et de conservation destinées à une utilisation au cours de greffes rénales<sup>2</sup>. Les trois solutions étaient la solution HTK CUSTODIOL®, la solution de Belzer UW et la solution Euro-Collins (EC). Quarante-sept centres ont participé à cette étude et ont suivi un protocole strict. Plus de mille reins ont été inclus dans l'étude. Au cours de l'étude HTK-UW, on dénombrait 342 donneurs et 611 greffes (168 donneurs et 297 greffes dans le groupe UW, 174 donneurs et 314 greffes dans le groupe HTK). Au cours de l'étude HTK-EC, on dénombrait 317 donneurs et 569 greffes (155 donneurs et 277 greffes dans le groupe EC, 162 donneurs et 292 greffes dans le groupe HTK).

Cette étude a comparé directement la survie du rein obtenue dans les groupes HTK et UW, et aussi dans le groupe EC. Cette étude a révélé que pour les greffes rénales, la solution HTK fournit globalement d'aussi bons résultats que la solution UW, et qu'elle fournit des résultats significativement meilleurs que la solution EC, en termes de non-fonction primaire du greffon. Au cours de l'étude comparative HTK-UW, la durée moyenne de l'ischémie froide était de 25,8 heures dans le groupe HTK et de 25,5 heures dans le groupe UW. Au cours de l'étude comparative HTK-EC, la durée moyenne de l'ischémie froide était de 24,1 heures dans le groupe HTK et de 24,2 heures dans le groupe EC. Les taux de survie globale des reins observés au cours de l'étude menée dans les 47 centres et comparant HTK versus UW et HTK versus EC, étaient les suivants, aux quatre points temporels suivants:

	HTK	UW	HTK	EC
1 mois	91%	91%	85%	86%
12 mois	83%	82%	80%	74%
24 mois	77%	74%	76%	71%
36 mois	74%	68%	70%	67%

Le taux de retard de reprise de fonction du greffon, nécessitant au moins deux séances de dialyse durant la première semaine, était de 20% (107/544) dans les 2 groupes HTK réunis, de 25% (66/266) dans le groupe UW et de 32% (85/268) dans le groupe EC. Le taux de non-fonction primaire (NFP) du greffon était de 33% pour les reins des groupes HTK et UW et, au cours de l'autre étude comparative, ce taux était de 29% pour les reins du groupe HTK et de 43% dans le groupe EC.

#### Études sur la transplantation hépatique

Plusieurs études cliniques ont examiné les performances de la solution HTK CUSTODIOL®-CE au cours de greffes hépatiques. Ces études ont collecté des données sur les taux de survie et d'autres mesures d'évaluation. La première preuve d'efficacité est issue d'une étude clinique prospective menée dans quatre centres, avec le soutien de l'organisme Eurotransplant de Leiden (Pays-Bas). Les quatre centres étaient situés à Essen, Innsbruck, Göttingen et Vienne. Les résultats de cette étude et d'autres études sont discutés ci-dessous.

Gubernatis a résumé l'expérience acquise à la Clinique de chirurgie abdominale et de transplantation de la Faculté de médecine de Hanovre, pour des foies conservés dans la solution UW et dans la solution HTK. Il s'agissait d'une étude rétrospective des transplantations réalisées à Hanovre entre 1988 et 1996. Durant cette période, 515 greffes hépatiques ont été réalisées en utilisant la solution UW et 232 en utilisant la solution HTK. Ces greffes ont été pratiquées chez 416 patients en utilisant la solution UW et chez 197 patients en utilisant la solution HTK (certains patients ont subi une retransplantation). Les courbes de survie à cinq ans pour tous les patients étaient essentiellement similaires et ne présentaient absolument aucune différence statistiquement significative. Une actualisation de l'expérience de Hanovre jusqu'à 1999 a révélé que 461 foies avaient été conservés dans la solution HTK et 607 dans la solution UW. Le professeur Gubernatis a confirmé sa conclusion précédente, c'est-à-dire que les deux solutions sont équivalentes en termes d'efficacité à préserver le foie en vue d'une transplantation.

Une étude prospective randomisée a été organisée sous la direction du professeur J. Erhard, à Essen, et a comparé 30 foies conservés dans la solution HTK avec 30 foies conservés dans la solution UW. Deux cas de non-fonction primaire (NFP) du greffon ont été observés dans le groupe UW et un cas dans le groupe HTK. Le taux de survie du greffon à 3 mois était de 87% dans le groupe HTK et de 80% dans le groupe UW (p = 0,21). Le taux de survie des patients à 30 mois était de 77% dans le groupe HTK et de 74% dans le groupe UW.

Une étude clinique prospective et multicentrique a été menée en Europe pour évaluer les performances de la solution HTK au cours de transplantations hépatiques<sup>3</sup>. Quatre centres de transplantation ont participé à cette étude. Le nombre de foies inclus dans l'étude était de 228 (205 concernaient des transplantations primaires et 23 concernaient des retransplantations). Cette étude a été réalisée entre 1996 et 1999, avec le soutien d'Eurotransplant. Les quatre centres de transplantation participants étaient: le Centre de transplantation d'Innsbruck, le Centre de transplantation de Vienne, la Clinique universitaire d'Essen et l'Hôpital universitaire de Göttingen. Le taux de survie (des patients)

<sup>2</sup>de Boer J, De Meester J, Smits JMA, Doxiadis UN, Groenewoud AF, Persijn GG (1999). Eurotransplant randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with HTK, UW, and EC. Transplantation in press, publication about December 1999.

<sup>3</sup>Pokorny H, Grunberger T, Rockenschaub S, Windhager T, Rosensting A, Lange R, et al (2000). Preservation of the liver with HTK—a multicenter experience. Poster presented at International Congress of the Transplant Society, Rome, Italy.

à un an observé au cours de cette étude était de 82,5%. Le tableau suivant présente la survie des patients à différents points temporels durant l'étude de comparaison directe à Essen, l'étude prospective dans quatre centres et l'étude rétrospective de Hanovre. Ces données révèlent que les taux de survie des patients pour les foies conservés dans la solution HTK sont comparables à ceux observés pour les foies conservés dans la solution UW.

