

Kidney donation after cardiac death : exploring quantity and quality

Citation for published version (APA):

de Vries, E. E. (2013). *Kidney donation after cardiac death : exploring quantity and quality*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2013

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.

Samenvatting

SAMENVATTING

Niertransplantatie bij patiënten met eindstadium nierfalen leidt, in vergelijking met dialyse, tot een betere levensverwachting en kwaliteit van leven. Er bestaat echter een toenemend tekort aan donornieren. Naast orgaandonatie na hersendood, waarbij organen tot uitname worden voorzien van zuurstofrijk bloed, wordt er sinds enkele decennia gebruik gemaakt van orgaandonatie na hartstilstand. In tegenstelling tot nieren van orgaandonatie na hersendood, leidt orgaandonatie na hartstilstand tot een hoger percentage vertraagde transplantaatfunctie of primaire non-functie door een onvermijdelijke periode van warme ischemie (afwezigheid van zuurstofrijke circulatie) tussen hartstilstand en orgaanpreservatie. Desalniettemin heeft orgaandonatie na hartstilstand in Nederland een belangrijke plaats verworven in de huidige donatiepraktijk. Alhoewel naast orgaandonatie na hartstilstand en hersendood ook levende donoren een groot aandeel hebben verkregen in de donorpool, ontvangt jaarlijks slechts 25% van de patiënten op de wachtlijst een nier. Dit komt neer op een gemiddelde wachttijd van 4 jaar. Een bredere toepassing van orgaandonatie na hartstilstand kan het aantal niertransplantaties 2,5 tot 4 maal doen stijgen, hetgeen voldoende is om de wachtlijst voor niertransplantatie te verkorten of zelfs te elimineren. Om de groep donoren na hartstilstand verder uit te breiden wordt in dit proefschrift aandacht besteed aan een subgroep donoren: de kinderdonor.

Deel I: Kwantiteit verbetering van nierdonatie na hartstilstand

In **hoofdstuk 2** worden alle aspecten rondom kinderdonatie en transplantatie kort beschreven. Zowel kinderdonatie na hartstilstand als na hersendood wordt besproken. Zoals bekend uit de huidige literatuur, komt transplantaatfalen op de korte termijn vaker voor bij kindernieren dan bij volwassen nieren. Dit geldt hoofdzakelijk voor de allerjongste donornieren. Een veel voorkomende complicatie van transplantatie van een kindernier is het postoperatief optreden van trombose van de transplantatienier; een gevolg van de kleine niervaten en de relatief hoge flow in een klein orgaan (hyperfiltratie schade). 'En bloc' transplantatie komt aan bod, het transplanteren van twee nieren in één ontvanger. De leeftijd en het gewicht van de donor, evenals de grootte van de donornier worden gebruikt om een afweging te maken tot het al dan niet en bloc transplanteren van de nieren. Richtlijnen hieromtrent variëren tussen verschillende centra. In Nederland is het percentage donoren na hartstilstand binnen de kinderdonoren hoog in vergelijking met bijvoorbeeld de VS, 20% vs. 8%, respectievelijk. We zien een dalend totaal aantal kinderdonoren in de laatste 20 jaar. Daarom hebben we in **hoofdstuk 3** het gehele proces van kinderdonatie na hartstilstand in Nederland weergegeven. We beschrijven de ethische bezwaren, de procedure en het resultaat na transplantatie. Deze studie rapporteert de grootste serie kinderdonornieren na hartstilstand verschenen in de literatuur. We geven een gedetailleerde beschrijving van de donatieprocedure zoals deze in Maastricht wordt toegepast met specifieke aandacht voor end-of-life care. We geven de voorkeur aan het staken van de behandeling van een donor na hartstilstand op de intensive care, om optimale zorg rondom het einde te waarborgen. We hopen dat deze procedure wordt overgenomen in nieuwe protocollen betreffende kinderdonatie na hartstilstand. Ondanks beperkte literatuur betreffende de resultaten en de ethische kwesties, heeft kinderdonatie na hartstilstand ertoe geleid dat de donorpool voor nieren in ons centrum met 30% is toegenomen. De resultaten van kindernierdonatie na hartstilstand zijn goed; vergelijkbaar met een grote studie uit de VS dat de resultaten beschrijft van volwassen nierdonatie na hartstilstand. Daarom concluderen we dat kinderdonoren na hartstilstand op ethisch verantwoorde wijze en met goede resultaten de donorpool kunnen vergroten.

