



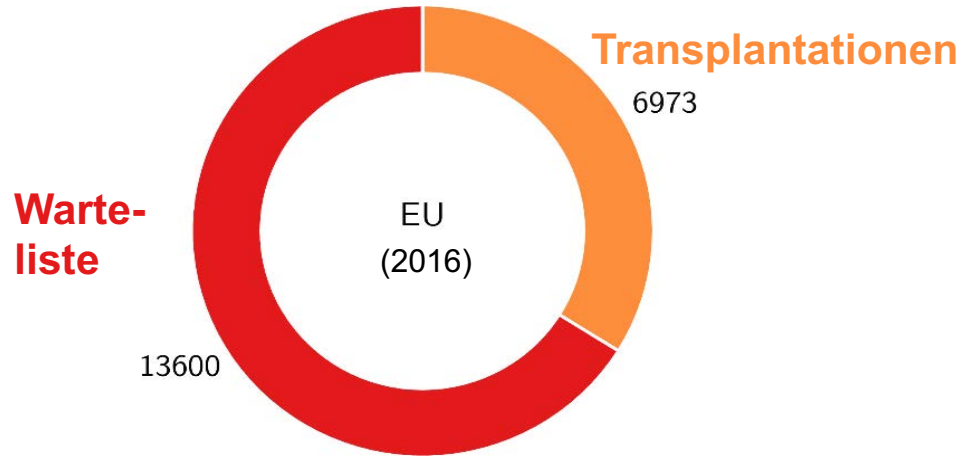
Frontiers in human ex-vivo liver perfusion – Liver4Life

SIGOP-SIDOPS Congress 2022, Yverdon-les-Bains

Florian Huwyler
Liver4Life R&D Engineer
huwylerf@ethz.ch



Hintergrund



Nachfrage für Lebern ist 2-3 mal
grosser als die verfügbaren Lebern

→ **Patienten sterben auf der
Warteliste**

<https://organdonor.gov/statistics-stories/statistics.html> ; <https://optn.transplant.hrsa.gov/>;
<http://www.transplant-observatory.org/contador1/>; <https://www.swisstransplant.org/en/>;
accessed September 2017

2021 – Schweiz

Warteliste: 233

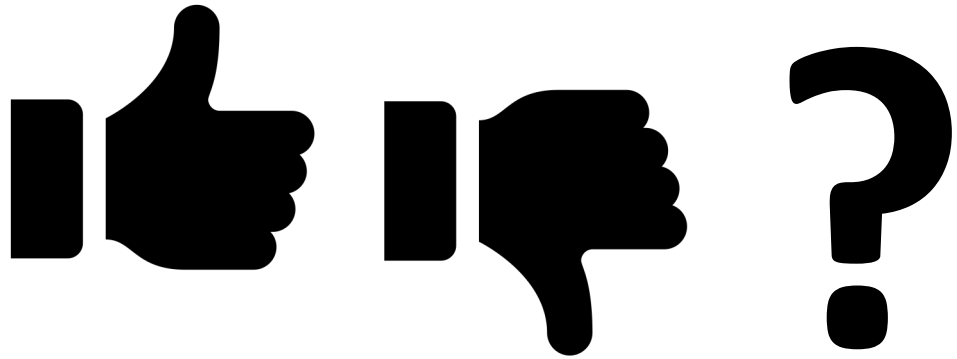
Transplantationen: 148

DCD: 39 (26%)

<https://swisstransplant.ch> accessed March 2022

Probleme

Bei vielen Transplantaten ist unklar, ob die Leber nach der Transplantation funktioniert.



Probleme

Lebern sind durch den Spende Prozess zu verletzt um transplantiert zu werden.

Wie kann man eine Leber ex-vivo therapieren?



State of the Art

Cold storage



Hypotherme Oxygenierte Perfusion (HOPE)



