



Samenvatting proefschrift Jeff A. Lafranca

“Shifting paradigms in live kidney donation and transplantation”

**Promotie: 23 juni 2015
Erasmus Universiteit Rotterdam**

Promotor:
Prof. dr. J.N.M. IJzermans

Co-promotor:
Dr. F.J.M.F. Dor

In hoofdstuk één wordt een overzicht gegeven van de opzet van het proefschrift, waarbij verschillende topics op het gebied van nierdonatie bij leven en transplantatie worden uitgelicht. De toenemende incidentie van eindstadium nierfalen heeft geleid tot een toename in de noodzaak voor donor organen, aangezien niertransplantatie de beste behandeling blijft voor deze groep patiënten. Helaas kan het aantal beschikbare nieren van overleden donoren het tekort niet opvullen. Gelukkig is nierdonatie bij leven een oplossing voor dit probleem, welke verschillende voordelen heeft ten opzichte van donatie na de dood. Bovendien, voor de patiënten die geen (geschikte) levende donor hebben, zijn er verschillende inventieve programma's ontwikkeld. Selectie, screening en informed consent van levende nierdonoren wordt besproken, inclusief de zogenaamde 'extended criteria' levende nierdonoren. Deze bestaan uit potentiële nierdonoren met een of meer comorbiditeiten, zoals overgewicht of obesitas, hypertensie, hogere leeftijd, meerdere bloedvaten van de nieren, of donoren met nierstenen. Verder worden vrouwen in de vruchtbare leeftijd en jongeren (onder de 18) in sommige centra beschouwd als 'geen-standaard/extended' donoren. Verschillende van deze criteria zijn onderzocht in dit proefschrift om een overzicht van de uitkomsten van deze donoren te geven en om een definitief antwoord te vinden of deze groep veilig geïnccludeerd kan worden om de donor pool te vergroten. Hoofdstuk twee beschrijft een systematisch review die uitgevoerd is om de huidige richtlijnen over extended criteria donoren en de literatuur op dit gebied te combineren. Het doel was om inzicht te krijgen in de huidige opvattingen over donoren van hogere leeftijd, met overgewicht of obesitas, hypertensie, afwijkingen in de bloedvaten, vrouwen in de vruchtbare leeftijd en jongeren als potentiële donoren. Op basis van de analyse van de beschikbare richtlijnen, concluderen we dat er geen uniforme benadering is betreft extended criteria donoren. Stellingen over in- of exclusie van deze donoren blijven vaag, en zijn vaak van subjectieve aard en niet altijd gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Op basis van de analyse van de literatuur, is nierdonatie bij leven bij oudere donoren (tot de leeftijd van 70 jaar) veilig aangezien uitkomsten vergelijkbaar zijn met die van jongere donoren. Donoren met obesitas hebben ook vergelijkbare uitkomsten ten opzichte van slankere donoren, in korte- en