	HTK-Ess	UW-Ess	HTK (4-Ctr)	HTK-Han	UW-Han
1 mois	87%*	80%*			
3 mois			82,5%		
12 mois				71%	72%
30 mois	77%	74%		69%	67%

\*Survie du greffon

#### Études sur la transplantation pancréatique

Dans *Transplantation*<sup>4</sup>, Fridell, et al. ont décrit une étude clinique menée à la Faculté de médecine de l'université d'Indiana, qui a comparé les solutions HTK et UW dans le cadre de la transplantation pancréatique. Le 1er mai 2003, le centre de transplantation a remplacé la solution UW par la solution HTK et les dix derniers pancréas consécutifs conservés dans la solution UW ont été comparés avec les dix premiers pancréas consécutifs conservés dans la solution HTK. L'étude n'a mis en évidence aucune différence entre les deux solutions en termes de reprise précoce de fonction du greffon ou de survie du greffon. L'évolution des 20 patients et des 20 pancréas était bonne à 30 jours. Tous les paramètres de la fonction du greffon étaient équivalents au cours de la première semaine, à 14 jours et à 30 jours. Les auteurs ont conclu que «dans cet intervalle de durée d'ischémie froide [11 h ± 4 h], les solutions UW et HTK présentent une efficacité similaire pour la conservation du pancréas».

Une étude rétrospective de 33 transplantations pancréatiques a été réalisée à l'Université de Pittsburgh, à l'Institut de transplantation Thomas E. Starzl, pendant la période comprise entre septembre 2002 et octobre 2003<sup>5</sup>. Dix-sept pancréas ont été conservés dans la solution UW et 16 dans la solution HTK. La reprise initiale de fonction du greffon et les complications au cours des 30 premiers jours ont été analysées. Il n'y avait aucune différence significative au niveau des caractéristiques des donneurs entre les deux groupes, à l'exception de l'âge des donneurs qui était de 21,9 ans dans le groupe HTK et de 29,5 ans dans le groupe UW, une différence qui était statistiquement significative mais qui n'était pas cliniquement significative.

Tous les patients ont survécu à 30 jours, mais une transplantation de pancréas a échoué dans le groupe HTK en raison d'une infection provenant du donneur (le patient a été retransplanté avec succès). La survie du greffon à un an était comparable dans les deux groupes. Les marqueurs de la fonction du greffon ont été mesurés au jour 1 et au jour 10. Aucune différence significative n'a été observée, à l'exception des taux sériques de créatinine au jour 10, qui étaient en moyenne de 2,42 ± 0,48 mg/dl dans le groupe HTK et de 1,77 ± 0,46 mg/dl dans le groupe UW, une différence qui était statistiquement significative. L'expérience acquise au cours des 100 premières greffes pancréatiques utilisant la solution HTK avait révélé des taux de complication, des taux sériques de créatinine et une survie du greffon qui étaient comparables par rapport à l'expérience historique acquise avec la solution UW.

Une étude de 100 transplantations pancréatiques réalisée à la Clinique chirurgicale de l'Université de la Ruhr a été rapportée par Riege et al.<sup>6</sup>. La solution UW a été utilisée dans 95 cas et la solution HTK dans cinq cas. Les 100 transplantations ont nécessité l'administration initiale d'insuline. Dans le groupe HTK, il n'y a eu aucun cas de non-fonction primaire, de thrombose vasculaire ou d'hémodialyse, et un seul cas de pancréatite du greffon. Les nombres de cas correspondants dans le groupe UW, qui était beaucoup plus grand, étaient de 0, 7, 1 et 3. Le taux de survie des patients à un an était de 93% dans les groupes combinés, tandis que le taux de survie du greffon était d'environ 75% (les taux différentiels n'ont pas été rapportés).

Becker et al.<sup>7</sup> ont rapporté l'expérience acquise avec 16 transplantations simultanées rein-pancréas à la Faculté de médecine de Hanovre, entre 1999 et 2001. Toutes ces transplantations ont utilisé la solution HTK comme solution de conservation hypothermique. Une transplantation de pancréas a échoué en raison d'une thrombose et une transplantation rein-pancréas a échoué en raison d'un rejet aigu ; le taux de survie à un an du greffon pancréatique était donc de 87% et celle du greffon rénal était de 93%. Tous les patients ont survécu à un an. Une non-fonction primaire a été observée pour un pancréas et une dysfonction primaire a été observée chez un patient. Il y a eu quatre épisodes de rejet.

<sup>4</sup>Fridell JA, Agarwal A, Milgrom ML, Goggins WC, Murdock P, Prescovita MD (2004). Comparison of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution for organ preservation in clinical pancreas transplantation. *Transplantation*, 77: 1304-1306.

<sup>5</sup>Potdar S, Malek S, Eghtesad B, Shapiro R, Basu A, Patel K, Broznick B, Fung J (2004). Initial experience using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in clinical pancreas transplantation. *Clinical Transplantation*, 18: 661-665

<sup>6</sup>Riege R, Büsing M, Kozuschek (1999). Preservation of the pancreas for transplantation. *Transplant Proceedings*, 31:2095-2096

<sup>7</sup>Becker T, Lück R, Lehner F, Höppner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. *Acta Chir Austriaca*, 33 (Suppl to No. 174): 1-1.

#### Études sur la transplantation cardiaque

Plusieurs études cliniques ont examiné les performances de la solution HTK CUSTODIOL® -CE au cours de transplantations cardiaques. Ces études ont collecté des données sur les taux de survie et d'autres mesures d'évaluation.

Au centre de transplantation de Bad Oeynhausen, durant la période comprise entre 1989 et 2002, 1 233 cœurs ont été conservés dans la solution HTK. Dix-neuf (19) cœurs ont été conservés dans d'autres solutions. Les données rapportées ici représentent l'intégralité de l'expérience acquise dans le centre, aucun cas n'a été exclu. Le tableau suivant résume l'expérience acquise au centre de Bad Oeynhausen.

#### Expérience du centre de Bad Oeynhausen en matière de transplantation cardiaque

	Solution HTK	Autres solutions*
Nombre de patients	1 233	19
<i>Âge du donneur</i>		
Médiane	33,8	36,2
Minimum	0	16
Maximum	72	65
<i>Cause de décès du donneur</i>		
Hémorragie traumatique	501	6
Hémorragie spontanée	491	9
Hypoxie	97	2
Blessure par arme à feu	33	1
Grefe domino	1	1
Ischémie cérébrale	43	
Tumeur cérébrale	31	
Intoxication	18	
Autres	18	
<i>Durée de l'ischémie froide</i>		
Médiane	194,6	213,1
Écart-type	42,3	43,1
Minimum	68	108
Maximum	340	289
<i>Sexe du receveur</i>		
Homme	1 014 (82,2%)	17 (89,5%)
Femme	219 (17,8%)	2 (10,5%)
<i>Âge du receveur</i>		
Médiane	50,4	53,9
Écart-type	17,0	13,3
Maximum	77,9	66,4
Minimum	0	15,5
<i>Diagnostic du receveur</i>		
Cardiomyopathie	625	8
Coronaropathie	479	9
Valvulopathie	65	1
Maladie congénitale	37	
Retransplantation	21	1
Myocardite aiguë	2	
Autres affections	4	

\*Les autres solutions incluaient : UW, Roe, Ringer lactate, solution physiologique saline, Plasmalyte A, Plegisol, Carmichael et Stanford.