Max 12h Organ
Präservation

Geeignet für DBD
Lebern und gute
DCD Lebern

State of the Art

Normotherme Perfusion

Organox Metra Liver



Transmedics OCS Liver



**Max 24h Organ
Präservation**

**Kurzzeit
Evaluation und
Behandlung von
nicht optimalen
Lebern**

State of the Art

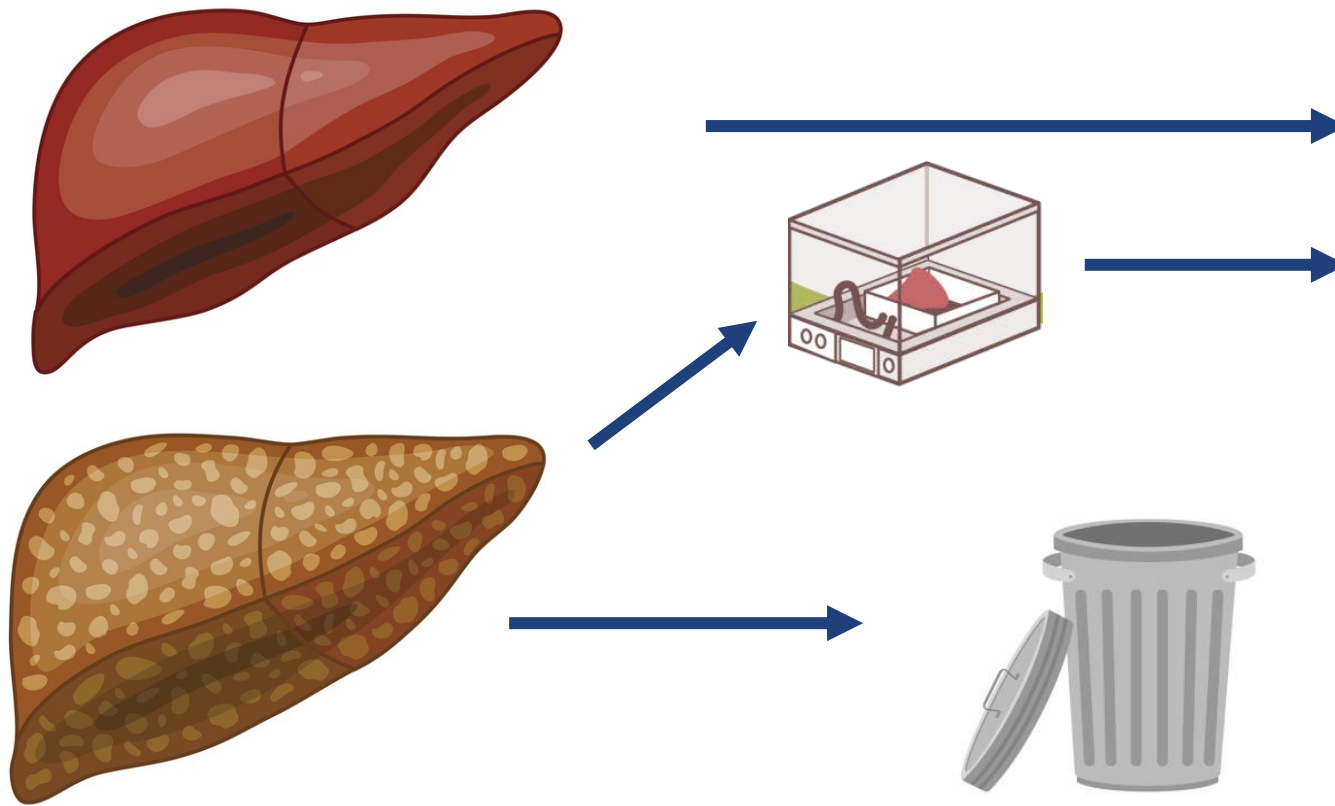
Normotherme Perfusion



>> 100h Organ
Präservation

Langfristige
Evaluation und
Behandlung von
geschädigten
Lebern

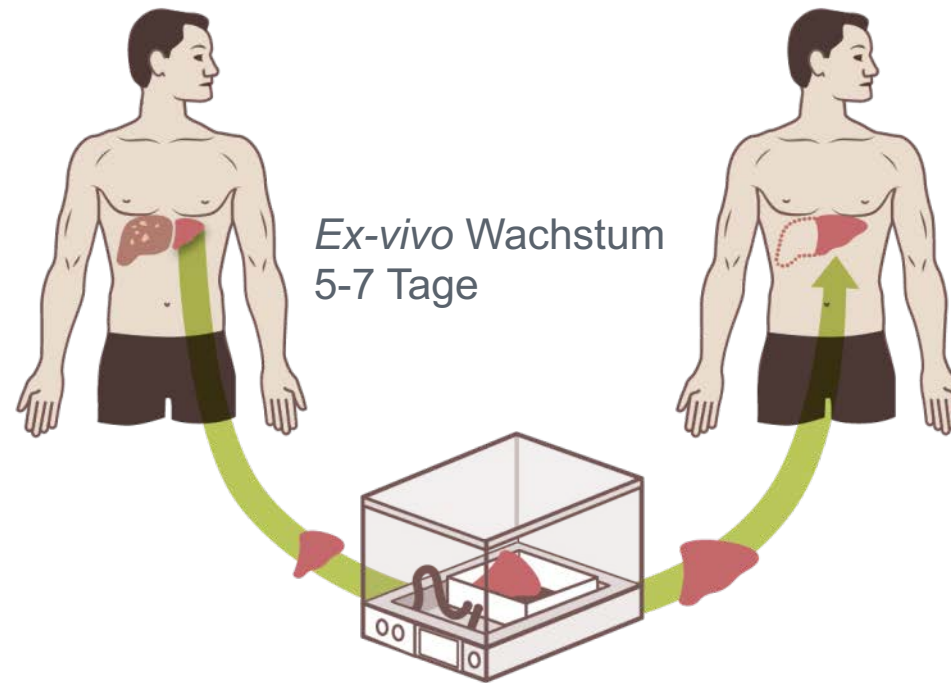
Motivation: Ex-Vivo Behandlung



Motivation: Multiplikation



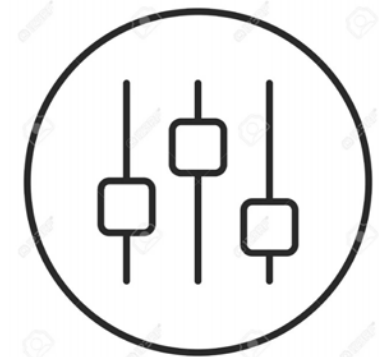
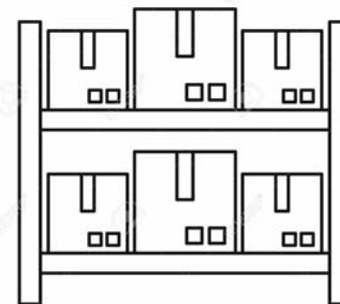
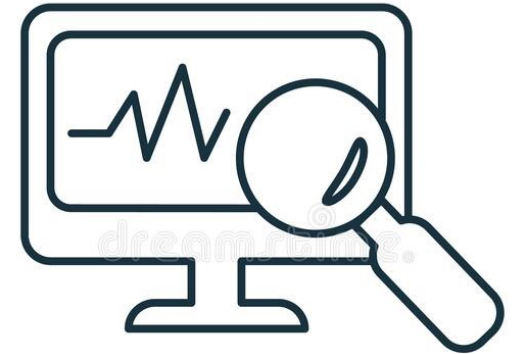
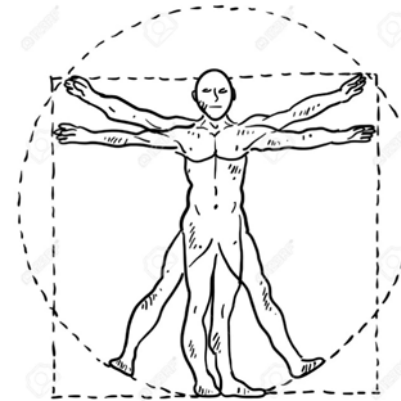
Motivation: Autografting



Anforderungen an die Maschine

Technische Voraussetzungen

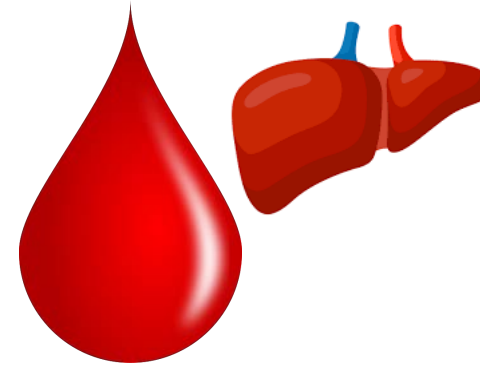
- Körperähnliche Umgebung schaffen
- Physiologische Bedingungen überwachen und kontrollieren
- Physische Lagerung der Leber
- Voll automatisierte Regelungen dank intelligenten Feedback Kontrollern.



Anforderungen an die Maschine

Medizinische Voraussetzungen

- Leber und Blut gesund behalten
- Timing und Dose für Medikamente einer individuellen Therapie
- Lebensfähigkeit des Organs einschätzen
- Funktion der Leber bewerten



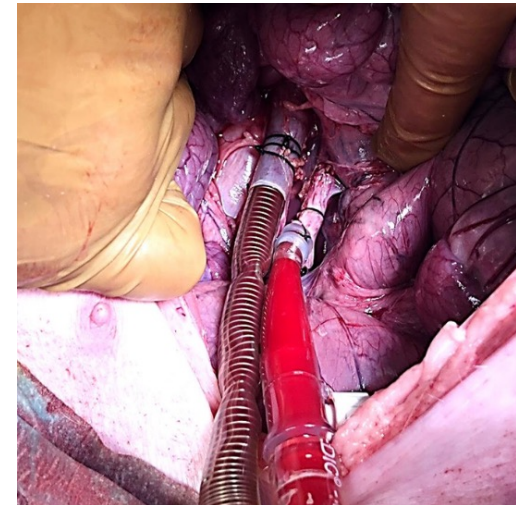
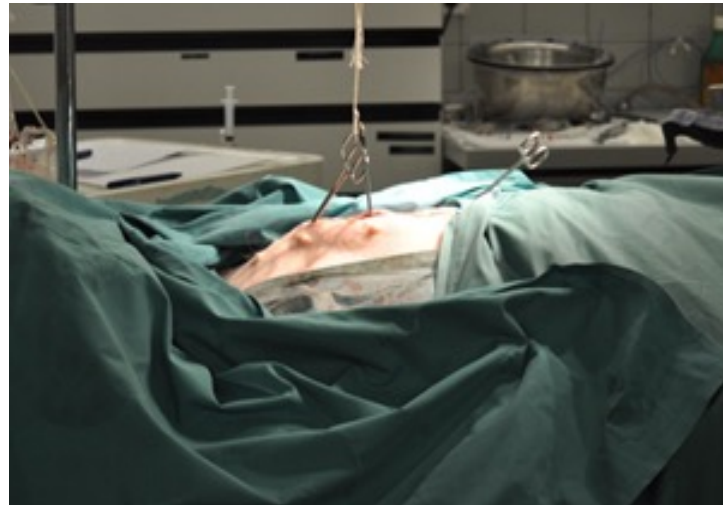
Entwicklung einer normothermen Leber Perfusions Maschine



Entwicklungsprozess - Medizinisch

2015

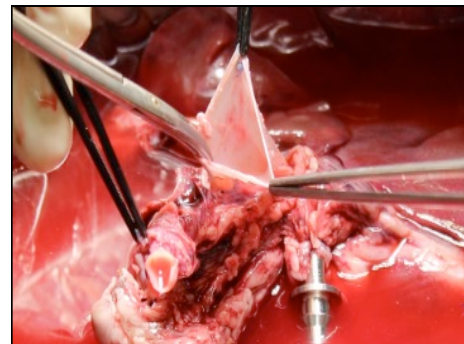
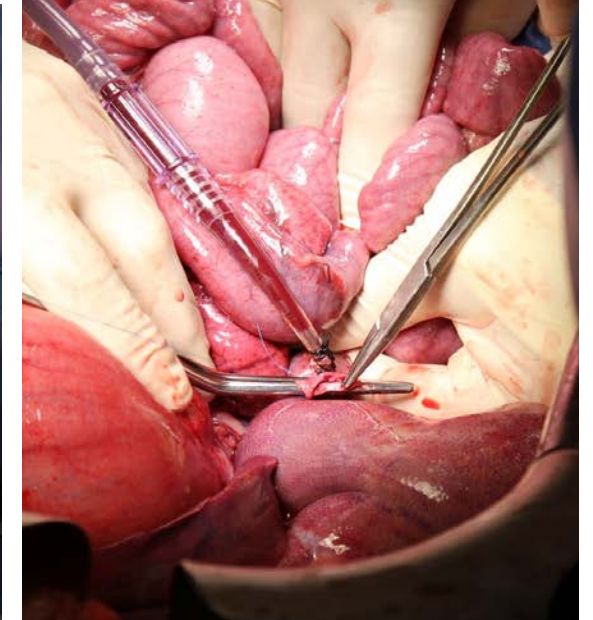
In situ Experimente
und Messungen