In **hoofdstuk 4** hebben we de resultaten van kinderdonornieren na hartstilstand vergeleken met de resultaten van kinderdonornieren na hersendood. Alle ontvangers van nieren afkomstig van

kinderdonoren na hartstilstand en na hersendood <18 jaar, getransplanteerd tussen januari 1981 en juli 2006, werden geïnccludeerd in deze studie. 91 patiënten werden getransplanteerd met een nier van een kinderdonor na hartstilstand, 405 patiënten ontvingen een nier van een kinderdonor na hersendood. Nieren van donoren na hartstilstand waren significant geassocieerd met een hoger percentage primaire non-functie (9 vs. 2%). De donor leeftijd blijkt een onafhankelijke voorspeller voor primaire non-functie te zijn. De nierfunctie is gelijk in beide groepen maar na correctie voor versturende variabelen is het risico op nierfalen in de groep nieren na hartstilstand hoger. Patiënt overleving was hetzelfde in de twee groepen. Ondanks de slechtere resultaten op de korte termijn in de groep nieren na hartstilstand, zijn de resultaten van deze studie vergelijkbaar met de resultaten van volwassen donatie na hartstilstand. Zodoende kunnen we concluderen dat nieren van kinderdonoren na hartstilstand veilig kunnen worden toegevoegd aan de donorpool. We hopen dat deze studies overige centra aanmoedigen tot het starten van 'kinderdonatie na hartstilstand'-programma's.

Deel 2: Kwaliteitverbetering van nierdonatie na hartstilstand

Na donatie en voorafgaand aan transplantatie zal elke nier, afhankelijk van de eigenschappen van de donor(nier) zoals leeftijd, voorgeschiedenis en warme ischietijd, al dan niet worden geaccepteerd voor transplantatie. Het afwijzen van een te groot aantal nieren zal de wachtlijst doen verlengen. Het accepteren van te veel nieren daarentegen, met andere woorden, een hoog percentage primaire non-functie na transplantatie, is een ernstige complicatie. Patiënten die een nier ontvangen met primaire non-functie worden onnodig blootgesteld aan de risico's van de operatie en van immunosuppressieve behandeling. Alhoewel patiënten na primaire non-functie hun wachttijd bij Eurotransplant behouden, wordt de mogelijkheid tot retransplantatie beperkt door immunologische sensibilisatie tegen antigenen van de donor.

Om het aantal nieren dat resulteert in primaire non-functie te verminderen, hebben we technieken onderzocht die een voorspelling van de nierfunctie mogelijk maken alvorens over te gaan tot transplantatie. Ondanks dat nierdonatie na hartstilstand bewezen heeft een waardevolle toevoeging te zijn op de huidige donorpool, gaat, zoals eerder beschreven, transplantatie van deze nieren gepaard met een hoger percentage primaire non-functie. Naast het voordeel van machine preservatie op de uitkomst van de nieren, biedt machine preservatie ook mogelijkheden om de transplantaatuitkomst te voorspellen. De perfusiesnelheid en de vaatweerstand schetsen de toestand van het renale vaatbed en zijn zo een weerslag van de ischemische schade die voorafgaand aan orgaanuitname is geleden. De vaatweerstand is de weerstand die berekend wordt door de in de machine opgewekte flow te delen door de pompdruk van de machine. Veel onderzoek is gedaan naar de waarde van deze vaatweerstand in het voorspellen van de nierfunctie vlak na transplantatie. Echter, vanwege de relatief kleine groep nieren met primaire non-functie is het slecht mogelijk om statistisch significante uitspraken te doen. Omdat we in Maastricht vanaf 1993 alle nieren van donoren na hartstilstand op de machine hebben gepreserveerd en dit een groep betreft van zeer marginale nieren, resulteerde dit in een relatief hoog percentage primaire non-functie.

Zodoende hebben we in **hoofdstuk 5** onderzocht of de vaatweerstand geassocieerd is met primaire non-functie en of deze parameter kan worden gebruikt in de besluitvorming tot het al dan niet accepteren van een nier voor transplantatie. De resultaten laten zien dat de vaatweerstand aan het begin van machine perfusie significant geassocieerd is met primaire non-functie. De werkelijk voorspellende waarde is echter beperkt. De beslissing om een nier te accepteren dan wel af te keuren voor transplantatie blijft een multifactorieel proces. Met andere woorden, de vaatweerstand is wel een risicofactor voor primaire non-functie, maar er kan geen grenswaarde worden gegeven waarboven een nier moet worden afgekeurd. Desondanks zal de vaatweerstand een waardevolle aanvulling zijn op het besluitvormingsproces dat reeds gebruikt wordt.

Een andere techniek, welke zou kunnen worden toegepast tijdens machine preservatie om primaire non-functie na transplantatie te kunnen voorspellen, is het meten van biomarkers in de preservatievloeistof. Biomarkers zijn eiwitten die uit beschadigde tubulaire epitheelcellen lekken zoals lactaat dehydrogenase (LDH), glutathion-S-transferase (GST) en fatty-acid binding protein (FABP). Literatuur hierover is schaars. Daarom hebben we, in **hoofdstuk 6**, de diagnostische waarde van de biomarkers GST, LDH en H-FABP geëvalueerd, om zowel vertraagde transplantaatfunctie als primaire non-functie te kunnen voorspellen. We concluderen dat de diagnostische waarde van GST, LDH en H-FABP slecht is en adviseren om nieren niet af te wijzen op basis van enkel een hoge concentratie biomarkers.