<i>Causes de décès post-transplantation</i>		
Rejet du greffon	52	1
Syndrome de défaillance multiviscérale	25	
Vasculopathie du greffon	3	
Hémorragie aiguë	1	
Infection	49	2
Insuffisance ventriculaire gauche aiguë	11	
Insuffisance ventriculaire droite	13	
Complications neurologiques	13	2
Complications pulmonaires	3	
Complications abdominales	6	
Complications péri-opératoires	8	
Défaillance primaire du greffon	23 (1,9%)	0
Décès au cours de la première année	248 (21%)	7 (37%)
Décès au cours des trois premiers mois	184 (16%)	5 (27%)

Wieselthaler et al.<sup>8</sup> ont rapporté une étude prospective randomisée, menée à l'Université de Vienne et comparant la solution CUSTODIOL® à Celsior, une autre solution de conservation hypothermique du cœur. Quarante-huit (48) patients ont été randomisés dans le groupe CUSTODIOL® ou dans le groupe Celsior. Les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous:

	HTK	Celsior
Nombre de patients	24	24
Défaillance péri-opératoire du greffon	2/24 (8,3%)	2/24 (8,3%)
Survie du patient à 30 jours	22/24 (91,7%)	23/24 (95,8%)
Survie du greffon à 30 jours	22/25 (88,0%)	23/25 (92,0%)
Rythme cardiaque spontané stable juste après l'ouverture du clampage de la crosse aortique*	9/24 (37,5%)	19/24 (79,2%)
<i>Durée de l'ischémie froide (min)</i>		
Moyenne	199	183
Écart-type	54	43
Minimum	96	165
Maximum	290	282
<i>Âge du donneur (ans)</i>		
Moyenne	38	38
Écart-type	12	11
<i>Âge du receveur (ans)</i>		
Moyenne	55	57
Écart-type	9	11
Dysfonction cardiaque du donneur	7/24	2/24
<i>Causes de la défaillance primaire du greffon</i>		
Infection		1
Défaillance aiguë du greffon	2	1
Décès parmi les patients retransplantés	1/1	0/1

\*Au cours de l'étude décrite par Wieselthaler et al., seulement 9 cœurs conservés dans CUSTODIOL® sur 24 ont immédiatement repris un rythme sinusal normal après la reperfusion, par comparaison à 19 cœurs conservés dans Celsior sur 24. Cependant, au cours de l'étude de plus grande envergure réalisée par Reichenspurner et al., 87% des 137 cœurs conservés dans CUSTODIOL® ont immédiatement repris un rythme sinusal normal. La raison des résultats si différents obtenus au cours de ces deux études n'est pas clairement établie, mais cela pourrait partiellement s'expliquer par le nombre plus élevé de cas de dysfonction cardiaque observés chez les donneurs dans le groupe HTK.

<sup>8</sup>Wieselthaler GM, Chevtchik O, Konetschny, Moidl R, Mllinger E, Mares P, Griessmacher A, Grimm M, Wolner E, Laufer G (1999). Improved graft function using a new myocardial preservation solution: Celsior. Preliminary data from a randomized prospective study. Transplantation Proceedings, 31: 2067-2070

Une étude clinique sur la solution Celsior a été menée durant la période de 13 mois comprise entre mai 1997 et mai 1998, et a été décrite par Vega et al.<sup>9</sup>. Les données issues de Bad Oeynhausen (discutées ci-dessus) pendant cette même période de 13 mois ont subi une nouvelle analyse, séparément de la population plus grande, en vue de comparer les résultats avec ceux obtenus avec la solution Celsior. Septante-neuf (79) patients ont été transplantés durant cette période à Bad Oeynhausen; les taux de survie à 7 jours et à 30 jours pour Celsior et pour les solutions témoins de l'étude Vega, ainsi que les données issues de Bad Oeynhausen pour la même période, sont présentés dans le tableau suivant. Il convient de noter que le centre de Bad Oeynhausen accepte certains cœurs de donneurs qui seraient normalement exclus par d'autres centres. Les données sont présentées avec et sans les cœurs des donneurs dits « limites » (p. ex. ceux dont la durée d'ischémie froide était supérieure à 240 min, âge du donneur supérieur à 50 ans, etc.). Sans les cas « limites », les critères d'acceptation de l'étude Celsior et des cas non limites de Bad Oeynhausen sont plus similaires.

Groupe	Survie à 7 jours	Survie à 30 jours
Données issues de l'étude Celsior - cœurs conservés dans la solution Celsior	62/64 (96,9%)	60/64 (93,7%)
Données issues de l'étude Celsior - cœurs conservés dans la solution témoin*	63/67 (94,0%)	59/67 (88,1%)
Données issues de Bad Oeynhausen pour la même période de 13 mois, pour HTK, avec tous les patients inclus (n = 79)	75/79 (94,9%)	70/79 (88,6%)
Données issues de Bad Oeynhausen pour la même période de 13 mois, pour HTK, avec les donneurs non limites inclus (n = 51)	50/51 (98,0%)	47/51 (92,2%)

\* Le « groupe témoin » de l'étude Vega était constitué de la mise en commun des données issues de plusieurs solutions de conservation différentes, c.-à-d. toutes les solutions utilisées par le centre avant l'étude. Les solutions incluaient les solutions suivantes: UW, Roe, Ringer lactate, solution physiologique saline, Plasmalyte A, Plegisol, Carmichael, Stanford et autres solutions.

#### Effets indésirables observés au cours des études cliniques

##### Études sur le rein

Aucun effet indésirable imprévu n'a été observé au cours de ces études cliniques. Les effets indésirables qui sont survenus étaient prévisibles en raison de la nature de la transplantation. Aucun effet indésirable n'est considéré comme susceptible d'être affecté par l'une des solutions.

Les taux d'insuffisance rénale au cours des 48 premières heures étaient comparables dans tous les groupes: 15/297 avec la solution UW et 18/314 avec la solution HTK ; 15/277 avec la solution EC et 13/272 avec la solution HTK.

Au cours de l'étude HTK-UW sur le rein, des épisodes de rejet aigu sont survenus chez 99/314 (32%) patients du groupe HTK et 105/297 (35%) patients du groupe UW. Au cours de l'étude HTK-EC, des épisodes de rejet aigu sont survenus chez 99/292 (34%) patients du groupe HTK et chez 108/277 (39%) patients du groupe EC.

##### Études sur le foie

Aucun effet indésirable imprévu n'a été observé au cours de ces études cliniques. Les effets indésirables qui sont survenus étaient prévisibles en raison de la nature de la transplantation.