Entwicklungsprozess - Medizinisch

2015 In-Vivo Schweine Experimente

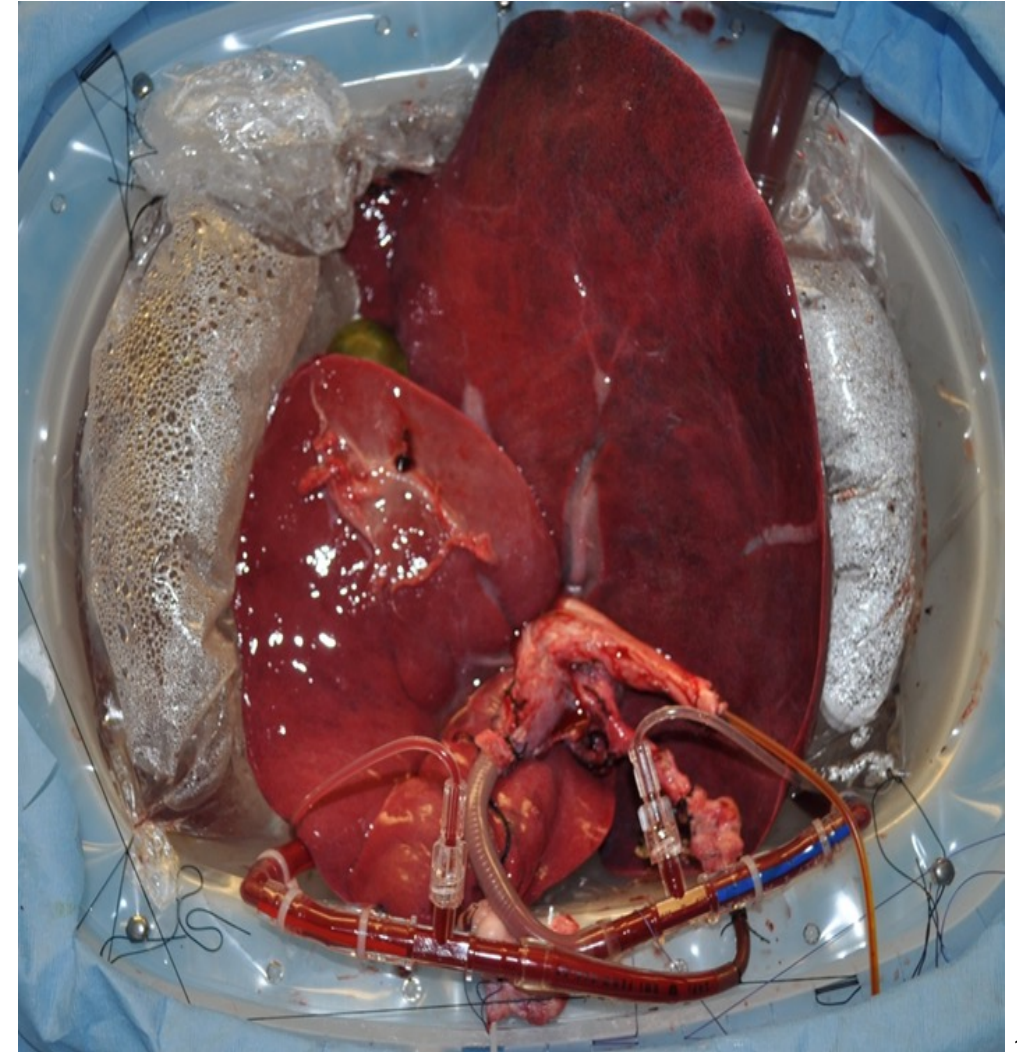
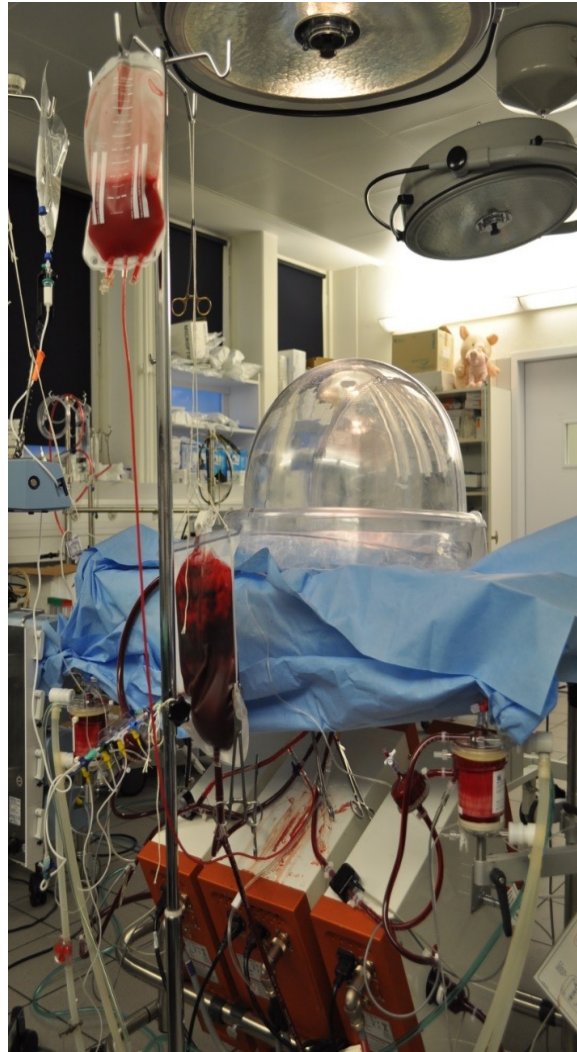
2016 **Hepatectomie und Perfusion von Schweine Lebern**



Entwicklungsprozess - Technisch

2015 *In situ* Experimente

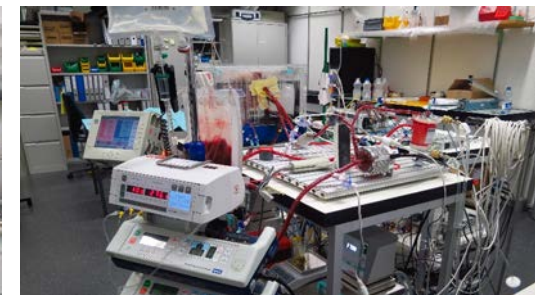
2016 **Ex vivo** Experimente
mit Schweine Lebern