medio duur van follow-up. Echter, lange-termijn data ontbreekt. Aangezien er weinig literatuur beschikbaar is die de veiligheid bewijst van donatie van donoren met hypertensie is voorzichtigheid geboden. Donoren met maximaal twee antihypertensiva kunnen echter veilig worden geïncorporeerd. De aanwezigheid van meerdere bloedvaten van de nier is niet direct schadelijk voor de donor en vrouwen in de vruchtbare leeftijd kunnen ook veilig geïncorporeerd worden als donor. Alhoewel uitkomsten na donatie van jongeren vergelijkbaar is met volwassen donoren, moet deze groep alleen beschouwd worden als potentiële donor als er geen andere opties zijn. Samenvattend concluderen we dat de geanalyseerde factoren die hierboven genoemd zijn niet beschouwd moeten worden als absolute contra-indicatie voor nierdonatie bij leven. Aangezien we nieuwsgierig waren naar de huidige mening van transplantatie professionals voor wat betreft extended donor criteria, hebben we een online enquête uitgevoerd, welke wordt gepresenteerd in hoofdstuk drie. De vragenlijst bestond uit twee delen; een 'objectief' deel welke vroeg naar het centrum beleid ten aanzien van de aanvaarding van extended criteria nierdonoren, en een 'subjectief' deel voor transplantatie chirurgen, met betrekking tot hun persoonlijke ervaringen en meningen betreffende dit onderwerp. Vragen werden opgenomen over diverse extended donor criteria, preoperatieve beeldvorming, multidisciplinaire team discussies en operatietechnieken. Er werden significante verschillen gevonden tussen de regio's in Europa in de aanvaarding van donoren met diverse extended criteria. Bovendien werd er waargenomen dat er verschillen bestaan over preoperatieve work-up, zowel in specialisten die donoren screenen als in preoperatieve beeldvorming. Opmerkelijk is dat bijna een kwart van de transplantatie professionals soms afwijkt van hun centrum beleid, en dat er min of meer vergelijkbare persoonlijke overtuigingen zijn met betrekking tot extended criteria. Door het uitvoeren van dit onderzoek onder een grote groep van transplantatie professionals in Europa en andere landen over de wereld, hebben we inzicht gekregen in zowel het centrum beleid als persoonlijke meningen van aanvaarding van extended criteria donoren. Er worden verschillen gezien in zowel centra beleid als persoonlijke opvattingen, waaruit blijkt dat er een uniforme richtlijn noodzakelijk is, die een duidelijk advies geeft over de in- dan wel exclusie van extended criteria donoren. Hoofdstuk vier beschrijft een systematisch review, dat werd uitgevoerd om de huidige praktijken te onthullen over de informed consent procedure voor levende nierdonoren wereldwijd, met het doel om deze uiteindelijk te kunnen optimaliseren en standaardiseren. We zien dat procedures sterk variëren tussen de centra en dat transplantatie professionals variëren in informatie die ze verstrekken. Hoewel onderzoek heeft aangetoond dat de donoren vaak hun besluit maken op basis van moreel redeneren in plaats van op de afweging tussen risico's en voordelen, blijft het van cruciaal belang om ze te voorzien van nauwkeurig, uniforme informatie. Dit is temeer van belang omdat donoren in enkele gevallen hebben gerapporteerd dat ze niet goed geïnformeerd of voorbereid zijn voorafgaand aan de donatie. Hoewel een gestandaardiseerde procedure niet automatisch de beste oplossing is, blijft het essentieel om de verschillen in educatie van levende donoren tussen transplantatiecentra te minimaliseren. We concluderen dat er een duidelijke behoefte is aan richtlijnen over hoe informatie te verstrekken en informed consent te verkrijgen van levende nierdonoren, om transplantatie professionals te helpen bij het optimaal voorbereiden van potentiële donoren. In hoofdstuk vijf, presenteren we een systematisch review en meta-analyse over de relatie tussen de body mass index (BMI) en de resultaten van laparoscopische donornefrectomie. Een BMI boven 35 wordt algemeen beschouwd als een relatieve contra-indicatie voor donatie. Na screening en selectie van de



artikelen, werden er uiteindelijk veertien studies geïnccludeerd en beoordeeld. Acht perioperatieve uitkomstmaten van donoren werden gebruikt voor de meta-analyse. Drie van deze uitkomstmaten toonden significante verschillen in het voordeel van lage BMI (<30) donors: gemiddeld verschil in operatieduur, gemiddeld verschil in stijging in serum creatinine, en risicoverhouding voor conversie. In de andere vijf uitkomstmaten, werden er geen significante verschillen gevonden tussen de groepen. Wat voornamelijk van belang is, is dat het aantal perioperatieve complicaties niet hoger was bij donoren met een BMI hoger dan 30. We concluderen dat een hoge BMI op zichzelf geen contra-indicatie is voor nierdonatie bij leven, op basis van korte termijn resultaten. Lange termijn follow-up moet echter eerst bekend zijn om de veiligheid van donoren te kunnen garanderen. Hoofdstuk zes beschrijft een retrospectieve studie die we hebben uitgevoerd in het cohort van levende nierdonoren in het Erasmus MC vanaf 2004 tot 2013, waarbij de rol van perirenale en intra-abdominale vetmassa is beoordeeld. Op basis van de CT-scans werden er volumetrieën berekend van de hoeveelheid perirenaal vet in mm³. Als validatie werden verschillende lineaire metingen van abdominaal visceraal vet (IAFmetingen) uitgevoerd op zowel CT- als MRI-scans. Deze gegevens werden gecorreleerd met verschillende uitkomstmaten van laparoscopische donornefrectomie in zowel univariabele en multivariabele regressie modellen. Zoals we al verwachtten, correleert de BMI met een aantal uitkomstmaten van laparoscopische donornefrectomie. Echter, het volume van perirenaal vet toonde een sterkere correlatie in nog meer uitkomstmaten in univariabele en multivariabele regressie: operatieduur, geschat bloedverlies en verschil in serum creatinine en de geschatte GFR op een jaar na de donatie. Bovendien tonen de IAF-metingen dezelfde significante correlatie, zowel in het CT-cohort als in het MRI-cohort. Hiermee hebben we bevestigd dat de BMI op zichzelf niet de beste voorspeller is voor uitkomsten na laparoscopische donornefrectomie. Bovendien heeft donor BMI geen correlatie met de uitkomsten van niertransplantatiepatiënten. Naar onze mening zou de meting van intra-abdominaal vet een nuttige extra parameter kunnen zijn in het voorspellen van de peri- en postoperatieve uitkomsten van laparoscopische donornefrectomie en moet deze worden opgenomen in de beoordeling van mogelijke levende nierdonoren. Omdat niet alleen goede uitkomsten van levende nierdonoren belangrijk zijn, hebben we ook gekeken naar de resultaten na niertransplantatie van ontvangers met een hoge BMI. In hoofdstuk zeven, beschrijven we de rol van de BMI bij deze patiënten, op basis van een systematisch review en meta-analyse. De meerderheid van de uitkomstmaten toonde significante verschillen in het voordeel van ontvangers met een BMI onder de 30. Zowel perioperatieve uitkomstmaten (zoals wondinfectie, wonddehiscentie en littekenbreuken), als delayed graft function en acute afstoting kwam vaker voor bij ontvangers met een hoge BMI. Verder was overleving van het orgaan en de ontvangers minder lang in deze groep, ten minste tot drie jaar na de transplantatie. Ontvangers met een hoge BMI hadden zelfs een anderhalf keer zo hoge kans om te overlijden binnen een paar jaar na de transplantatie. We stellen daarom dat patiënten die lijden aan eindstadium nierfalen met een BMI boven de 30 moeten afvallen voor een niertransplantatie. Indien dit niet kan worden bereikt met de gebruikelijke maatregelen, en zeker in het geval van morbide obesitas, zou bariatrische chirurgie overwogen moeten worden. Hoofdstuk acht bespreekt donornieren met meerdere nier(slag)aders. Aangezien er gedacht wordt dat het doneren van een nier met complexe anatomie een verhoogd risico heeft op het optreden van complicaties (voor zowel de donor als de ontvanger) hebben we een analyse uitgevoerd van de prevalentie van deze anatomie in het cohort van het Erasmus MC