Au cours d'une étude multicentrique, le taux de dysfonction primaire (DFP) était de 10,3%, avec un taux de non-fonction primaire (NFP) de 3,6%. Des complications au niveau du cholédoque ont été observées dans de 19% des transplantations. Ces résultats sont comparables aux données provenant d'Eurotransplant concernant la solution UW: taux de DFP de 15,2% et taux de NFP de 7,8%.

##### Études sur le pancréas

Aucun effet indésirable imprévu n'a été observé au cours de ces études cliniques. Les effets indésirables qui sont survenus étaient prévisibles en raison de la nature de la transplantation.

Au cours de l'étude clinique de l'Université d'Indiana, aucune différence n'a été observée au niveau de la fonction primaire du greffon ou de la survie du greffon ou du patient à 30 jours.

Au cours de l'étude clinique de l'Université de Pittsburgh, un des 17 pancréas a été défaillant en raison d'une infection provenant du donneur (le patient a été retransplanté avec succès). Les marqueurs de la fonction du greffon ont été mesurés au jour 1 et au jour 10. Aucune différence significative n'a été observée, à l'exception des taux sériques à 10 jours, qui étaient en moyenne de 2,42 ± 0,48 mg/dl dans le groupe HTK et de 1,77 ± 0,46 mg/dl dans le groupe UW, une différence qui était statistiquement significative. Cependant, après 100

<sup>9</sup>Vega JD, Ochsner JL, Valluvan J, McGiffin DC, McCurry KR, et al. (2001). A multicenter randomized, controlled trial of Celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts. Ann. Thorac. Surg, 71: 1442-1447

transplantations utilisant la solution HTK dans ce centre, les taux sériques de créatinine n'étaient pas significativement différents des taux observés au cours des greffes utilisant la solution UW.

Becker et al.<sup>10</sup> ont décrit l'expérience acquise à la Faculté de médecine de Hanovre avec 16 transplantations simultanées rein-pancréas, réalisées entre 1999 et 2001. Toutes ces transplantations ont utilisé la solution HTK comme solution de conservation hypothermique. Une transplantation du pancréas a échoué en raison d'une thrombose et une transplantation rein-pancréas a échoué en raison d'un rejet aigu; le taux de survie à un an du greffon pancréatique était donc de 87% et le taux de survie du greffon rénal était de 93%. Tous les patients ont survécu à un an. Une non-fonction primaire a été observée pour un pancréas et une dysfonction primaire a été observée chez un patient. Il y a eu quatre épisodes de rejet.

#### Études sur le cœur

Aucun effet indésirable imprévu n'a été observé au cours de ces études cliniques. Les effets indésirables qui sont survenus étaient prévisibles en raison de la nature de la transplantation cardiaque.

Au cours de l'expérience acquise à Bad Oeynhausen, le taux de dysfonction primaire (DFP) était de 1,9%.

#### Présentation

Poches de 1000 ml (REF 235923)  
Poches de 2000 ml (REF 235928)  
Poches de 5000 ml (REF 235922)

À conserver à une température comprise entre +2 °C et +8 °C, à l'abri de la lumière.

#### Symboles

Symboles et significations définies, conformément aux normes ISO 15223 :



Ne pas utiliser en perfusion intraveineuse.



N'utiliser que des solutions limpides.



Ne pas réutiliser.



Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé.



Conserver à l'abri de la lumière.



Limites de température.



Stérilisé à la vapeur.



Ne pas utiliser la solution CUSTODIOL® -CE après la date de péremption imprimée sur l'emballage.



Numéro de lot.



Numéro de catalogue.

#### Firme pharmaceutique et fabricant

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH  
Werner-von-Siemens-Str. 14-28  
D-64625 Bensheim (Germania)  
Tel.: +49 6251 1083-0  
Fax: +49 6251 1083-146  
www.koehler-chemie.de  
info@koehler-chemie.de



0297 marquage CE et numéro de l'Organisme notifié DQS Medizinprodukte GmbH, Francfort, Allemagne.

<sup>10</sup>Becker T, Luck R, Lehner F, Höppner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. Acta Chir Austriaca, 33 (Suppl to No. 174): 1-1.



## CUSTODIOL® -CE

### Bretschneider HTK' Solution For Kidney, Liver, Pancreas and Heart Preservation

#### Description

##### Composition

1.000 ml CUSTODIOL® -CE contain:

0.8766 g	Sodium chloride	=	15.0	mmol/l
0.6710 g	Potassium chloride	=	9.0	mmol/l
0.1842 g	Potassium hydrogen 2-ketoglutarate	=	1.0	mmol/l
0.8132 g	Magnesium chloride · 6 H <sub>2</sub> O	=	4.0	mmol/l
3.7733 g	Histidine · HCl · H <sub>2</sub> O	=	18.0	mmol/l
27.9289 g	Histidine	=	180.0	mmol/l
0.4085 g	Tryptophan	=	2.0	mmol/l
5.4651 g	Mannitol	=	30.0	mmol/l
0.0022 g	Calcium chloride · 2 H <sub>2</sub> O	=	0.015	mmol/l

in sterile water for injection

Anion: Cl<sup>-</sup> 50 mval

#### Physical Properties

pH 7.02 - 7.20 at 25 °C [pH 7.4 - 7.45 at 4 °C]

Osmolality: 290 mosmol/kg

#### Indications for Use

CUSTODIOL® -CE HTK Solution is indicated for perfusion and flushing of donor kidneys, liver, pancreas and heart prior to removal from the donor or immediately after removal from the donor. The solution is left in the organ vasculature during hypothermic storage and transportation to the recipient.

#### Warnings and Precautions

Warning: Perfusion of the kidney, liver, pancreas and/or heart should be carried out with a maximum hydrostatic pressure of 120 mmHg.

Warning: CUSTODIOL® -CE is not indicated for intravenous or intra-arterial administration. It is indicated only for selective perfusion of the kidney, liver, pancreas and heart and for cooling of the surface areas, i.e., for the preservation of the donor organ during the transport from donor to recipient. CUSTODIOL® -CE may not be used for systemic infusion.

Warning: Keep out of reach of children.

Warning: Do not use if sterile packaging is damaged.

Warning: CUSTODIOL® -CE may not be re-used due to contamination of the solution by body fluids. Reprocessing and reesterilization is not possible.

Caution: The product must be used before the expiration date stated on the package.

Caution: The product must be stored according to the recommendations prior to use.

#### Adverse Events

No side effects have been encountered that could be attributed to this product.

<sup>1</sup>H=Histidine, T=Tryptophan, K=Ketoglutaric acid

## Interactions with other Medical Products

Interactions with therapeutic agents such as glycosides, diuretics, nitrates, antihypertensives, beta blockers and calcium antagonists, which are used perioperatively, have not been reported.