Zoals eerder beschreven kan de hogere incidentie van primaire non-functie in nieren van donoren na hartstilstand worden toegeschreven aan de periode van warme ischemie. Deze periode van warme ischemie leidt tot meer schade aan de capillairen door trombose, vasoconstrictie en oedeem en kan resulteren in een verminderd vaatvolume van de nier. Zodoende onderzochten we een geheel nieuwe techniek om het vaatvolume te bepalen: de 'ultrasound dilution technique'. Hiermee zou de nierfunctie na transplantatie kunnen worden voorspeld. Deze techniek werd oorspronkelijk gebruikt om het circulerende volume in hemodialyse apparatuur te bepalen. In **hoofdstuk 7** hebben we de validiteit en reproduceerbaarheid van deze techniek bepaald in varkensnieren tijdens machine perfusie. We laten zien dat de 'ultrasound dilution technique' een valide techniek is om het vaatvolume van een nier te meten. De reproduceerbaarheid van de techniek was goed met een relatief kleine standaarddeviatie en een acceptabele variatiecoëfficiënt ($8\% \pm 5.2\%$). Daarnaast laten we zien dat de verschillen in warme ischemie worden weerspiegeld in het vaatvolume van de nier. Toekomstige experimenten zullen zich richten op metingen in humane nieren, om het vaatvolume van de nier te kunnen correleren met de uitkomst na transplantatie.

Naast de genoemde methoden om vóór transplantatie de functie van de nier te voorspellen keken we naar methoden om ná transplantatie de functie van de nier te evalueren. Om ischemische schade te beperken worden frequent nieuwe therapieën ontwikkeld. Echter om de volledige therapeutische waarde te kunnen analyseren zijn niet-invasieve beeldvormende technieken nodig voor de *in vivo* visualisatie van de verschillende compartimenten van de nier en evaluatie van de nierfunctie. In **hoofdstuk 8** werd functionele (blood oxygenation level dependent (BOLD) en dynamic contrast enhanced (DC)) MRI ingezet om deze doelen te verwezenlijken. Het is bekend dat onder fysiologische omstandigheden de medulla van de nier slecht geoxygeneerd is om de concentratie van de urine te optimaliseren. Na het selectief klemmen van de nierarterie laten we inderdaad zien dat de buitenste medulla (de regio van de dikke opstijgende lissen van Henle) van muizennieren na 45 minuten warme ischemie significant slechter is geoxygeneerd dan die van de contralaterale nier tot zo'n 24 uur na ischemie/reperfusie. In de cortex daarentegen is dit verschil niet aantoonbaar. DCE MRI laat een significant gereduceerde nierfunctie zien in de ischemisch beschadigde nieren. Zowel perfusie als filtratie zijn verminderd in de aangedane nier, beide tot 24 uur na de toegebrachte schade. Concluderend is MRI een geschikte methode voor niet-invasieve beeldvorming van de oxygenatie en de functie van de nier. MRI heeft de potentie om nier-pathologie in een vroeg stadium op te sporen en kan daardoor leiden tot optimalisatie van onderzochte technieken, eerdere interventie of verandering van therapie om verdere nierschade te voorkomen.

In dit proefschrift, met het oog op de verbetering van het aantal en de kwaliteit van beschikbare donoren, wordt een uiteenzetting gegeven van de overwegingen, de procedure en de resultaten van het gebruik van nieren van kinderdonoren na hartstilstand. We concluderen dat ethische overwegingen kunnen worden overkomen en dat end-of-life care niet in het gedrang komt wanneer een medisch zinloze behandeling op de intensive care wordt gestaakt. Alhoewel de incidentie van primaire non-functie hoger is in kinderdonoren na hartstilstand dan na hersendood, is de uitkomst van kindernierdonatie uitstekend.

Tevens, om het aantal nieren resulterend in primaire non-functie terug te dringen, hebben we een tweetal technieken onderzocht dat informatie geeft over de nierfunctie na transplantatie. Ten eerste laten we zien dat de vaatweerstand van donornieren na hartstilstand significant geassocieerd is met primaire non-functie. Ten tweede werd de voorspellende waarde van biomarkers (GST, LDH en H-FABP) in de perfusie vloeistof bepaald en adviseer we om nieren niet af te wijzen enkel op basis van een hoge concentratie biomarkers. Ten slotte hebben we een nieuwe techniek bestudeerd om het circulerende volume in varkensnieren te meten; de 'ultrasound dilution technique'. We laten zien dat de techniek valide en reproduceerbaar is en tonen aan dat er een relatie is met de duur van de warme ischemie. Nader onderzoek met humane nieren is nodig om de klinische relevantie ervan aan te tonen. Om op niet-invasieve wijze de functie van de nier ná transplantatie te kunnen beoordelen hebben we BOLD en DCE MRI onderzocht in muizenieren. Dit zou in de toekomst kunnen leiden tot *in vivo* evaluatie van nieuwe therapieën en snelle detectie van niet-functionerende nieren.