Entwicklungsprozess - Technisch

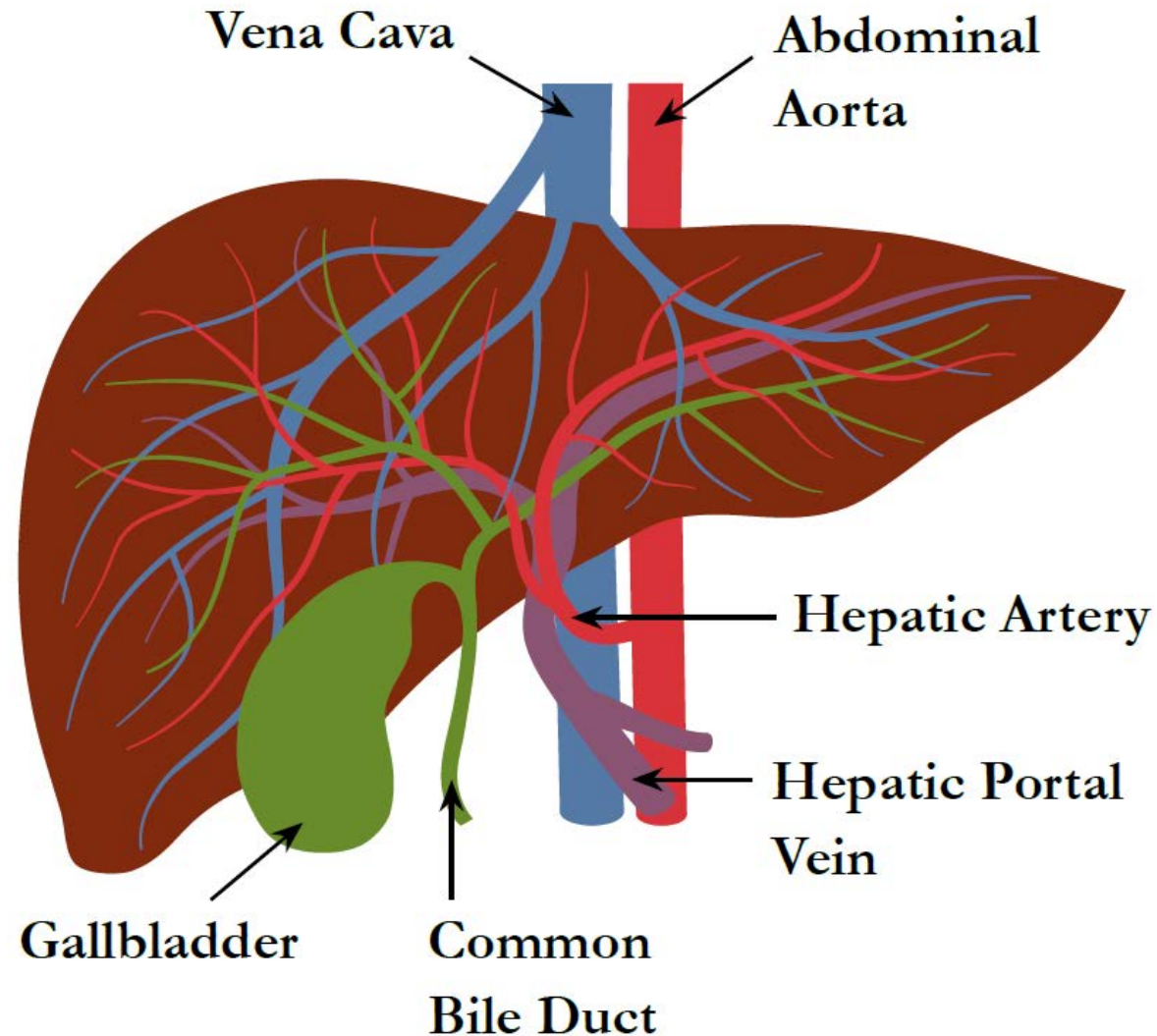
2015  *In situ* experiments

2016  *Ex vivo* experiments
Erster Labor Prototyp

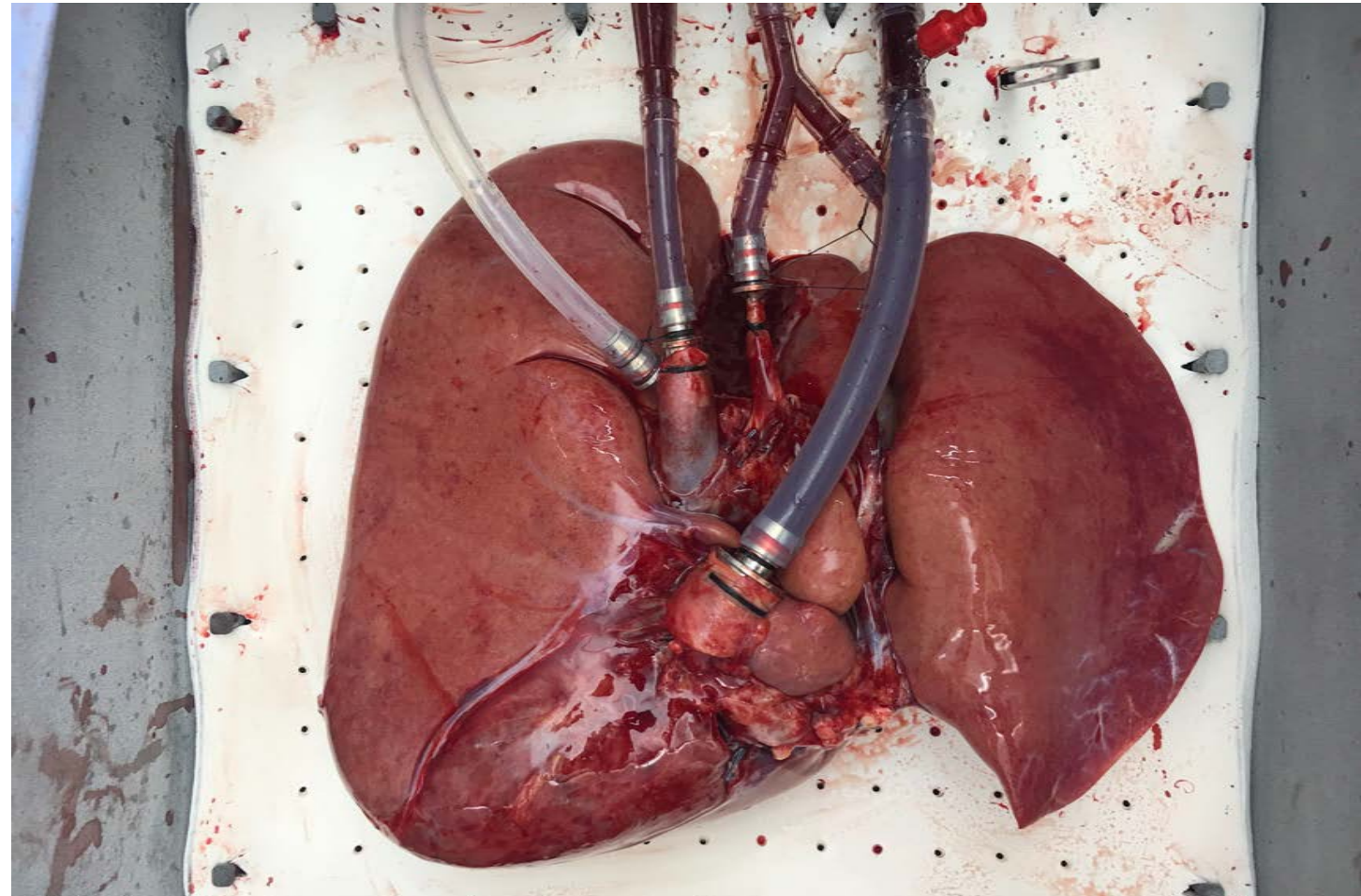
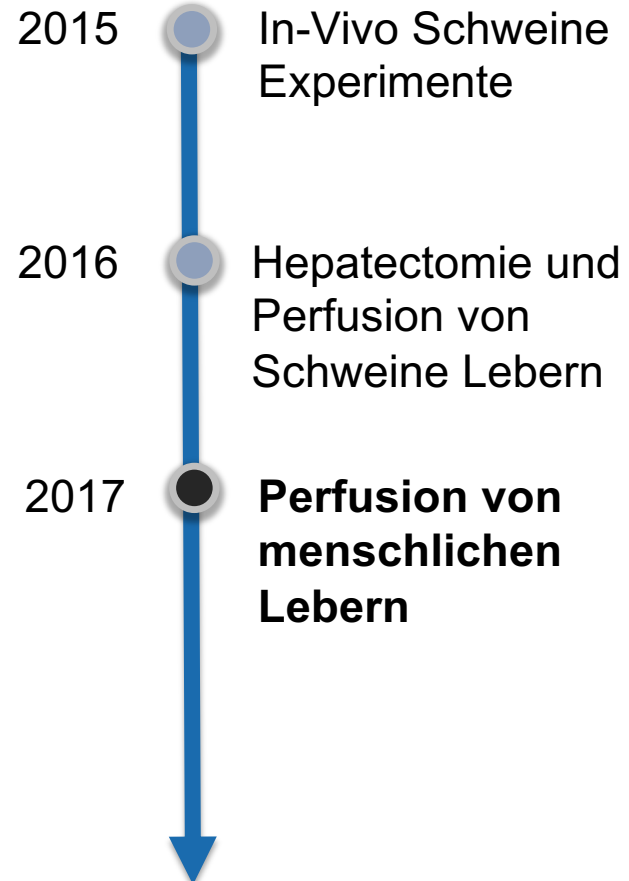


