

Non-heart-beating kidney donors : clinical implications

Citation for published version (APA):

Daemen, J. W. H. C. (1998). *Non-heart-beating kidney donors : clinical implications*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/1998

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary and Conclusions

Transplantation is the preferred treatment of end stage renal failure. A successful renal transplantation improves the quality of life and at a lower cost than dialysis. However, ever since the first transplant there has been an increasing shortage of donor organs. In 1996, 11,000 patients awaiting a kidney transplant were registered at the Eurotransplant Foundation. That year about 3,300 renal transplants were performed, from which 250 from living donors. Although momentarily the potential of brain dead, heart-beating (HB), donors is not employed to its full extent, sufficient numbers of donor organs will probably never be realised by HB donation alone. Due to the shortage of donor kidneys, more attention should be paid to non-heart-beating (NHB) donation, i.e. donation by donors that died of cardiac arrest, as a possible source of donor organs. Although NHB donation exists since the beginning of transplantation, nowadays it is just employed at a minor scale.

NHB kidney donors sustain irreversible cardiac arrest and due to the circulatory collapse the organs are damaged by ischemia. In **CHAPTER ONE** the concept of NHB kidney donation is outlined. According to the donation and preservation protocols at the University Hospital Maastricht, several of the proposed cooling and preservation techniques are described and results are compared. It is obvious that not all NHB donors are comparable and in **CHAPTER TWO** four categories of NHB donors are proposed (category 1 *Dead on arrival*, category 2 *Unsuccessful resuscitation*, category 3 *Awaiting cardiac arrest*, and category 4 *Cardiac arrest while brain dead*).

In **CHAPTER THREE** the results of an important study are described. Depending on medical suitability of the NHB donor and the possibility to execute a donation procedure, annually 2 to 4.5 times more kidneys may come available from NHB donors than from HB donors. The largest proportion (68%) of these potential NHB donors is located at emergency room, intensive care and coronary care units. The potential donors at these departments are also the medically most suitable. Focusing on these hospital units for implementing routine procurement of kidneys from NHB donors is probably most effective.

Due to the circulatory arrest NHB donor organs are ischemically damaged and transplant results may be effected negatively. Earlier studies showed that NHB donor kidneys suffered more delayed function (DF) upon transplantation but that long term results were comparable to those with HB donor kidneys. From experimental work it was understood that machine perfusion (MP) preservation was superior to preservation by simple cold storage (CS). Based on these data a clinical study in which NHB donor

kidneys preserved by MP are compared to NHB donor kidneys preserved by CS, has been conducted as described in **CHAPTER FOUR**. Upon transplantation MP preserved organs functioned better than CS preserved organs, especially after prolonged warm ischemia (over 45 minutes). Just preserving NHB donor kidneys by MP is not enough to achieve a short-term transplant outcome similar to that of HB donor kidneys preserved by CS, as is described in **CHAPTER FIVE**. The DF rate is higher with NHB donor kidneys (49% vs 19%) and apparently more than MP alone is necessary to eliminate the negative effects of warm ischemia.

The ischemic insult that a NHB donor kidney suffers may be so extensive that the organ is not viable any more. Upon transplantation such a kidney will not recover but will show primary non-function (PNF). This PNF has to be prevented in order to safely expand the potential NHB donor pool. Parameters that determine ischemic damage and thus may predict transplant outcome are very important. In **CHAPTER SIX** a review is given of viability parameters as proposed in the literature.

MP enables viability assessment and in **CHAPTER SEVEN** several parameters potentially useful as viability predictors are studied during the preservation of NHB donor kidneys. The level of α glutathione S-transferase (α GST) in the perfusate appears to be a good parameter to differentiate viable from non-viable kidneys. α GST is an enzyme that in the kidney is confined to the proximal tubular cells and thus reflects proximal tubular damage. There is a strong correlation with the period of warm ischemia sustained and the functional transplant outcome can be predicted adequately. By defining a maximum level for α GST (3,000 μ g / 100 g kidney tissue after 4 hours preservation) and excluding kidneys with higher values from transplantation, transplanting NHB donor kidneys with a high risk of PNF can be prevented.

In this thesis it has been shown that the pool of potential NHB donors is at least twice as large as the pool of potential HB donors. Introduction of NHB donation on a large scale will eliminate the shortage of donor kidneys. In the future it might be possible to accept other organs than kidneys from NHB donors for transplantation (livers and lungs). Incidentally this is done in 'ideal' NHB donors from category 3. Performing this on a widespread basis might reduce or even eliminate the shortage of these organs as well.