## Overdoses (Symptoms, Countermeasures)

In the case of entry of the HTK solution into the general circulation, the resultant change in the concentration of sodium and calcium are very slight. After checking sodium and calcium levels in the extracorporeal circulation both of these electrolytes should be added if necessary.

## Instructions for Use (Recommendations)

Required Equipment:

- Perfusion set with a Y-piece
- Perfusion cannula tube 2.5 to 3 mm
- Tube clamp
- Perfusion stand with a height setting of up to 200 cm with tape measure
- Cooling Equipment (5 to 8 °C)
- Perfusion tube with an internal diameter of 6 mm
- Transport Container with sterile pouch for transport of the cooled organ from donor to recipient

Filtration of CUSTODIOL® -CE is not necessary or recommended.

### Tolerance of Ischemia by the Kidney

The kidney may be stored with ice cold CUSTODIOL® -CE solution at about 2 to 4 °C during a period of (cold) ischemia of up to 48 hours. Warm ischemia time, that is to say the average time period required for the completion of anastomosis of the vessels, is usually 30 minutes. Taking this time as a basis, the organ recovers completely with optimal immediate function within 24 hours.

### Tolerance of Ischemia by the Liver

The liver may be stored with ice cold CUSTODIOL® -CE solution at about 2 to 4 °C with a period of (cold) ischemia of up to 15 hours. Warm ischemia time, that is to say the average time period required for the completion of anastomosis of the vessels, is usually 30 minutes. Taking this time as a basis, the organ recovers completely with optimal immediate function within 24 hours.

### Tolerance of Ischemia by the Pancreas

The pancreas may be stored with ice cold CUSTODIOL® -CE solution at about 2 to 4 °C with a period of (cold) ischemia of up to 15 hours. Warm ischemia time, that is to say the average time period required for the completion of anastomosis of the vessels, is usually 30 minutes.

### Tolerance of Ischemia by the Heart

The heart may be stored with ice cold CUSTODIOL® -CE solution at about 2 to 4 °C with a period of (cold) ischemia of up to 4-6 hours perfusion volume 2 l minimum.

## Introduction of Renal Perfusion

Following successful laparotomy, the kidney is prepared by ligation of the capsular vessels. The perfusion catheter for selective kidney perfusion is fixed in the renal artery using a tourniquet. Cold perfusion (2-4 °C) is performed under hydrostatic pressure (maximum of 120 mmHg). Within the first minute of perfusion, the renal vein is incised and clamped off adjacent to the vena cava. The escaping perfusate is removed from the abdominal cavity. After approximately 10 minutes of perfusion, the kidney is resected for transplantation.

## Introduction of Hepatic Perfusion

The donor should be heparinised appropriately, and the aorta or the iliac bifurcation and the portal vein will be exposed. The perfusion tubing should be of the largest possible diameter and the cannulae should have an internal bore of at least 5 mm. Because of the low viscosity of the solution, perfusion is performed under hydrostatic pressure only (maximum of 120 mmHg). Perfusion of the portal vein can be performed by cannulating the superior or inferior mesenteric vein and advancing the catheter up to the origin of the portal vein. After performing cannulation, clamping off the aorta and opening the vena cava, bubble-free perfusion is begun via both lines simultaneously. As a general rule, 8-12 liters of HTK at 2-4 °C should be perfused (about 300 ml per kg of body weight) and this will require about 10 minutes.

Should the center decide to use the so-called aorto-single flush technique, the total amount of the preservation solution needed is perfused only via the aortal line. Once again, a pressurized infusion is not necessary or recommended. A Y-perfusion system is recommended in addition to perfusion tubing of the largest possible caliber and perfusion cannulae with an internal bore of at least Charrière 15 (5 mm). The time required for perfusion is extended by about 5 minutes.

At the implant site, the back-table preparation includes the reperfusion of approximately 500 ml cold HTK solution. The perfusion is stopped when the anastomoses of the inferior vena cava are completed at the end of the second warm ischemia time. It is permissible, in view of the flow properties and low potassium concentration of the HTK solution, to perform flushing of the organ or testing for leaks in the anastomoses with HTK solution itself, if necessary. Alternatively, any standard flushing solution may be used. Simultaneous reperfusion via the artery and the portal vein are preferable, though primary reperfusion through the portal vein alone is acceptable.

## Introduction of Pancreatic Perfusion

There are two important considerations for perfusion of the pancreas. First, the pancreas is a low-flow organ and can be damaged by hyperperfusion. Secondly, even the gentlest manipulations can cause edema. Failing to allow for these factors can produce not only impairment of endocrine function, but perhaps more seriously, can cause damage to exocrine function and result in reperfusion pancreatitis.

When removing the pancreas, the surgeon must first of all assure adequate arterial perfusion via the celiac trunk, the splenic artery and the pancreaticodorsal artery (if present), together with the superior mesenteric and gastroduodenal arteries. Secondly, venous drainage must be safeguarded either by opening the portal vein, the inferior mesenteric vein, or the splenic vein at the hilum of the spleen, or by the physiological outflow into the portal vein drainage area. In practice, it is considered advisable, after appropriate dissection and exposure of the abdominal aorta, the vena cava, and the aorta above the celiac trunk, to divide the inferior mesenteric artery between ligatures, to clamp off the aorta below the diaphragm and then to run a total of 10 liters HTK into the distal part of the aorta, so as to perfuse the liver, pancreas, and the kidneys. The solution is perfused under gravity with the fluid level 1.5 meters above the heart. At this stage the mesenteric root should not be divided distal to a TA stapler suture, so that by perfusing the small intestine, the liver can be perfused via the portal vein. This will not only accelerate liver cooling, but will also provide a safeguard against overperfusion of the pancreas. After dividing the mesenteric root, the surgeon can then sever the mesocolon and the splenocolic ligament, separating the entire small and large intestine caudally. This will make surface cooling even more effective.

## Introduction of Cardiac Perfusion

The inactivation of the heart renders it susceptible to overstretching. Decompression of the left ventricle must therefore be performed at the commencement of cardioplegia. For adult hearts the following recommendation is appropriate: The solution, cooled to 5 °C - 8 °C, is perfused into the coronary arteries by hydrostatic pressure of 100 mmHg (equivalent to initial height of perfusion bottle above level of heart = 140 cm). After cardiac arrest has ensued (within the first minute after starting perfusion) the perfusion bottle should be lowered to about 50-70 cm above the level of the heart, equivalent to 40-50 mmHg. In patients with pronounced coronary stenosis, a higher perfusion pressure (about 50 mmHg) will be necessary for a somewhat longer time. The overall perfusion time should be 6-8 minutes, so as to ensure homogeneous equilibration. Even for small hearts, a perfusion rate of 1 ml/min./gram-estimated-heart-weight at a perfusion pressure of 40-50 mmHg and a perfusion time of 6-8 min. should be enough to ensure equilibration. The heart may then be excised. The heart should tolerate a cold ischemic time of up to 4-6 hours.