Entwicklungsprozess – Anschluss einer Leber

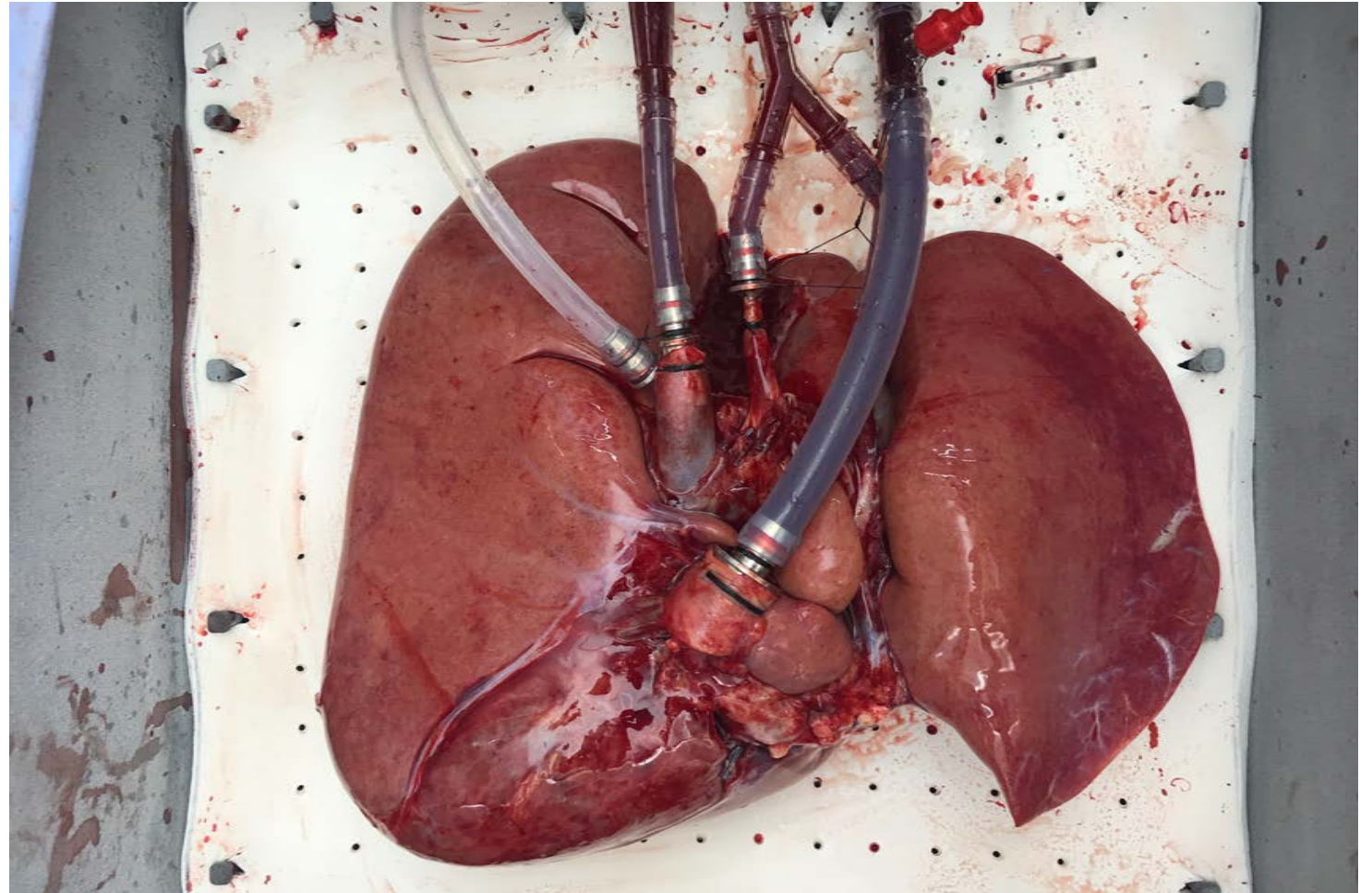
- 2015 In-Vivo Schweine Experimente
- 2016 Hepatectomie und Perfusion von Schweine Lebern
- 2017 **Perfusion von menschlichen Lebern**



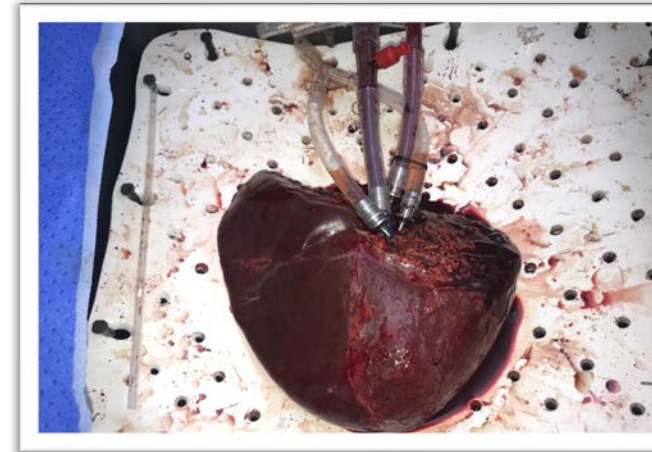
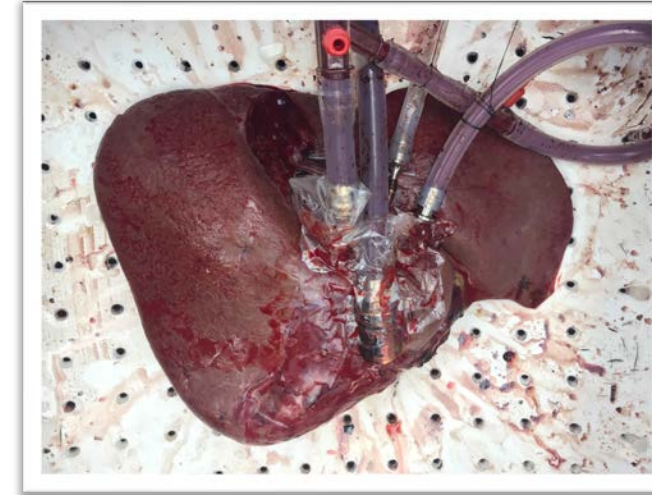
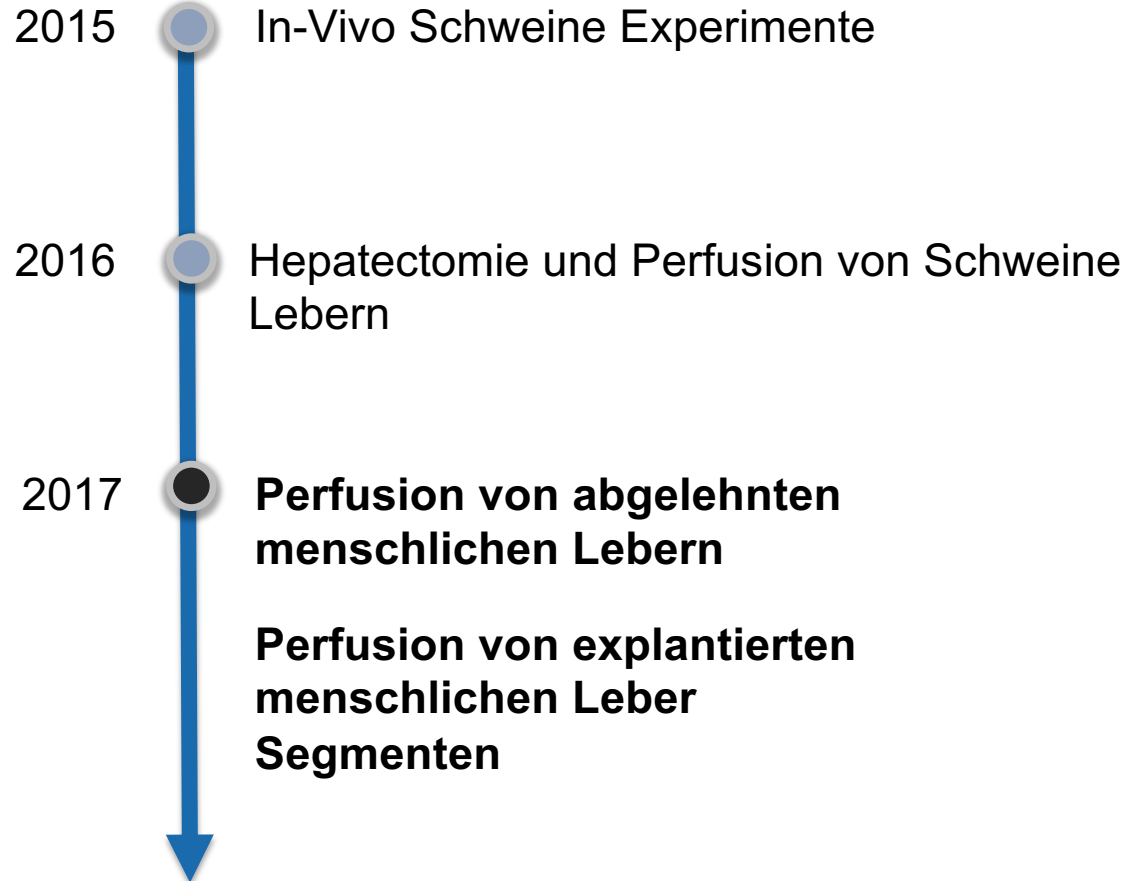
Entwicklungsprozess – Anschluss einer Leber