Important at introduction of protocols is, that health care workers are familiar with NHB donation, as they have to recognise potential NHB donors and start the donation procedure. The procedure in NHB donation is relatively simple and introducing of a cooling catheter into a femoral artery, as described in

our protocol, can be done almost everywhere.

For the relatives donation by a NHB donor is as acceptable as donation by a HB donor. In our experience refusal rates are equal in NHB and HB donation. We have also experienced that potential NHB donors are not recognised as such. Therefore education of public as well as health care workers is essential.

In The Netherlands legislation recently has changed and now it allows to perform preliminary action for keeping organs suitable for transplantation. Thus, even before consent can be obtained, with this legislation introduction of a catheter and starting organ cooling is allowed for in NHB donation. Potential NHB donors will be more accessible and the donation procedure will improve. Additionally, as part of the new law a nation-wide registration system will be implemented that will give people the opportunity to be registered as organ donors. Today a large proportion of potential donations may not be realised because the deceased's wish is not known and the relatives cannot consent to donation in time. Hopefully this national registration will provide a solution to this problem and enable successful implementation of NHB donation protocols. Probably only an 'opting-out' legislation that makes everybody an organ donor unless registered otherwise, will allow for maximum profit by the NHB donor potential.

From our studies MP appears to be the superior preservation method. MP preservation gives better functional results of transplanted NHB donor kidneys than CS preservation. Furthermore through viability testing MP can prevent the transplantation of non-viable kidneys. Through assessing α GST values during MP, the ischemic damage of the kidney and thus its viability can be established. In this way the fear of transplanting a non-viable kidney can be diminished. This will improve the acceptance of NHB donation and lead to an increasing number of donation procedures. Despite MP NHB donor kidneys more often suffer from DF than HB donor kidneys. DF is a predictor of poor transplant outcome, although this is not the case in our NHB donor kidneys. In spite of the fact that DF seems not to cause rejection and graft loss in NHB donor kidneys, it is considered a negative aspect of transplanting NHB donor kidneys.

By developing preservation solutions especially for ischemically damaged kidneys the ischemic organ damage and thus DF may become treatable. From experimental studies in animals it seems possible to alleviate reperfusion damage and reduce DF rates by treating the recipient (platelet-activating-factor antagonist, adenosine inhibition). Of course additional damage to the already ischemically damaged kidneys must be prevented and the organ should be transplanted under the best conditions possible. Therefore, recipients should be selected carefully, preservation time should be kept to a minimum, and

cyclosporin nephrotoxicity may be prevented by induction immunotherapy.

MP is an important aspect in NHB kidney donation and it is desirable to designate preservation centers. Here NHB donor kidneys, and especially those with extended warm ischemic damage, can be preserved by MP and their viability can be assessed. In such preservation centers continuous research will be done focusing on preservation methods for ischemically damaged kidneys and other ways to alleviate DF.

Samenvatting en Conclusies

De voorkeursbehandeling van terminale nierinsufficiëntie is transplantatie. Een succesvolle niertransplantatie verbetert de kwaliteit van leven van de patiënt en is kostenbesparend ten opzichte van dialyse. Echter sinds de eerste niertransplantaties is er steeds een tekort aan donororganen geweest dat steeds verder toeneemt. In 1996 waren bij Eurotransplant ongeveer 11.000 patiënten geregistreerd in afwachting van een niertransplantatie. In dat jaar werden minder dan 3300 niertransplantaties verricht, waarvan 250 met nieren van levende donoren. Hoewel momenteel het potentieel aan hersendode, heart-beating (HB), donoren zeker niet volledig voor donatie wordt benut, is het onwaarschijnlijk dat van HB donoren alléén ooit voldoende transplanteerbare nieren zullen worden verkregen. In het kader van dit orgaantekort krijgt de non-heart-beating (NHB) nierdonatie, dus donatie door donoren die overleden zijn aan een hartstilstand, steeds meer aandacht als alternatieve bron van donororganen. Alhoewel NHB donatie reeds sinds het begin van de orgaantransplantatie bestaat, wordt het momenteel slechts op kleine schaal toegepast.