## Transport of a Donor Organ

The transport of a donor organ to the recipient utilizes a sterile pouch accommodating the size of the organ in an ice cold CUSTODIOL® -CE solution. The organ must be completely covered by the solution. The pouch is sealed with adhesive tape and is placed into a second container which is also filled with CUSTODIOL® -CE solution in order to prevent a breakdown of insulation and cooling by trapped air. The double-bagged organ is placed into a sterile plastic container and closed with a secure lid. The plastic bag is then placed into a transport container packed with ice for transport. Information about the donor, copies of the laboratory results and blood samples from the donor are also included. The transport of the donor organ in CUSTODIOL® -CE solution must be accomplished as quickly as possible.

## Clinical Experience

In scientific papers CUSTODIOL® -CE is usually described as HTK or HTK Solution.

## Kidney Transplant Trials

A major multi-center prospective randomized clinical trial has been carried out in Europe comparing three perfusion and preservation solutions for use in kidney transplants.<sup>2</sup> The three solutions were the CUSTODIOL® HTK solution, the Belzer UW solution, and the Euro-Collins (EC) solution. Forty-seven centers participated and followed a strict protocol. Over a thousand kidneys were included in the study. In the HTK-UW study, there were 342 donors and 611 transplants (the UW group had 168 donors and 297 transplants, the HTK group had 174 donors and 314 transplants). In the HTK-EC study, there were 317 donors and 569 transplants (the EC group had 155 donors and 277 transplants, the HTK group had 162 donors and 292 transplants).

This study directly compared kidney survival in the HTK group with the UW group, and also with the EC solution, and showed that for kidney transplants, the HTK solution performs as well overall as the UW solution, and significantly better than EC solution for initial nonfunction. The average cold ischemia time in the HTK-UW study was 25.8 hours in the HTK group and 25.5 hours in the UW group. In the HTK-EC group, the average cold ischemia time was 24.1 hours in the HTK group and 24.2 hours in the EC group. The overall kidney survival rates from the 47-center study for HTK versus UW, and HTK versus EC at four time points were:

	HTK	UW	HTK	EC
1 Month	91%	91%	85%	86%
12 Months	83%	82%	80%	74%
24 Months	77%	74%	76%	71%
36 Months	74%	68%	70%	67%

Delayed graft function that required two or more dialysis sessions during the first week was 20% (107/544) in the pooled HTK groups, 25% (66/266) for the UW group, and 32% (85/268) for the EC group. Initial nonfunction (INF) occurred in 33% of the kidneys in both HTK and UW groups, and in the other study, INF occurred in 29% of the HTK group and 43% of the EC group.

## Liver Transplant Trials

Several clinical studies have been reported that examined the performance of CUSTODIOL® -CE HTK solution in liver transplants. These studies have collected data on survival rates and other outcome measures. The primary evidence for effectiveness has come from a four-center prospective clinical study carried out under the auspices of the Eurotransplant organization of Leiden, The Netherlands. The four centers were located at Essen, Innsbruck, Göttingen and Vienna. The result from this and other studies are discussed below.

Gubernatis summarized the experience at the Medizinische Hochschule Hannover, Clinic for Abdominal and Transplantation Surgery, for livers preserved in UW solution and in HTK solution. This was a retrospective study of transplants conducted at Hannover between 1988 and 1996. During this period there were 515 liver transplants using the UW solution and 232 using HTK solution. These transplants were carried out in 416 patients using UW and 197 using HTK (some were re-transplants). The survival curves for all patients out to five years were essentially indistinguishable and certainly not significantly different statistically. An update on the Hannover experience through 1999 showed that 461 livers had been preserved with HTK solution and 607 with UW solution. Prof. Gubernatis reiterated his earlier conclusion that the two solutions were equivalent in their ability to preserve the liver for transplant.

A randomized prospective study was organized under the direction of Prof. J. Erhard at Essen, comparing 30 livers preserved with HTK solution with 30 livers preserved with UW solution. There were two cases of initial nonfunction (INF) in the UW group and one case of INF in the HTK group. Graft survival at 3 months was 87% in the HTK group and 80% in the UW group (p=0.21). Patient survival at 30 months was 77% in the HTK group and 74% in the UW group.

A multi-center prospective clinical study was carried out in Europe to evaluate the performance of the HTK solution in liver transplants<sup>3</sup>. Four transplant centers participated. 228 livers were included in the study (205 were initial transplants, 23 were re-transplants). This trial took place during 1996-1999 under the auspices of Eurotransplant. The four transplant centers participating were: Innsbruck Transplant Center; Vienna Transplant Center; University Clinic, Essen; and University Hospital, Göttingen. The (patient) survival rate at one year observed in this study was 82.5%. The following table shows the patient survival at different times in the direct comparison study at Essen, the four-center prospective study, and the Hannover retrospective study. These data show that the patient survival rates for HTK-preserved livers are similar to those for UW-preserved livers.

<sup>2</sup>de Boer J, De Meester J, Smits JMA, Doxiadis IIN, Groenewoud AF, Persijn GG (1999). Eurotransplant randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with HTK, UW, and EC. *Transplantation* in press, publication about December 1999.

<sup>3</sup> Pokorny H, Grünberger T, Rockenschaub S, Windhager T, Rosensting A, Lange R, et al (2000). Preservation of the liver with HTK--a multicenter experience. Poster presented at International Congress of the Transplant Society, Rome, Italy.

	HTK-Ess	UW-Ess	HTK (4-Ctr)	HTK-Han	UW-Han
1 Month	87%*	80%*			
3 Months			82,5%		
12 Months				71%	72%
30 Months	77%	74%		69%	67%

\*Graft survival

## Pancreas Transplant Trials

In *Transplantation*<sup>4</sup>, Fridell, et al. reported a clinical study at Indiana University School of Medicine of pancreas transplantation where HTK and UW solutions were compared. On May 1, 2003, the transplant center switched from UW solution to HTK solution, and the last ten consecutive UW-preserved pancreata were compared to the first ten consecutive pancreata preserved with HTK. The study found no differences between the two solutions in early graft function or graft survival. All 20 patients and pancreata were well at 30 days. All parameters of graft function were equivalent during the first week, at 14 days, and at 30 days. The authors conclude that "Within this range of cold ischemia time [11 ± 4 hrs], UW and HTK demonstrate similar efficacy in pancreas preservation".