Entwicklungsprozess – Anschluss und Reperfusion



Entwicklungsprozess - Medizinisch

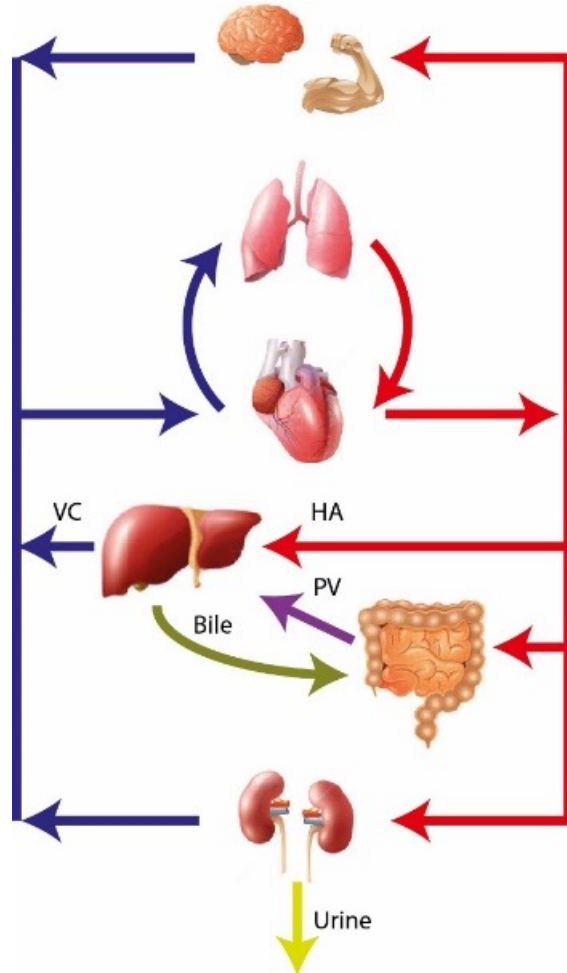


Entwicklungsprozess - Technisch

- 2015 *In situ* Experimente
- 2016 *Ex vivo* Experimente
Erster Labor Prototyp
- 2017 Zweiter Labor Prototyp
Alle Funktionen Integriert
- 2019 **Vollumfänglicher Prototyp**



Maschinen Funktionen



Pumpe

- Blut Transport
- Pulsation



Oxygenator

- Blood Gas Control
- pH Control



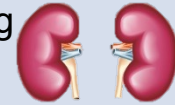
Reservoir

- Puffern
- Mixen
- Filtern



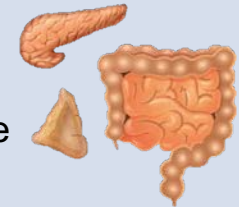
Dialyse

- Abfall Entsorgung
- Volumen Control
- pH Abpuffern



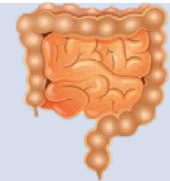
Infusionen

- Parenterale Ernährung
- Vasoaktive Stoffe
- Hormone
- Medikamente ...