Hartdode nierdonoren overlijden ten gevolge van een hartstilstand waardoor er sprake is van een circulatiestilstand en er ischaemische orgaanschade ontstaat. In **HOOFDSTUK EEN** wordt het principe van NHB nierdonatie beschreven. Aan de hand van het donatie- en preservatie protocol van het Academisch Ziekenhuis Maastricht worden de verschillende koel- en preservatie technieken beschreven en worden resultaten vergeleken. Duidelijk wordt dat NHB donoren niet zonder meer onderling vergelijkbaar zijn. In **HOOFDSTUK TWEE** worden vier NHB donorcategorieën onderscheiden en beschreven (categorie 1 *Dead on arrival*, categorie 2 *Unsuccessful resuscitation*, categorie 3 *Awaiting cardiac arrest* en categorie 4 *Cardiac arrest while brain dead*).

Een belangrijke studie is gedaan in **HOOFDSTUK DRIE**. Afhankelijk van de medische geschiktheid van de NHB donor en de praktische uitvoerbaarheid van een donatie procedure, blijken er jaarlijks 2 tot 4,5 maal zoveel nieren voor transplantatie beschikbaar te kunnen komen van NHB donoren dan thans van HB donoren. Het overgrote deel van de potentiële NHB nierdonoren (68%) kan gevonden worden op de Eerste Hulp afdeling, Intensive Care Unit en Coronary Care Unit. De potentiële donoren op deze afdelingen zijn tevens medisch het meest geschikt. Om het potentieel aan NHB nierdonoren zo efficiënt mogelijk te benutten, zullen NHB donatie protocollen dan ook met name op deze afdelingen ingevoerd moeten worden.

Door de circulatiestilstand worden bij NHB donoren de organen per definitie ischaemisch beschadigd. Dit kan de transplantatieresultaten negatief beïnvloeden. Eerdere studies hebben laten zien dat bij transplantatie van NHB donornieren weliswaar meer 'delayed function' (DF) optreedt, echter dat de lange termijn resultaten vergelijkbaar zijn met die van HB donornieren. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat preservatie van ischaemisch beschadigde nieren middels machine perfusie (MP) een beter functioneel resultaat geeft dan preservatie middels 'cold storage' (CS). Op basis van deze gegevens is in **HOOFDSTUK VIER** een klinische studie beschreven waarbij NHB donornieren gepreserveerd middels MP zijn vergeleken met NHB donornieren gepreserveerd in CS. Bij transplantatie wordt bij MP een gunstig effect op het functionele resultaat waargenomen dat met name optreedt bij lange warme ischaemie duur (langer dan 45 minuten). Uit het in **HOOFDSTUK VIJF** beschreven onderzoek blijkt het niet mogelijk te zijn met NHB donornieren de korte termijn resultaten van HB donornieren gepreserveerd middels CS, te evenaren door alleen MP toe te passen. Er wordt nog steeds een hoger DF percentage gevonden bij NHB donornieren (49% vs 19%) en kennelijk is er méér nodig dan alléén MP om de negatieve effecten van ischaemie te elimineren.

De ischaemische schade aan een NHB donormier kan dusdanig zijn dat deze niet meer vitaal is. Een dergelijke nier zal na transplantatie niet herstellen en 'primary non-function' (PNF) geven. Voor het verder uitbreiden en veilig toepassen van NHB nierdonatie moet PNF zoveel mogelijk voorkómen worden. Parameters die ischaemische schade meten en zo het transplantatieresultaat kunnen voorspellen, zijn van groot belang. In **HOOFDSTUK ZES** wordt een overzicht gegeven van in de literatuur geopperde parameters. MP biedt de mogelijkheid metingen te verrichten en in **HOOFDSTUK ZEVEN** worden tijdens preservatie van NHB donornieren verscheidene parameters bestudeerd. Het in het perfusaat bepalen van het α glutathion S-transferase (α GST), een enzym dat in de nier slechts voorkomt in de proximale tubulus, blijkt een goede parameter te zijn om avitale van vitale nieren te onderscheiden. Er is een sterke correlatie met de warme ischaemie duur en het functionele resultaat kan adequaat voorspeld worden. Door een grenswaarde voor α GST te definiëren (3000 μ g /100g nierweefsel na 4 uur preservatie) en nieren met hogere waarden niet te transplanteren, kan voorkómen worden dat NHB donornieren die met redelijke zekerheid PNF geven, getransplanteerd worden.

In dit proefschrift is aangetoond dat het potentieel aan NHB donoren minstens tweemaal zo groot is als het potentieel aan HB donoren. Het op grote schaal invoeren van NHB donatie protocollen zal het tekort aan donornieren kunnen wegwerken. Mogelijk dat in de toekomst ook andere organen van NHB donoren geaccepteerd kunnen worden voor transplantatie (bijvoorbeeld lever en longen). Dit gebeurt reeds incidenteel bij 'ideale' NHB donoren uit categorie 3. Het wijdverspreid uitvoeren van dergelijke NHB

donaties zou ook voor deze organen kunnen betekenen dat het tekort vermindert en mogelijk zelfs verdwijnt.