van 2006 tot 2013. Vasculaire anatomie zoals afgebeeld door MRA, CTA of andere modaliteiten werd vergeleken met intra-operatieve bevindingen. Hiernaast is er ook gekeken naar de invloed van meervoudige anatomie op de uitkomsten van donoren en ontvangers. CTA had de hoogste nauwkeurigheid voor wat betreft de weergave van de vasculaire anatomie preoperatief. Wat betreft de uitkomsten van donoren met meervoudige anatomie, waren warme ischemie tijd en skin-to-skin tijd significant langer als de nier meerdere nierarteriën had. Skin-to-skin tijd was significant langer en het aantal complicaties (Clavien-Dindo Graad I) was hoger bij donoren met meerdere nierven. Uitkomsten van niertransplantatiepatiënten toonde een significant verhoogde warme ischemie tijd, hogere incidentie van delayed graft function en lagere incidentie van acute afstoting (met biopsie bewezen) bij patiënten die een nier met meerdere arteriën ontvingen ten opzichte van nieren met enkelvoudige anatomie. Er moet echter worden opgemerkt dat deze uitkomstmaten van relatief lage klinische waarde zijn, aangezien overleving van het orgaan en de patiënt overleving niet slechter was bij ontvangers van een nier met meervoudige anatomie. We concluderen dat meervoudige anatomie niet beschouwd moet worden als contra-indicatie, aangezien het weinig invloed heeft op de klinische resultaten bij zowel de donor als bij niertransplantatiepatiënten. In hoofdstuk negen presenteren we een systematisch review over de prevalentie van nierstenen (nephrolithiasis) onder levende nierdonoren en een cohort analyse van levende nierdonoren die gedoneerd hebben tussen 1994 en 2014 (n = 1555) in het Erasmus MC. Omdat er weinig bekend is over de aanwezigheid van nierstenen in levende nierdonoren en donornieren, hebben we geprobeerd om meer inzicht te krijgen betreffende dit onderwerp. In de huidige richtlijnen staat dat nephrolithiasis ten minste beschouwd moet worden als een relatieve contra-indicatie voor donornefrectomie vanwege het toekomstig risico op een recidief, obstructies, en infecties van de nier die achterblijft in de donor. Daarnaast is nephrolithiasis niet alleen een potentieel gevaar voor de donor; onbedoelde transplantatie van een nier met stenen zou ook de uitkomsten van de ontvanger kunnen benadelen. De prevalentie van nierstenen in levende nierdonoren in de literatuur varieert van 0,6% - 7%. In ons cohort, was de prevalentie van nierstenen 2,3% (36 levende nierdonoren). De enkele complicaties die optraden bij ontvangers in ons cohort door nierstenen werden allen succesvol behandeld. Transplantaatoverleving was niet slechter ten opzichte van transplantatie van nieren zonder nierstenen. Van de vijftien donoren die een nier hadden gedoneerd zonder nierstenen, maar die wel één of meerdere stenen hadden in de contralaterale nier die achterbleef, traden er in slechts twee gevallen complicaties op die met succes werden behandeld. Op basis van de beschikbare literatuur en de cohort analyse blijkt dat transplantatie van nieren met stenen veilig is. Bovendien zijn de resultaten van levende nierdonoren met één of meer stenen in de niet gedoneerde nier, uitstekend. We zijn van mening dat richtlijnen moeten worden bijgewerkt, zodat potentiële levende nierdonoren met stenen op voorhand niet moeten worden uitgesloten van donatie.