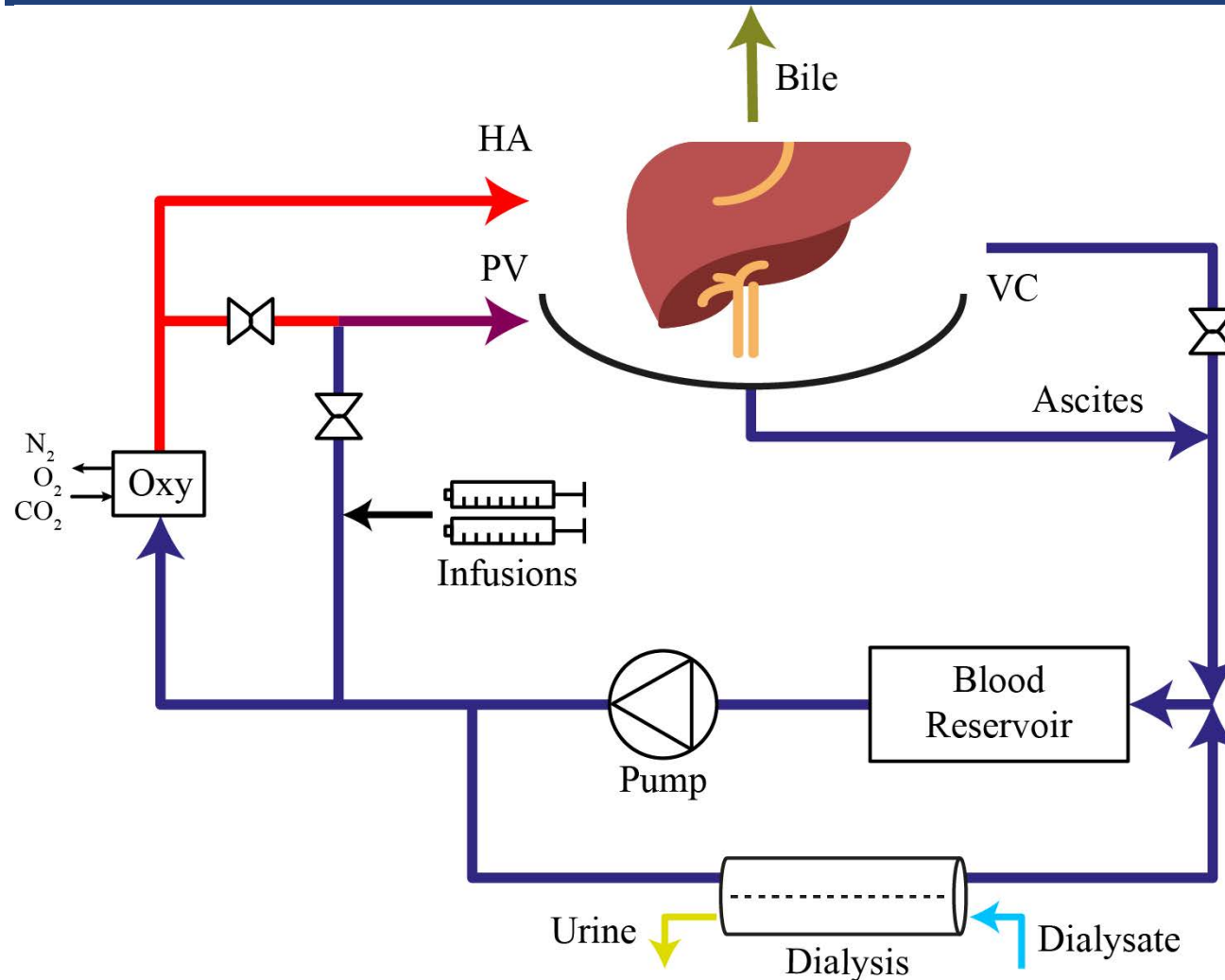


PV Bypass

- pO2 Control in PV



Liver4Life Maschine



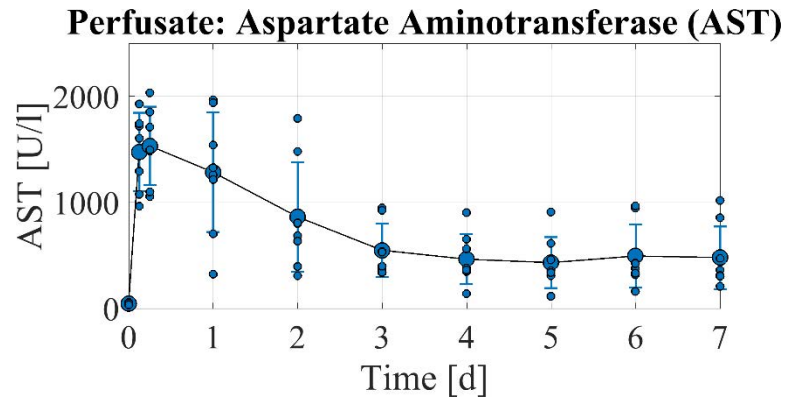
- Elektrische Pumpe
- Quetschventile
- Flusssensoren
- Drucksensoren
- Hämatokrit und Blut-Gas Sensoren
- Dialyse Filter
- Oxygenator
- Blutreservoir

Ex-Vivo Leber Evalutation

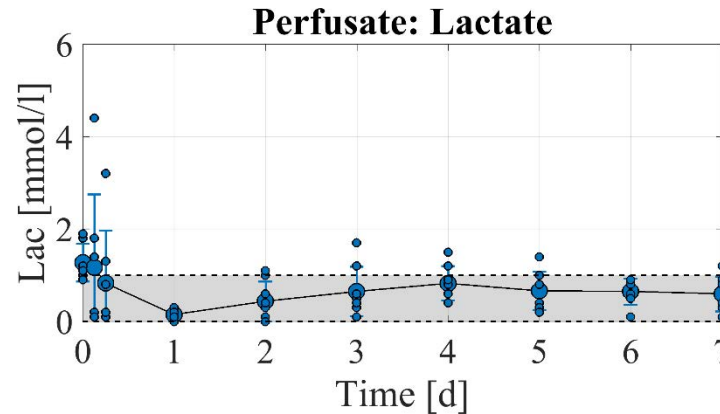
Kann die Leber transplantiert werden?