A retrospective study of 33 pancreas transplants during the period September 2002 and October 2003 was carried out at the University of Pittsburgh, Thomas E. Starzl Transplantation Institute<sup>5</sup>. Seventeen of the pancreata were preserved with UW solution and 16 were preserved with HTK. The cases were analyzed for initial graft function and complications in the first 30 days. There were no significant differences in donor characteristics between the two groups, except for donor age, 21.9 in the HTK group and 29.5 in the UW group, a difference that was statistically significant, but not clinically meaningful.

All patients were alive at 30 days, but one pancreas in the HTK group failed due to a donor-derived infection (the patient was successfully retransplanted). One-year graft survival were similar in the two groups. Markers of graft function were measured at day 1 and day 10. There were no significant differences except that at day 10, serum creatinine levels averaged 2.42 ± 0.48 mg/dL in the HTK group and 1.77 ± 0.46 mg/dL in the UW group, a result that was statistically significant. The experience in the first 100 pancreas transplants using HTK had shown comparable complication rates, serum creatinine, and graft survival, compared to their historical experience with UW.

A study of 100 pancreas transplants at Chirurgische Klinik, Ruhr-Universität was reported by Riege, et al.<sup>6</sup> In 95 cases, UW solution was used and in five cases, HTK was used. All 100 transplants required initial insulin administration. In the HTK group, there were zero instances of primary non-function, vascular thrombosis, and hemodialysis, along with one case of graft pancreatitis. The comparable numbers in the much larger UW group were 0, 7, 1 and 3. Patient survival at one year was 93% in the combined groups, while graft survival was about 75% (differential rates were not reported).

Becker, et al.<sup>7</sup> reported on the experience of 16 simultaneous kidney-pancreas transplants at Medizinischen Hochschule Hannover during 1999-2001, all using HTK as cold storage solution. One pancreas graft failed due to thrombosis and one kidney-pancreas graft failed due to acute rejection, so the one-year pancreas graft survival was 87% and the kidney survival was 93%. All of the patients were alive at one year. Initial nonfunction was seen on one pancreas and initial dysfunction in one patient. There were four episodes of rejection.

<sup>4</sup>Fridell JA, Agarwal A, Milgrom ML, Goggins WC, Murdock P, Prescovita MD (2004). Comparison of Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution for organ preservation in clinical pancreas transplantation. *Transplantation*, **77**: 1304-1306.

<sup>5</sup>Potdar S, Malek S, Eghtesad B, Shapiro R, Basu A, Patel K, Broznick B, Fung J (2004). Initial experience using histidine-tryptophan-ketoglutarate solution in clinical pancreas transplantation. *Clinical Transplantation*, **18**: 661-665

<sup>6</sup>Riege R, Büsing M, Kozuschek (1999). Preservation of the pancreas for transplantation. *Transplant Proceedings*, **31**:2095-2096

<sup>7</sup>Becker T, Lück R, Lehner F, Höppner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. *Acta Chir Austriaca*, **33** (Suppl to No. 174): 1-1.

## Heart Transplant Trials

Several clinical studies have been reported that examined the performance of CUSTODIOL® HTK Solution in heart transplants. These studies have collected data on survival rates and other outcome measures.

At the Bad Oeynhausen transplant center, during the period 1989-2002, 1233 hearts were preserved with the HTK Solution. 19 hearts were preserved with other solutions. The data reported here represent the entire experience of the center, with no cases excluded. The following table summarizes the experience at Bad Oeynhausen:

The Bad Oeynhausen Experience in Cardiac Transplantation

	HTK-Solution	Other Solutions*
Number of Subjects	1233	19
<i>Age of Donor</i>		
Median	33.8	36.2
Minimum	0	16
Maximum	72	65
<i>Donor Cause of Death</i>		
Traumatic Bleeding	501	6
Spontaneous Bleeding	491	9
Hypoxia	97	2
Gun Shot Wound	33	1
Domino	1	1
Cerebral Ischemia	43	
Brain Tumor	31	
Intoxication	18	
Other	18	
<i>Cold Ischemia Time</i>		
Median	194.6	213.1
Standard Deviation	42.3	43.1
Minimum	68	108
Maximum	340	289
<i>Recipient Gender</i>		
Male	1014 (82.2%)	17 (89.5%)
Female	219 (17.8%)	2 (10.5%)
<i>Recipient Age</i>		
Median	50.4	53.9
Standard Deviation	17.0	13.3
Maximum	77.9	66.4
Minimum	0	15.5
<i>Recipient Diagnosis</i>		
Cardiomyopathy	625	8
Coronary Artery Disease	479	9
Valve Disease	65	1
Congenital Disease	37	
Retransplant	21	1
Acute Myocarditis	2	
Other Diseases	4	

\*The other solutions included UW, Roe, Ringer's lactate, normal saline, Plasmalyte A, Plegisol, Carmichael's and Stanford.

<i>Causes of Death Post-TX</i>		
Graft Rejection	52	1
MOF	25	
Graft Vasculopathy	3	
Acute Bleeding	1	
Infection	49	2
Acute left ventricular failure	11	
Right Ventricular Failure	13	
Neurological Complications	13	2
Pulmonary Complications	3	
Abdominal Complications	6	
Perioperative Complications	8	
Primary Graft Failure	23 (1.9%)	0
Deaths in First Year	248 (21%)	7 (37%)
Deaths in First Three Months	184 (16%)	5 (27%)

Wieselthaler et al.<sup>6</sup> reported a randomized prospective study conducted at the University of Vienna comparing CUSTODIOL® solution to Celsior, another cardiac cold storage solution. 48 patients were randomized to either the CUSTODIOL® group or the Celsior group. Following are the result from this study:

	HTK	Celsior
Number of Subjects	24	24
Perioperative Graft Failure	2/24 (8.3%)	2/24 (8.3%)
Patient Survival at 30 Days	22/24 (91.7%)	23/24 (95.8%)
Graft Survival at 30 Days	22/25 (88.0%)	23/25 (92.0%)
Spontaneous Stable Cardiac Rhythm Immediately after Opening Aortic Cross-Clamp*	9/24 (37.5%)	19/24 (79.2%)
<i>Cold Ischemia Time (min.)</i>		
Mean	199	183
Standard Deviation	54	43
Minimum	96	165
Maximum	290	282
<i>Donor Age (Yrs)</i>		
Mean	38	38
Standard Deviation	12	11
<i>Recipient Age (Yrs)</i>		
Mean	55	57
Standard Deviation	9	11
Donor Heart Dysfunction	7/24	2/24
<i>Causes of First Graft Failure</i>		
Infection		1
Acute Graft Failure	2	1
Deaths in Retransplanted Patients	1/1	0/1

\*In the study reported by Wieselthaler et al., only 9/24 of CUSTODIOL®-preserved hearts returned immediately to normal sinus rhythm, following reperfusion, compared to 19/24 in the Celsior-preserved hearts. However, in the larger study by Reichenspurner et al., 87% of 137 CUSTODIOL®-preserved hearts returned immediately to normal sinus rhythm. It is not clear why these two studies showed such different results, though it may have been partly due to the larger numbers of cases of donor heart dysfunction in the HTK group.