Belangrijk voor het op grote schaal invoeren van NHB donatie is de bekendheid van de procedure bij medisch personeel. Zij moeten immers potentiële donoren herkennen en bereid zijn een donatieprocedure in gang te zetten. De NHB donatieprocedure is relatief eenvoudig en het inbrengen van een koelcatheter in de liesarterie, zoals beschreven in ons donatie protocol, kan bijna overal uitgevoerd worden.

Voor nabestaanden lijkt donatie door een harddode donor op z'n minst even acceptabel als donatie door een hersendode donor. In onze ervaring is het weigeringspercentage bij NHB donatie gelijk aan dat bij HB donatie; potentiële NHB donoren worden echter meestal niet als zodanig herkend. Voorlichting van publiek en medisch personeel is daarom essentieel.

In Nederland staat de recent aangepaste wetgeving ten aanzien van orgaan donatie toe dat er voorbereidende handelingen verricht worden met het doel orgaantransplantatie mogelijk te maken. Het is dus bij NHB donatie toegestaan, vóórdat de expliciete wens van de overledene c.q. de nabestaanden bekend is, een koelcatheter in te brengen en met het koelen van organen te beginnen. Potentiële donoren zijn hierdoor makkelijker voor donatie beschikbaar en er kan sneller een donatieprocedure gestart worden. Daarnaast zal het nieuwe centrale registratie systeem mensen de gelegenheid bieden zich te laten registreren als donor. Momenteel wordt waarschijnlijk een flink deel van de potentiële donaties niet gerealiseerd omdat de wens van de overledene niet bekend is en nabestaanden niet op tijd hun toestemming kunnen geven. Hopelijk biedt het registratie systeem een oplossing voor dit probleem en maakt het een succesvolle invoering van NHB donatie makkelijker. Waarschijnlijk alleen een 'opting-out' wetgeving, waarbinnen iedereen donor is tenzij bij leven anderszins geregistreerd, zal een maximaal benutten van het NHB donor potentieel mogelijk maken.

Uit onze studies blijkt dat MP als preservatiemethode voor NHB donornieren de eerste keus is. Met MP is het functionele resultaat van NHB donornieren beter dan met CS. Tevens kan gedurende MP de nier getest worden en dus transplantatie van avitale nieren worden voorkomen. Door tijdens MP α GST te bepalen, kan de schade aan de nier en daarmee de viabiliteit bepaald worden. De vrees een niet functionerende nier te transplanteren kan zo worden weggenomen. Dit zal de acceptatie van NHB donatie bevorderen en leiden tot meer donatieprocedures. Ondanks MP blijft DF vaker voorkomen bij NHB dan bij HB donornieren. Hoewel DF wordt gezien als een voorspeller van een slecht transplantatie resultaat op de lange termijn, is dit niet het geval bij onze NHB donornieren. Hoewel bij NHB donornieren DF

dus niet vaker reëctie geeft noch vaker leidt tot verlies van het transplantaat, blijft het een negatief aspect van het transplanteren van NHB donornieren.

Door preservatievloeistoffen speciaal voor ischaemisch beschadigde nieren te ontwikkelen zou de ischaemische schade en dus DF behandelbaar kunnen worden. Uit dierexperimenteel onderzoek lijkt het mogelijk reperfusie schade te onderdrukken door de ontvanger te behandelen (platelet-activating-factor antagonist, adenosine remming) en zo DF te verminderen. Uiteraard dient additionele schade bij reeds ischaemisch beschadigde nieren tot een minimum beperkt te blijven en moet de nier onder de meest gunstige voorwaarden getransplanteerd worden. Zo moeten ontvangers zorgvuldig geselecteerd worden, moet de preservatietijd zo kort mogelijk zijn en zou cyclosporine nefrotoxiciteit voorkomen kunnen worden met inductie immunotherapie.

MP speelt een belangrijke rol bij NHB nierdonatie en het lijkt wenselijk preservatiecentra op te zetten zodat NHB donornieren, en dan met name die nieren met vermoedelijk uitgebreide ischaemische schade, machinaal gepreserveerd en op hun transplanteerbaarheid getest kunnen worden. In deze centra zal ook voortgaand onderzoek gedaan kunnen worden naar preservatiemethoden voor ischaemisch beschadigde nieren en andere manieren om DF te verminderen.