Leber Evaluation

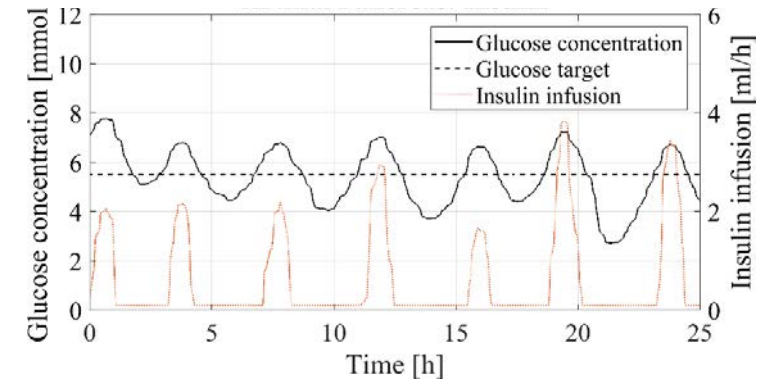
Hepatozellulärer Schaden



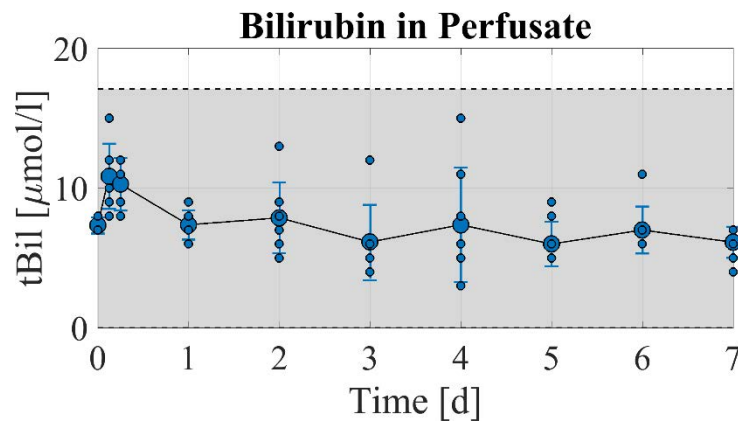
Metabolische Aktivität



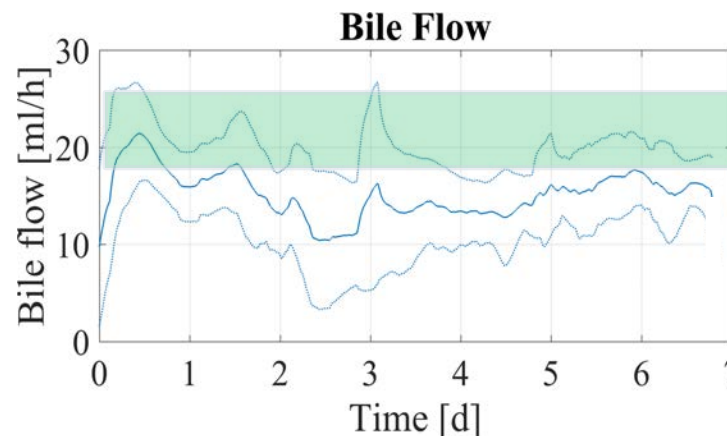
Leber Reaktion



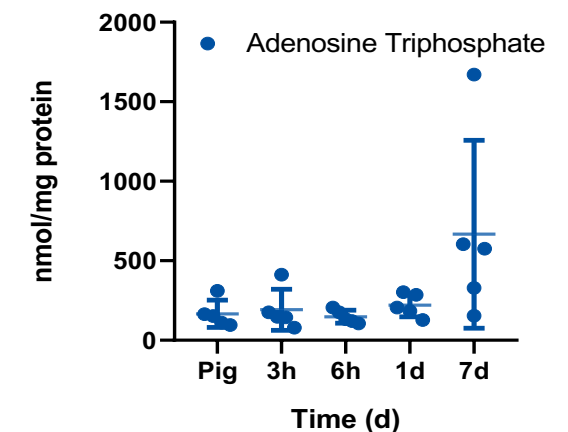
Leber Funktion



Cholangiozyten Funktion



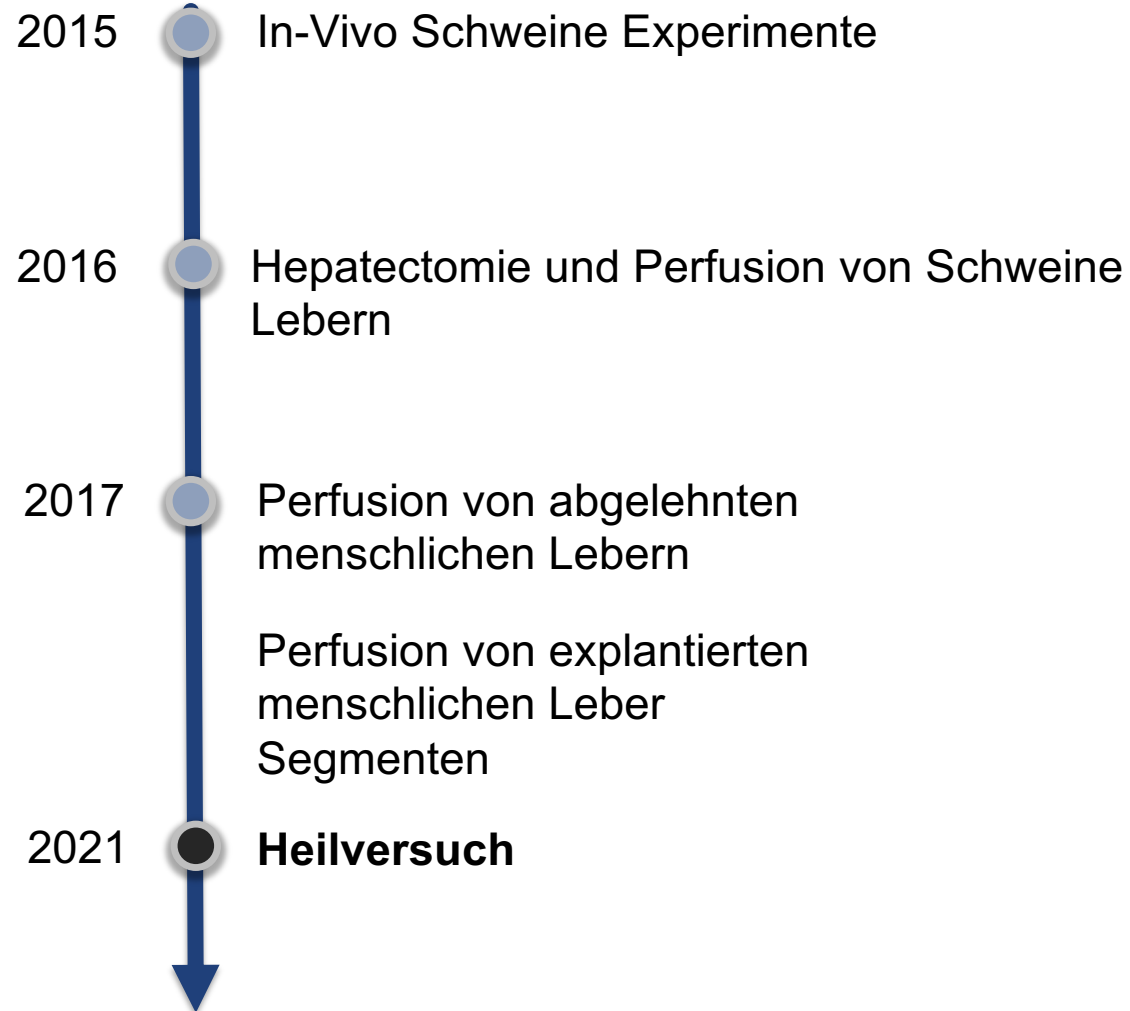
Zelluläre Energie



Ex-Vivo Präservation und Behandlung

Kann man die Leber länger lagern und therapieren?

Bilanz nach 7 Jahren Entwicklung



121 Perfundierte Schweinelebern

24 Perfundierte Menschen Lebern

25 Perfundierte menschliche Teil-Lebern

Bis zu 12 Tage lang perfundiert

Erste Transplantation nach 3 Tagen ex-vivo Perfusion

2015

28 Jahre alte Spenderin

- Chronische intra-abdominale Abszesse mit multi-resistenten Bakterien
- 4cm Tumor im Leber Segment 1

62 Jahre alter Patient

- Cirrhose
- Wiederkehrende hepatozelluläre Carcinoma

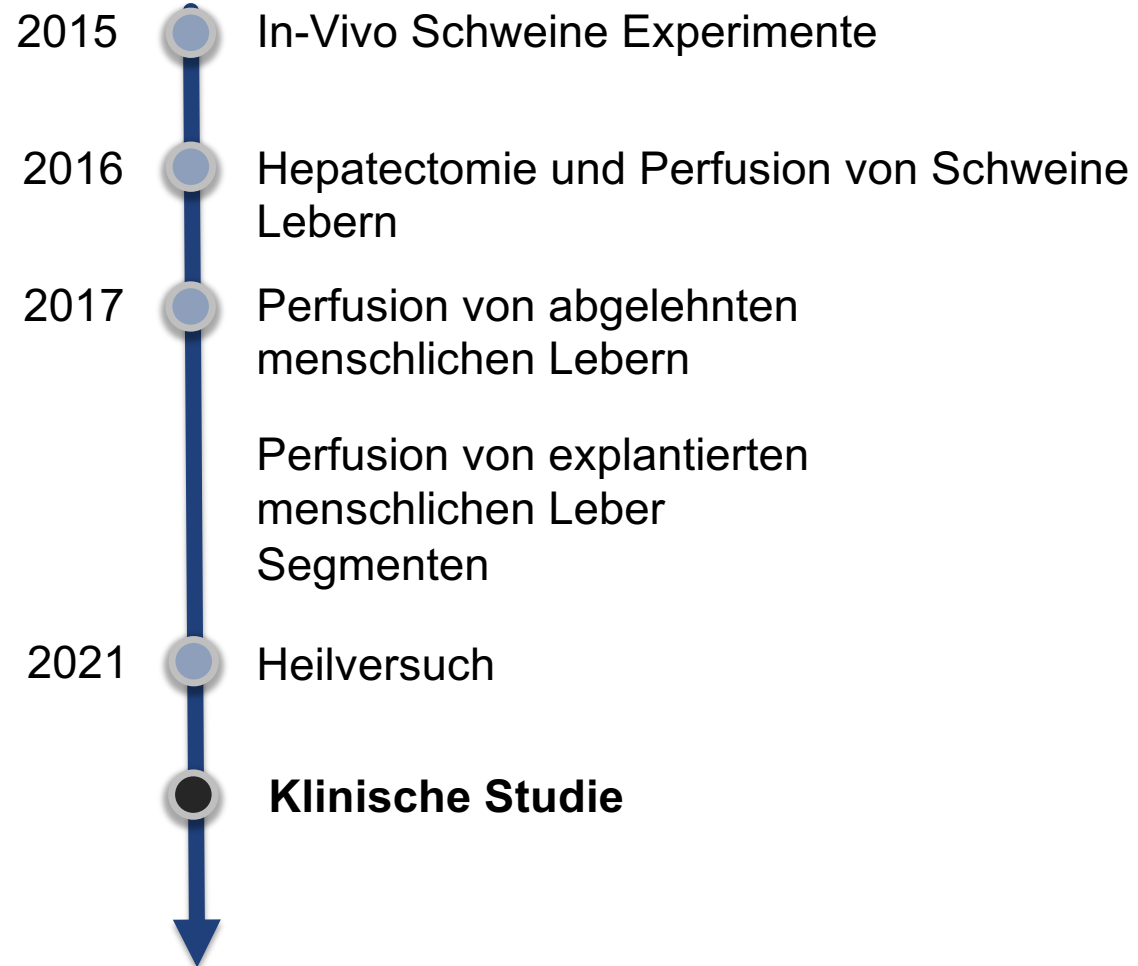
2016

2017

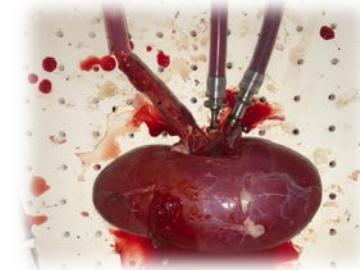
- Antimicrobiale Substanzen reinigten die Leber von der bakteriellen Infektion.
- Gutartiger Perivascularer Epithelioider Tumor

2021 **Heilversuch**

Ausblick



Andere Organe



Nieren Perfusion



Uterus Perfusion

Liver4Life Core Team

Mentors



Prof. Mark W. Tibbitt



Prof. Pierre-Alain Clavien



Prof. Philipp Dutkowski

ETH



Dr. Max Hefti
Project Leader



Florian Huwyler
R&D Engineer



Jonas Binz
R&D Engineer

USZ



Richard X. Sousa da Silva
Clinical Leader



Dr. Lucia Bautista
Biological Expert



Leandro Mancina
Lab Manager



João M. A. Crisóstomo
Regulatory Expert



Írisz Tóth
Quality Engineer

Acknowledgements

Liver4Life Team

Ehemalige Mitglieder:

Prof. Dr. Philipp Rudolf von Rohr

Dr. Dustin Becker

Dr. Martin Schuler

Dr. med. Dilmurodjon Eshmuminov

Dr. med. Catherine Hagedorn

Dr. med. Xavier Muller

Dr. med. Matteo Müller

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Fragen?

huwylerf@ethz.ch