<sup>6</sup>Wieselthaler GM, Chevtchik O, Konetschny, Moidl R, Mllinger E, Mares P, Griessmacher A, Grimm M, Wolner E, Laufer G (1999). Improved graft function using a new myocardial preservation solution: Celsior. Preliminary data from a randomized prospective study. *Transplantation Proceedings*, 31: 2067-2070

A clinical trial of Celsior solution was carried out during the 13-month period May 1997 through May 1998, and was reported by Vega et al.<sup>9</sup> The data from Bad Oeynhausen (discussed above) during this same 13-month period was reanalyzed separately from the larger population for purposes of comparison with Celsior. 79 patients were transplanted during the period at Bad Oeynhausen and the 7- and 30-days survival values for Celsior and the control solutions from the Vega study, along with the data from the same period from Bad Oeynhausen, are shown in the following table. It should be noted that the Bad Oeynhausen center accepts some donor hearts that would normally be rejected by other centers. The data are presented both with and without so-called "critical" donor hearts (e.g. those with cold ischemia time above 240 min, donor age greater than 50 years, etc.). Without the "critical" cases, the acceptance criteria for the Celsior study and the Bad Oeynhausen non-critical cases are more similar.

Group	7-Day Survival	30-Day Survival
Data from Celsior study - Celsior preserved hearts	62/64 (96.9%)	60/64 (93.7%)
Data from Celsior study - Control* preserved hearts	63/67 (94.0%)	59/67 (88.1%)
Data from same 13-month period from Bad Oeynhausen for HTK, all patients included (n = 79)	75/79 (94.9%)	70/79 (88.6%)
Data from same 13-month period from Bad Oeynhausen for HTK, noncritical donors included (n = 51)	50/51 (98.0%)	47/51 (92.2%)

\* The "control group" in the Vega study consisted of the pooled data from several different preservation solutions - whatever the center happened to use prior to the study. The solutions included UW, Roe, Ringer's lactate, normal saline, Plasmalyte A, Plegisol, Carmichael's, Stanford, and others.

## Adverse Events Observed in the Clinical Studies

### Kidney Studies

There were no unexpected adverse events in these clinical studies. The adverse events that occurred were expected because of the nature of transplantation. None are believed to be affected by any of the solutions.

Kidney failure rates in the first 48 hours were comparable in all groups: UW-15/297 and HTK-18/314; EC-15/277 and HTK-13/272.

In the HTK-UW kidney study, acute rejection episodes occurred in 99/314 (32%) in the HTK group and 105/297 (35%) in the UW group. In the HTK-EC study, acute rejection episodes occurred in 99/292 (34%) in the HTK group and 108/277 (39%) in the EC group.

### Liver Studies

There were no unexpected adverse events in these clinical studies. The adverse events that occurred were expected because of the nature of transplantation.

In the multi-center trial, primary dysfunction rate (PDF) was 10.3%, with the primary nonfunction rate (PNF) of 3.6%. Bile duct complications were seen in 19% of transplants. This compares with data from Eurotransplant on the UW solution: PDR of 15.2% and PNR of 7.8%.

### Pancreas Studies

There were no unexpected adverse events in these clinical studies. The adverse events that occurred were expected because of the nature of transplantation.

In the clinical study at the University of Indiana, there were no differences in initial graft function or graft or patient survival at 30 days.

In the clinical study at the University of Pittsburgh, one out of the 17 pancreata failed due to a donor-derived infection (the patient was successfully retransplanted). Markers of graft function were measured at day 1 and day 10. There were no significant differences except that at day 10, serum creatinine levels averaged  $2.42 \pm 0.48$  mg/dL in the HTK group and  $1.77 \pm 0.46$  mg/dL in the UW group, a result that was statistically significant. However, after 100 transplants using HTK at this center, the serum creatinine was not significantly different from levels that had been seen using UW.

Becker, et al.<sup>10</sup> reported on the experience at Medizinischen Hochschule Hannover of 16 simultaneous kidney-pancreas transplants during 1999-2001, all using HTK as cold storage solution. One pancreas graft failed due to thrombosis and one kidney-pancreas graft failed due to acute rejection, so the one-year pancreas graft survival was 87% and the kidney graft survival was 93%. All of the patients were alive at one year. Initial non-function was seen on one pancreas and initial dysfunction in one patient. There were four episodes of rejection.

### Heart Studies

There were no unexpected adverse events in these clinical studies. The adverse events that occurred were expected because of the nature of heart transplantation.

In the Bad Oeynhausen experience, the primary dysfunction rate (PNF) was 1.9%.











### How Supplied

Bags of 1000 ml (REF 235923)  
 Bags of 2000 ml (REF 235928)  
 Bags of 5000 ml (REF 235922)

Store at +2 °C to +8 °C and protect from light.

### Symbols

Symbols and defined meanings according to ISO 15223:

-  Not for intravenous infusion
-  Only use clear solutions
-  Do not reuse
-  Do not use if package is damaged
-  Keep away from sunlight
-  Storage temperature
-  Sterilized using steam
-  CUSTODIOL® -CE solution should not be used after the expiry date printed on the package
-  Batch number
-  Catalog number

### Pharmaceutical company and manufacturer

DR. FRANZ KÖHLER CHEMIE GMBH  
 Werner-von-Siemens-Str. 14-28  
 D-64625 Bensheim  
 Tel.: +49 6251 1083-0  
 Fax: +49 6251 1083-146  
 www.koehler-chemie.de  
 info@koehler-chemie.de

 0297 CE-sign and shortcut of Notified Body DQS Medizinprodukte GmbH, Frankfurt, Germany

<sup>10</sup>Becker T, Lück R, Lehner F, Höppner J, Bektas H, Nashan B, Klempnauer J (2001). Use of HTK perfusion solution in pancreas-kidney transplantation. Acta Chir Austriaca, **33** (Suppl to No. 174): 1-1.

<sup>9</sup>Vega JD, Ochsner JL, Valluvan J, McGiffin DC, McCurry KR, et al. (2001). A multicenter randomized, controlled trial of Celsior for flush and hypothermic storage of cardiac allografts. Ann. Thorac. Surg, **71**: 1442-1447.

